

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE, LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

ŠIKLŮV ÚSTAV PATOLOGIE



**DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA VYBRANÝCH
VZÁCNĚJŠÍCH BENIGNÍCH NÁDORŮ PLIC
A PLEURY**

Petr Mukenšnabl

Dizertační práce

Plzeň, 2010

Obor studia : Patologie

Školitel : Prof.MUDr.František Fakan, CSc.

Poděkování

Rád bych na tomto místě poděkoval svému školiteli Prof.MUDr.Františku Fakanovi, CSc. za odborné vedení a cenné připomínky při vypracování této dizertační práce. Děkuji také všem kolegyním a kolegům z Šiklova ústavu patologie, zejména přednostovi ústavu Prof.MUDr. Michalovi Michalovi, za spolupráci a možnost se věnovat problematice plicní patologie. Dále děkuji kolegům z Kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí a z Chirurgické kliniky Fakultní nemocnice Plzeň za výbornou spolupráci nejen po dobu přípravy této práce. Děkuji i všem kolegům ze spřízněných pracovišť patologie v České republice, Slovenské republice i ze vzdáleného zahraničí za poskytnutí studijního materiálu a za odborné rady. V neposlední řadě děkuji vynikajícím laborantkám Šiklova ústavu patologie za perfektně odvedenou práci při přípravě preparátů a za vždy ochotnou spolupráci, bez níž by tato práce nemohla nikdy vzniknout.

Prohlášení autora

Autor dizertační práce „**Diferenciální diagnostika vybraných vzácnějších benigních nádorů plic a pleury**“ souhlasí s jejím zapůjčováním dle zavedených pravidel.

Plzni, květen 2010

Petr Mukenšnabl

Dizertační práce byla mimo jiné vypracována na podkladě vlastních publikovaných prací, z nichž některé popisují nové benigní nádorové jednotky plic.

Mukenšnabl P, Michal M, Dvořáčková J :

Multiple glomangioma of the lung.
Virchows Arch, 2001, 439, 353
IF 2,045

Michal M, Mukenšnabl P :

Epithelial plasma cell granuloma-like tumors of the lungs.
A hitherto unrecognized tumor.
Pathol Res Pract, 2002, 198, 311-316
IF 0,850

Mukenšnabl P :

Neobvyklý plicní hamartom.
Biomedical Papers, 2001, 145, 1, 41

Mukenšnabl P, Hadravská Š :

Unusual pulmonary chondroid hamartoma.
Histopathology, 2002, 41, Suppl. 1, 10
IF 2,869

OBSAH

1. Předmluva	1
1.1 Teoretický úvod	1
1.2 Klasifikace benigních a psdotumorózních procesů dolních cest dýchacích	3
1.3 Současný stav problematiky	4
1.4 Seznam použité literatury k úvodní části práce	4
2. Záměr studie	6
3. Materiál a metodiky	6
3.1 Materiál	6
3.2 Metodiky	7
3.2.1 Histologické vyšetření	7
3.2.2 Imunohistochemické vyšetření	8
3.2.3 Ultrastrukturální vyšetření	10
4. Výsledky	10
4.1	
<u>KAPITOLA 1</u>	11
Recidivující mnohotný glomový nádor plic	
4.1.1 Úvod	11
4.1.2 Materiál a metodiky	11
4.1.3 Výsledky	12
4.1.4 Diskuze	13
4.1.5 Závěry	16
4.1.6. Fotodokumentace	17
4.1.7 Seznam použité literatury	20
4.2	
<u>KAPITOLA 2</u>	26
Plasmocelulárnímu granulomu (inflamatornímu myofibroblastickému tumoru) podobný epitelový nádor	
4.2.1 Úvod	26
4.2.2 Materiál a metodiky	26

4.2.3	Výsledky	27
4.2.4	Diskuze	28
4.2.5	Závěry	30
4.2.6	Fotodokumentace	31
4.2.7	Seznam použité literatury	34
4.3		
	<u>KAPITOLA 3</u>	38
	Chondroidní hamartom se strukturami karcinoidového tumorletu	
4.3.1	Úvod	38
4.3.2	Materiál a metodiky	38
4.3.3	Výsledky	39
4.3.4	Diskuze	40
4.3.5	Závěry	43
4.3.6	Fotodokumentace.....	45
4.3.7	Seznam použité literatury	49
4.4		
	<u>KAPITOLA 4</u>	53
	Lymfangioleiomyomatóza plic	
4.4.1	Úvod	53
4.4.2	Materiál a metodiky	53
4.4.3	Výsledky	53
4.4.4	Diskuze	54
4.4.5	Závěry	57
4.4.6	Fotodokumentace	59
4.4.7	Seznam použité literatury	61
4.5		
	<u>KAPITOLA 5</u>	66
	Sklerozující hemangiom (neobvyklé varianty s metastázami do lymfatických uzlin a s glandulárním papilomem a v kombinaci s karcinoidovým tumorlet tumorem)	
4.5.1	Úvod	66
4.5.2	Materiál a metodiky	66
4.5.3	Výsledky	67
4.5.4	Diskuze	69
4.5.5	Závěry	73

4.5.6	Fotodokumentace.....	75
4.5.7	Seznam použité literatury	80
4.6		
	<u>KAPITOLA 6</u>	85
	Papilární adenom	
4.6.1	Úvod	85
4.6.2	Materiál a metodiky	85
4.6.3	Výsledky	85
4.6.4	Diskuze	86
4.6.5	Závěry	87
4.6.6	Fotodokumentace	88
4.6.7	Seznam použité literatury	89
4.7		
	<u>KAPITOLA 7</u>	91
	Alveolární adenom	
4.7.1	Úvod	91
4.7.2	Materiál a metodiky	91
4.7.3	Výsledky	92
4.7.4	Diskuze	92
4.7.5	Závěry	93
4.7.6	Fotodokumentace	95
4.7.7	Seznam použité literatury	97
4.8		
	<u>KAPITOLA 8</u>	99
	Adenom mucinózní žlásky bronchu (mukoidní žlázový adenom)	
4.8.1	Úvod	99
4.8.2	Materiál a metodiky	99
4.8.3	Výsledky	100
4.8.4	Diskuze	101
4.8.5	Závěry	102
4.8.6	Fotodokumentace	104
4.8.7	Seznam použité literatury	105
4.9		
	<u>KAPITOLA 9</u>	107

Nádor plic z granulárních buněk	
4.9.1 Úvod	107
4.9.2 Materiál a metodiky	107
4.9.3 Výsledky	108
4.9.4 Diskuze	108
4.9.5 Závěry.....	110
4.9.6 Fotodokumentace	112
4.9.7 Seznam použité literatury	113
4.10	
<u>KAPITOLA 10</u>	117
Desmoidální fibromatóza pleury	
4.10.1 Úvod	117
4.10.2 Materiál a metodiky	117
4.10.3 Výsledky	118
4.10.4 Diskuze	118
4.10.5 Závěry	120
4.10.6 Fotodokumentace	121
4.10.7 Seznam použité literatury	122
5. Závěry	124
6. Seznam publikací autora tématicky se vztahující k patologii plic a pleury	125
7. Seznam přednášek autora tématicky se vztahující k patologii plic a pleury	131
8. Seznam nejčastěji použitých zkratk	154

1. Předmluva

Dizertační práce se zabývá problematikou benigních procesů plic a pleury se zaměřením na léze méně obvyklé zejména z hlediska jejich správné klasifikace a diferenciální diagnostiky. V průběhu let jsme shromáždili téměř 5 desítek případů různých benigních nádorů a pseudotumorózních procesů plic, pleury a mediastina a z nich jsme do této práce vybrali 10 případů, o kterých si myslíme, že jsou vzácné a diferenciálně diagnosticky obtížné. Ve spise jsou uváděny jednak plicní a pleurální benigní procesy, které jsme popsali buď jako první nebo které jsou popsány ve světovém písemnictví jen v malém počtu případů pro jejich sporadický výskyt. Nicméně to neznamena, že se tyto nádory nemohou vyskytnout v běžném biotickém provozu, a proto na ně chceme upozornit.

Práce je členěna do několika kapitol. Každá z nich začíná úvodem do dané problematiky. Ten je následován rozborem příslušného případu z naší sestavy a v diskuzi je potom podán podrobnější výklad. Závěry na konci každé kapitoly shrnují nejdůležitější fakta o prezentované nádorové jednotce, které by si měl lékař zabývající se diagnostikou a léčbou plicních nádorů odnést do každodenní rutinní praxe.

Kromě ve studii uvedeného souboru je nutné v diferenciální diagnostice uvážit celou řadu dalších benigních nádorových a pseudotumorózních procesů, např. primární plicní meningiom, světlobuněčný nádor, angioleiomyom, lipom, leiomyom, benigní metastazující leiomyom, meningoteliální tělíska, histiocytózu z Langerhansových buněk, Chester-Erdheimovu nemoc, Rosai-Dorfmanovu nemoc, neurinom, intralobární plicní sekvestraci, parazitární cysty, adenomatoidní malformaci, bronchogenní cysty, chondrom, nodulární amyloid, teratom, kalcifikující fibrózní tumor pleury, hyalinizující granulom, paragangliom, hamartomy jiné než chondroidní, fokální organizující se pneumonii a další.

1.1. Teoretický úvod

Benigní nádory plic a pleury tvoří skupinu relativně méně častých epiteliálních a mezenchymálních nádorů. Jsou výrazně méně časté, než mnohem závažnější

nádory maligní. Proto je jim v literatuře věnována podstatně menší pozornost, než nádorům maligním. Obvykle jde o malé nádory většinou do průměru 3 cm, nacházející se buď endobronchiálně, v plicním parenchymu nebo v souvislosti s pleurou. Mohou vyvolávat klinické symptomy, zejména endobronchiální tumory - kašel, pneumonii za stenózou, hemoptýzu anebo mohou být zcela asymptomatické. V těchto případech jde většinou o solitární ložiska v plicním parenchymu a jejich záchyt je proto víceméně náhodný. Vedle skutečných nádorů řada dalších nenádorových procesů, jako např. záněty, fibrotizující či reaktivní léze mohou tvořit v plicích nebo na pleuře nodulární ložiska, která imitují skutečný nádor (1-14).

Klinická diagnostika těchto lézí se rozvíjela v souladu s rozvojem zobrazovacích technik. V éře, kdy bylo dostupné pouze RTG vyšetřování, představovaly tyto procesy velký diagnostický problém a resekce ložiska a jeho biotické vyšetření bylo jedinou možnou metodou bezpečného ověření biologické povahy procesu. Významné pokroky v klinické diagnostice přinesl až nástup nových zobrazovacích technik jako počítačové tomografie (CT) a pozitronové emisní tomografie (PET). Současně se rozvinula řada poměrně málo invazivních vyšetřovacích technik jako tenkojehlová biopsie, transbronchiální biopsie, videothorakoskopická chirurgie, apod. Tak jak se rozvíjejí klinické diagnostické metody, snižuje se počet benigních lézí v resekcích plic a pleury. V prvních rozsáhlejších studiích z let 1963 (2), 1964 (3), 1975 (4) tvořily benigní procesy 64%, 62% a 68% ze všech chirurgicky odstraněných většinou asymptomatických lézí. Většinou šlo o granulomatózní procesy nebo hamartomy. Studie z roku 2003 (5) a z roku 2006 (6) již ukazují jen 21% resp. 34% podíl benigních lézí v resekovaném materiálu. Nejčastěji zastoupenými procesy v těchto studiích jsou ložiska organizující se pneumonie, hamartomy, granulomatózní procesy, aspergilomy, intraparenchymové lymfatické uzliny, infarkty a jizvy.

K histopatologické diagnostice nádorových a pseudotumorózních procesů plic a pleury je možné využít celou řadu metodických přístupů. Základní používanou metodou je optická mikroskopie, která umožňuje zhodnotit morfológickou stavbu léze a určit její charakteristické histologické znaky. Na úrovni optické mikroskopie je možné použít různé histochemické metody. Významné místo v diagnostice patří

imunohistochemickým metodám, kdy je možné pomocí různých specifických protilátek detekovat v cytoplazmě buněk různé antigeny, jejichž přítomnost souvisí s úrovní diferenciací nádorových buněk, případně s jejich proliferační aktivitou. K diagnostice lze využít i transmisní elektronovou mikroskopii a nověji i některé metody molekulární genetiky.

1.2. Klasifikace benigních a pseudotumorózních procesů dolních cest dýchacích

Benigní a pseudotumorózní léze dolního dýchacího traktu lze na základě klasifikací WHO z roku 1999 (7) a 2004 (8) rozdělit takto (Tab. 1) :

Tab. 1 Benigní nádory a pseudotumory dolního dýchacího traktu

Benigní epitelální nádory	Benigní mezenchymální nádory	Benigní smíšené nádory	Benigní mezoteliální nádory	Pseudotumory
Papilom : dlaždicový žlázový smíšený	Hamartom	Thymom	Adenomatoidní nádor pleury	Meningoteliální tělíska
	Lokalizovaný fibrózní nádor	Zralý teratom		Zánětlivý pseudotumor
	Chondrom			Nodulární amyloid
Sklerozující hemangiom	Světlobuněčný nádor			Bronchiální zánětlivý polyp
Alveolární adenom	Ostatní nádory měkkých tkání			Lokalizovaná organizující se pneumonie
Papilární adenom				Hyalinizující granulom
Adenom hlenových žlázek				Mikronodulární hyperplazie pneumocytů
Pleomorfní adenom				Endometrióza
Mucinózní cystadenom				Ostatní - kongenitální léze a kulatá atelektáza

1.3 Přehled o současném stavu problematiky

Benigní nádory plic a pleury uváděné v této práci představují značně heterogenní skupinu, proto je současný stav problematiky příslušného nádorového procesu vždy uváděn samostatně v odpovídající kapitole.

1.4 Seznam použité literatury k úvodní části práce

1. **Borcuk AC** : Benign tumors and tumorlike conditions of the lung. Arch Pathol Lab Med. 2008, 132, 1133-1148
2. **Steele JD** : The solitary pulmonary nodule: report of a cooperative study of resected asymptomatic solitary pulmonary nodules in males. J Thorac Cardiovasc Surg. 1963, 46, 21-39
3. **Seybold WD** : Solitary or „coin“ lesions of the lung: analysis of 2258 recorded cases. Postgrad Med, 1964, 36, 424-430
4. **Higgins GA, Shields TW, Keehn RJ** : The solitary pulmonary nodule: 10-year follow-up of veterans administration-armed forces cooperative study. Arch Surg, 1975, 110, 570-575
5. **Cardillo G, Regal M, Sera F, Di Martino M, Carbone L, Facciolo C, Martelli M** : Videothoroscopic management of the solitary pulmonary nodule: a single-institution study on 429 cases. Ann Thorac Surg, 2003, 75, 1607-1611
6. **Yi CA, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Kwon OJ, Kim H, Shim YM, Chung MJ**: Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: comparative study between helical dynamic CT and integrated PET/CT. J Nucl Med, 2006, 47, 443-450
7. **Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E** : Histological typing of lung and pleural tumours. World Health Organization - International Histological Classification of Tumours, 3rd ed., Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 1999, 156 s.

8. **Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC** : Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press, Lyon, 2004, 344 s.
9. **Dunnill MS** : Pulmonary pathology, 2nd ed., Churchill Livingstone, Longman Group UK Limited, 1987, 631 s.
10. **Saldana MJ** : Pathology of pulmonary diseases, J.B.Lippincott Company, Philadelphia, 1994, 920 s.
11. **Corrin B, Nicholson AG** : Pathology of the lungs, 2nd ed., Churchill Livingstone, 2006, 762 s.
12. **Leslie KO, Wick MR** : Practical pulmonary pathology - a diagnostic approach, Churchill Livingstone, 2005, 813 s.
13. **Tomashefski JF, Jr., Cagle PT, Farver CF, Fraire AE** : Dail and Hammars`s pulmonary pathology. Volume II. Neoplastic lung diseases, 3rd ed., Springer, 2008, 869 s.
14. **Colby TV, Koss MN, Travis WD** : Atlas of tumor pathology. Tumors of the lower respiratory tract. Third series, Fascicle 13, AFIP, Washington, 1995, 554 s.

2. Záměr studie

Cílem práce je podrobněji přiblížit patologům a klinickým lékařům některé benigní nádorové procesy plic a pleury. V práci jsou prezentovány nejen některé vzácnější případy těchto lézí, ale i léze běžnější, které se svojí morfolgickou strukturou či chováním vymykaly běžným charakteristikám, které jsou u těchto lézí popisovány a obecně akceptovány. Studie ale nemůže vzhledem ke svému rozsahu postihnout vyčerpávajícím způsobem problematiku benigních nádorových procesů plic a pleury v celé jejich šířce.

Práce má ukázat diagnostické možnosti a hlavně úskalí v každodenní rutinní bioptické praxi patologů, kteří se zabývají především vyšetřováním biopsií respiračního traktu, ale obecně i všem patologům provozujícím bioptickou diagnostiku. Studie se dotýká především diferenciatně diagnostických možností při hodnocení těchto méně obvyklých tumorů, jejichž histologický obraz není zcela typický a vyžaduje od patologa velké zkušenosti. Práce chce upozornit nejen pathology, ale i klinické lékaře na existenci těchto vzácnějších a diagnosticky obtížnějších jednotek. Žádná obdobná souborná práce tohoto charakteru nebyla podle našich vědomostí v posledních desetiletích u nás publikována.

3. Materiál a metodiky

3.1. Materiál

Základní materiál studie tvořil vlastní rutinní bioptický materiál Šiklova ústavu patologie Lékařské fakulty v Plzni, Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň a konzultační vyšetření. Dále byly použity případy Registru nádorů Šiklova ústavu patologie, některé vzácnější případy byly poskytnuty laskavostí dalších pracovišť patologie v České republice, Slovenské republice i jiných zahraničních pracovišť. Vzhledem k tomu, že se práce zabývá diferenciatní diagnostikou vzácnějších benigních lézí, jedná se vždy o popis jednotlivých případů určitého patologického procesu nebo popis jen několika málo obdobných případů.

Ve všech případech sledovaných plicních a pleurálních lézí byla provedena excize či resekce. Údaje o věku pacienta, typu provedené operace, makroskopickém vzhledu resekované tkáně a rozměrech léze byly získány z bioptických průvodek k histologickému vyšetření materiálu či z nemocničního informačního systému

Fakultní nemocnice v Plzni. Případné další klinické informace byly doplněny po konzultacích s příslušnými chirurgy, pneumology či onkology. V některých případech poskytnutých jinými pracovišti se nám ale přes velkou snahu nepodařilo získat bližší anamnestické údaje. Pro vlastní morfologický popis uváděných případů tento nedostatek nemá rozhodující vliv. Nekroptický materiál nebyl ve studii použit. Počty případů jednotlivých diagnóz ve studii uvádí tabulka (Tab.2).

Tab. 2 Počty případů jednotlivých diagnóz studie

Číslo	Diagnóza	Počet případů
1	Recidivující mnohotný glomový nádor plic	1
2	Plasmocelulárnímu granulomu podobný epitelový nádor	2
3	Chondroidní hamartom kombinovaný s karcinoidovým tumorlet tumorem	1
4	Lymfangioleiomyomatóza plic	7
5	Sklerozující hemangiom	8 celkem
	- s metastázami do lymfatických uzlin a s přechodem do žlázového papilomu	1
	- v kombinaci s karcinoidovým tumorlet tumorem	1
6	Papilární adenom	1
7	Alveolární adenom	2
8	Mukoidní žlázový adenom bronchu	1
9	Nádor plic z granulárních buněk	5
10	Desmoidální fibromatóza pleury	4

3.2. Metodiky

V diagnostice plicních a pleurálních procesů bylo jako základní vyšetřovací metoda použito mikroskopické vyšetření, dále bylo prováděné imunohistochemické vyšetření a u jednoho z nádorů ultrastrukturální vyšetření. Molekulárně genetická vyšetření nebyla prováděna.

3.2.1 Histologické vyšetření

Chirurgicky nebo bronchoskopicky získaný materiál byl fixován buď přímo po odběru 10% roztokem formalinu nebo v případech peroperačních vyšetření byla

fixace provedena dodatečně. Mikroskopické vyšetření ke stanovení základní diagnózy bylo prováděno z histologických řezů zhotovených z tkáně zalité do parafinu a barvených hematoxylinem-eosinem (HE). Z každého parafinového bločku byly krájeny řezy o tloušťce 4 μ m. Cytologická vyšetření nebyla prováděna.

3.2.2 Imunohistochemické vyšetření

Řezy o tloušťce 4 μ m pro imunohistochemická vyšetření byly přeneseny na sklíčka pokrytá 3-aminopropyltriethoxy-silanem (Sigma, St. Louis, USA). Z každého případu byly pro reprezentativnost výsledků vyšetřeny imunohistochemicky alespoň 2 bločky, pokud to charakter materiálu dovolil. Řezy byly nejdříve odparafinovány v xylenu a rehydratovány v sestupné řadě alkoholů (100 až 70%). Řezy byly poté vystaveny teplem indukovanému zpřístupnění epitopů ponořením do 0,01 M citrátového pufru (pH 6,0) a zahřátím v mikrovlnné troubě Micromed TTmega po dobu 20 minut. Endogenní peroxidáza byla zablokována pětiminutovou inkubací s 3% peroxidem vodíku v absolutním metanolu. Sklíčka byla poté inkubována s primárními protilátkami v barvicím automatu LabVision při pokojové teplotě po dobu 60 minut. Navázané protilátky byly vizualizovány použitím Histofine Simple Stain MAX PO (Multi) Universal Immuno-peroxidase Polymer, Anti-Mouse and Rabbit (Nichirei Biosciences Inc, Tokyo Japan) a 3-3'-diaminobenzidinu (Sigma) jako chromogenu. Každé barvení zahrnovalo příslušné pozitivní a negativní kontroly. Pro lepší orientaci v preparátech byly řezy dobarvovány Gillovým hematoxylinem. Preparáty byly zamontovány do solakrylu. Jednotlivé protilátky a jejich ředění jsou uvedeny v tabulce (Tab. 3).

Tab. 3 Použité protilátky v imunohistochemických studiích

Antigen	Klon	Ředění	Výrobce
S-100 protein	S-100	1:2000	DakoCytomation
GFAP	Polyclonal	1:100	Neo Markers
CK7	OV-TL12/30	1:200	DakoCytomation
CD20	L26	1:2000	DakoCytomation
CD31	JC/70A	1:50	DakoCytomation
CD34	Qbend/10	1:800	Neo Markers
CD56	1B6	1:100	Novocastra
CD68	KP1	1:200	Neo Markers
CD79	JCB117	1:100	Neo Markers
Ki-67	MIB1	1:1000	DakoCytomation
ER	1D5	1:400	DakoCytomation
PR	PgR 636	1:400	DakoCytomation
EMA	E29	1:500	DakoCytomation
TTF-1	8G7G3/1	1:100	DakoCytomation
MNF116	MNF116	1:100	DakoCytomation
D2-40	D2-40	1:200	Signet
T4	DAK-Tg6	1:400	DakoCytomation
NSE	BBS/NC/VI-H14	1:3000	DakoCytomation
CEA	II-7	1:1000	DakoCytomation
FVIII	Polyclonal	1:4000	DakoCytomation
Neurofilament protein	2F11	1:1000	DakoCytomation
Inhibin	R1	1:30	Bio-Innovation
Serotonin	5HT-H209	1:200	DakoCytomation
Smooth muscle actin	1A4	1:1000	DakoCytomation
Muscle specific actin	HHF-35	1:500	Neo Markers
Desmin	D33	1:2000	DakoCytomation
Vimentin	V9	1:1000	Neo Markers
Cytokeratin	AE1-AE3	1:1000	Neo Markers
Cytokeratin	CAM5.2	1:200	Becton Dickinson
Synaptophysin	Polyclonal	1:400	Neo Markers
Chromogranin A	DAK-A3	1:300	DakoCytomation
Melanosome	HMB-45	1:200	DakoCytomation
Surfactant apoprotein	SPB01	1:50	Neo Markers
Leukocyte common antigen	2B11+PD7/26	1:500	DakoCytomation
Kappa light chains	Polyclonal	1:800	Neo Markers
Lambda light chains	Polyclonal	1:2000	Neo Markers

3.2.3 Ultrastrukturální vyšetření

Ultrastrukturální vyšetření bylo provedeno u jednoho nádoru po fixaci malých částic tkáně v 4% paraformaldehydu, jejich dofixování ve 1% tetraoxidu osmia a následném zalití do Durcupanu. Následně byly ukrojeny řezy silné 1 μ m, obarveny toluidinovou modří a prohlíženy optickým mikroskopem. Byly vybrány reprezentativní části a z nich byly nakrájeny ultratenké řezy na ultramikrotomu Leica a kontrastovány uranylacetátem a citrátem olova. Preparáty byly prohlíženy a fotografovány v elektronovém mikroskopu Philips EM 208S (Eindhoven, Netherlands).

4. Výsledky

Výsledky jsou vždy uvedeny v jednotlivých kapitolách spisu u příslušné popisované nádorové jednotky.

4.1 KAPITOLA 1

Recidivující mnohotný glomový nádor plic

4.1.1 Úvod

Název glomový nádor se používá pro skupinu benigních nádorů, které více či méně odpovídají normální struktuře glomového tělíska (47). Glomové nádory jsou velmi vzácné, tvoří necelé 2% všech nádorů měkkých tkání (3,4). Většina glomových nádorů je diagnostikována v dospělém věku s lehkou převahou výskytu u žen. Jsou to většinou solitární uzlíky vyskytující se hlavně v dermis a i v hlubších měkkých tkáních končetin. Nejčastěji jsou v oblasti nehtového lůžka či špiček prstů (1). Klinicky se dermální glomové nádory projevují většinou paroxysmální bolestivostí, glomové nádory jiných lokalizací nemají specifické projevy a nádory mohou být i asymptomatické.

4.1.2 Materiál a metodiky

Prezentujeme raritní případ primárního plicního glomového nádoru u 36 letého muže, u kterého byly při běžném RTG snímkování nalezena 3 drobná ostře ohraničená ložiska v levém horním plicním laloku, která dominovala jako nádorové metastázy. Plicní tumory neměly u pacienta žádnou klinickou symptomatologii. Přestože pacient absolvoval všechna dostupná vyšetření, žádný primární tumor nebyl v těle pacienta nalezen. Bylo proto rozhodnuto o parciální resekci levého horního plicního laloku k ozřejmení charakteru ložisek. Po této operaci byl pacient sledován a při pravidelném vyšetřování nebyly nacházeny v plicích žádné patologické změny. Při jedné z kontrol 5 let po operaci byla opět v levém horním plicním laloku nalezena 2 ložiska obdobného vzhledu jako před operací, proto byla provedena levostranná horní lobektomie.

Preparáty pro histologické vyšetření a imunohistochemické vyšetření byly připraveny rutinním způsobem z parafinových řezů. Při histologickém vyšetření bylo využito základní barvení HE.

K imunohistochemickému vyšetření byly použity tyto primární protilátky : CEA, EMA, FVIII, CD34, HMB-45, serotonin, chromogranin, S-100 protein, CAM 5.2, AE₁₋₃, SMA, MSA a vimentin a Ki-67.

Ultrastrukturální vyšetření bylo provedeno za použití standardních metod pro elektronmikroskopické vyšetření.

4.1.3 Výsledky

Při první operaci byla dodána k bioptickému vyšetření část levého horního plicního laloku rozměrů 7 x 4 x 5 cm, ve které byla nalezena 3 přibližně kulovitá ložiska o průměru 1,2 cm, 1 cm a 0,4 cm, ostře ohraničená od okolní plicní tkáně, tužší konsistence, na řezu šedobílé barvy s makroskopicky patrnými dilatovanými cévními prostory naplněnými krví. Tato ložiska spolu nesouvisela, nacházela se ve vzdálenosti přibližně 1cm od sebe. Byla uložena převážně subpleurálně, ale bez kontaktu s pleurou.

Histologický nález byl ve všech 3 ložiscích stejný. Tumory nebyly opouzdřeny, ale jejich ohraničení vůči plicnímu parenchymu bylo ostré. Nikde nebyly nalezeny známky invaze do plicního parenchymu nebo pleury (Obr. 2). Nádory tvořily převážně solidně uspořádané uniformní kulaté nebo mírně protáhlé buňky s centrálně uloženým kulatým jádrem bez nápadných jadérek, prakticky bez mitóz, buňky měly eosinofilní někde jemně granulární nebo jasnou cytoplasmu, ohraničení jednotlivých buněk bylo zřetelné, místy byly patrné lehké jaderné polymorfie (Obr. 3). V žádném z vyšetřených řezů nebyly nalezeny nekrózy, atypické mitózy nebo buněčná polymorfie. Všechny nádory, zejména větší dva byly značně cévnaté, vaskularizaci tvořily dilatované, místy větvcí se kapiláry, buňky nádoru přímo naléhaly na tenkostěnné cévní prostory (Obr. 4). Barvení podle Gömöriho ukázalo jemnou hustou retikulínovou síť (Obr. 5). V jednom řezu byla zastižena zcela ojedinělá obrovská lamelární tělíska (Obr. 8). Místy byla zřetelná hyalinizovaná ložiska, zejména v největším tumoru. Na periferii tumorů bylo několik štěrbinovitých prostorů místy s nízce cylindrickou výstelkou pozitivní na cytokeratiny, zřejmě se jednalo o zachované struktury terminálních dýchacích úseků v okraji tumoru s hyperplazií výstelky (Obr. 7).

Při imunohistochemickém vyšetření byly v nádorových buňkách negativní reakce na CEA, EMA, FVIII, CD34, HMB-45, serotonin, chromogranin, S-100

protein, CAM 5.2, AE₁₋₃, Ki-67 bylo prakticky negativní, pozitivní reakce byla s protilátkou proti SMA, MSA a vimentinu (Obr. 6).

Ultrastrukturální vyšetření ukázalo bazální membránu obklopující jednotlivé buňky, pod buněčnou membránou densní mikrofilamenta a ojedinělé pinocytické vakuoly, nebyly nalezeny žádné buněčné spoje charakteru desmosomů, v buňkách nebyla patrná žádná neurosekreční granula (Obr. 9).

Na základě morfologických a imunohistochemických nálezů jsme tumory klasifikovali jako mnohotné glomové nádory. V žádném z tumorů nebyly nalezeny morfologické známky malignity, které by nádory opravňovaly klasifikovat jako maligní glomový nádor - glomangiosarkom.

Při druhé operaci (po 5 letech po první operaci) byl k bioptickému vyšetření dodán resekovaný levý horní plicní lalok rozměrů 16 x 16 x 5 cm v apikální části se zjizvenou pleurou. Nedaleko pleurální jizvy byla na řezech v plicní tkáni nalezena 2 dobře ohraničená navzájem nesouvisející téměř kulovitá ložiska šedobílé barvy o průměru 1,6 cm a 1,1 cm (Obr. 1).

Histologické a imunohistochemické vyšetření obou ložisek přineslo identické výsledky jako nálezy u 3 obdobných tumorů odstraněných při operaci 5 let předtím. V korelaci s klinickými údaji jsme tato ložiska hodnotili jako recidivující glomové nádory.

Pacient je po dobu dalšího pravidelného sledování více jak 5 let po druhé operaci bez známek recidiv či metastáz.

4.1.4 Diskuze

Glomangiom či glomový nádor je zvláštní nádor z buněk připomínajících modifikované buňky hladké svaloviny normálního glomového tělíska. Glomové tělísko je vlastně specializovaná arteriovenózní anastomóza nacházející se v dermis ve stratum reticularis nejčastěji v subunguální oblasti, na laterálních stranách a koncích prstů ruky a nohy, ve dlaních a na zápěstí, kde tato tělíska kontrolují objem a rychlost protékající krve. Glomové nádory byly dříve považovány spíše za hyperplazii glomu či hamartom, než za skutečné nádory. Dnes se jednoznačně uznává jejich nádorová povaha.

Struktura glomového tělíska a tumory z ní vznikající byly poprvé popsány v roce 1924 francouzským patomorfologem Massonem (48). Masson nazval tuto

strukturu neurovaskulární glomus. Termín glomangiom použil jako první v roce 1935 Bailey (49).

Glomové tělíčko je tvořené aferentní arteriolou vycházející z malých arteriol zásobujících dermis, aferentní arteriola se rozvětňuje na 2 nebo 4 preglomové arterioly, které mají ve stěně normální svalové buňky a laminu elasticu internu a které plynule přecházejí do silnostěnného cévního segmentu s nepravidelným průsvitem tzv. Sucquetova - Hoyerova kanálu - tj. vlastní arteriovenózní anastomózy. Ta je vystlána kubickými endoteliálními buňkami obklopenými longitudinálními a cirkulárními svalovými vlákny bez elastiky. Mezi svalovými vlákny jsou okrouhlé epiteloidní glomové buňky. Sucquetův-Hoyerův kanál pokračuje do tenkostěnných sběracích žil. Celý glomový komplex je obklopen kolagenní tkání s malými cévami a vlákny nervů (47).

Glomové nádory se liší poměrem zastoupení glomových buněk, cévních struktur a hladké svaloviny. Podle toho se rozlišují 3 typy glomových nádorů : solidní glomový nádor, glomangiom a glomangiomyom. Solidní glomový nádor tvoří většinou dobře ohraničené neopouzdržené ložisko z okrouhlých nebo oválných buněk s centrálně uloženými kulatými jádry, eosinofilní nebo jasnou cytoplasmou, se zřetelnými buněčnými hranicemi, s četnými cévami kapilárního charakteru. Někdy se buňky řadí kolem cév palisádovitě. Mitózy ani nekrózy nejsou přítomné. Může být místy patrná mírná jaderná polymorfie a hyperchromázie. Glomangiomy makroskopicky i mikroskopicky připomínají kavernózní hemangiom. Glomangiomyomy tvoří jen malou část glomových nádorů a na rozdíl od předchozích dvou typů nádorů je v nich patrný plynulý přechod glomových buněk do protáhlých buněk hladké svaloviny (47).

Nádory tvořené buňkami vzhledu glomových buněk jsou mimo dermis a hlubších měkkých tkání popisovány i v řadě dalších tkání a orgánů, např. v děložním čípku (5), v kostech (6), periuretrálně (7, 8), ve svalech (2), intravaskulárně (9,10), v gastrointestinálním traktu (11), v játrech (12), v ledvinách (13,14,15), v nervech (16). Nález glomového nádoru je dokumentován i ve zralém teratomu ovaria (17), v mediastinu (18,19,54). Girlandovité struktury až vzhledu nádorových ložisek byly popsány i v retrorektálním cystickém hamartomu (20).

V oblasti dýchacích cest jsou nádory z glomových buněk extrémně vzácné, světové písemnictví uvádí jen několik případů výskytu v průdušnici (21-27) a v plicích (28-34,56-61). Vznik glomových nádorů v plicích, stejně jako v dalších

vnitřních orgánech předpokládá existenci glomových tělísek v těchto orgánech, což se zatím ale nepodařilo prokázat, anebo tyto tumory mohou vycházet z ektopické tkáně.

Glomové nádory jsou tumory solitárními, ale ve vzácných případech je popsán jejich mnohotný výskyt zejména v kůži. Tyto mnohotné tumory se odlišují od solitárních tím, že se většinou vyskytují u mladších jedinců, bývají méně ohraničené a více se podobají kavernóznímu hemangiomu, než tumory solitární, které bývají celulárnější. Mohou být spojené i s dalšími malformacemi a je zřejmé, že se zde uplatňují genetické faktory (42-45,53,59). Mnohotný výskyt glomového nádoru, navíc recidivujícího, nebyl dosud v plicním parenchymu, kromě námi popsanému případu (46) uveden ve světové literatuře.

Glomové nádory jsou v naprosté většině nádory benigní, ale jsou popisovány i případy atypických tumorů (35) nebo jednoznačně maligních (36-38), tyto případy byly popsány intramuskulárně (39), v močovém měchýři (40), v plicích (37). Případné jaderné polymorfie a hyperchromázie u buněk těchto tumorů by neměly být považovány za projev možné malignity, jedná se zřejmě o degenerativní změnu, podobně jako u neurinomů (36). Maligní glomové nádory jsou většinou jen lokálně invazivní, metastazují jen vyjímečně (56,57). Brathwaite a Poppiti popisují případ staršího muže s metastázami maligního glomového nádoru s rozsevem v kůži, plicích, jejunu, játrech, slezině a v lymfatických uzlinách, pitva tohoto muže prokázala přítomnost mnohotných dermálních glomových hamartomů (41).

Histologicky lze barvením na retikulin v glomových nádorech znázornit jemnou retikulinovou síť obklopující jednotlivé buňky nebo jejich malé skupinky. Imunohistochemicky je v buňkách glomového nádoru pozitivní reakce na průkaz vimentinu a hladkosvalového aktinu a až v polovině případů na caldesmon a calponin. Pozitivita průkazu desminu je kolísavá. Ultrastrukturálně jsou pro buňky glomového nádoru charakteristická myofilamenta, densní tělíska, pinocytické vakuoly, bazální membrána obklopuje každou jednotlivou buňku. V buňkách nejsou žádná neurosekreční granula. V nádorech se často najde různě velká příměs žírných buněk (36,47,50,51).

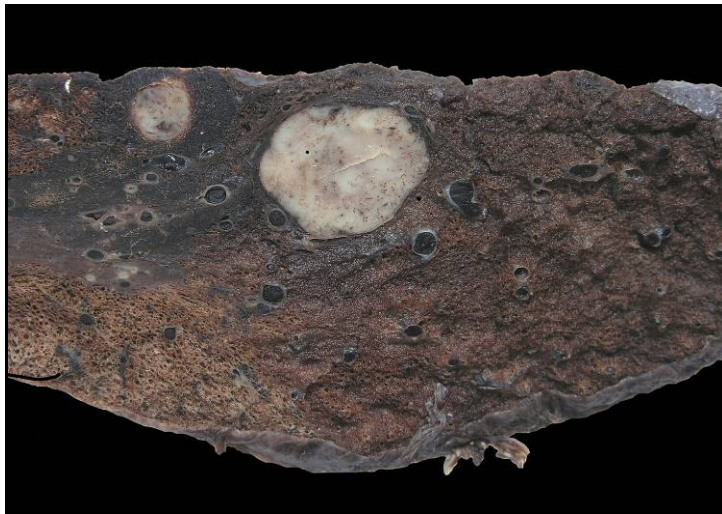
Diferenciálně diagnosticky je třeba od glomového nádoru odlišit především hemangiopericytom. Ten také obsahuje hojné, větvcí se cévy v bezprostředním kontaktu s nádorovými buňkami, ale hemangiopericytom má protáhlejší buňky, exprimuje vimentin, CD34 a CD57, ultrastrukturálně a imunohistochemicky

prakticky nikdy nevykazuje diferenciaci do hladké svaloviny (55). Epiteloidní formy leiomyocelulárního sarkomu odliší větší velikost buněk s objemnější eosinofilní cytoplasmou a přítomnost silnostěnných krevních cév. Maligní melanom odlišuje pozitivita S-100 proteinu a HMB-45, glomový nádor sice může být také vzácně S-100 protein pozitivní, ale vždy je HMB-45 negativní (50-52). Karcinoid pomůže odlišit většinou pozitivní reakce s cytokeratiny a pozitivita reakce na chromogranin, serotonin či synaptofysin a negativita reakce se SMA, ultrastrukturálně přítomnost neurosekrečních granul (54).

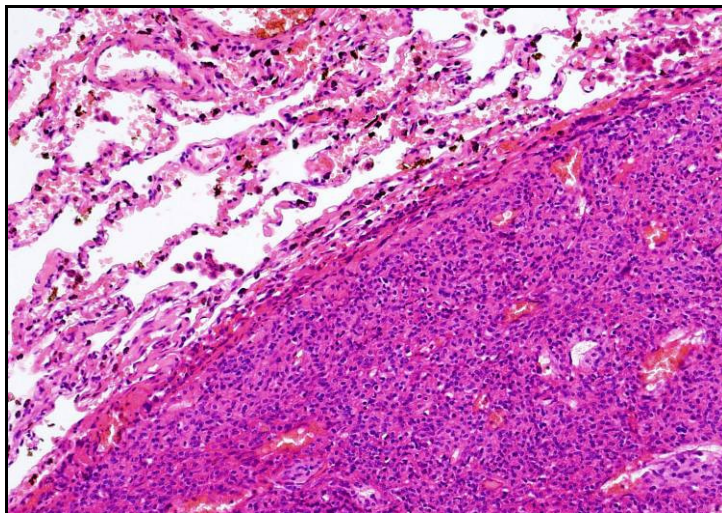
4.1.5 Závěry

- glomové nádory plic jsou extrémně vzácné, kromě našeho je dosud popsáno jen 20 případů včetně maligních
- prezentujeme zcela raritní, ve světovém písemnictví kromě nás nepublikovaný případ mnohotného a recidivujícího benigního glomového nádoru plic
- diferenciaci diagnosticky je třeba odlišit zejména hemangiopericytom, epiteloidní formy leiomyocelulárního sarkomu, maligní melanom a karcinoid
- přestože jde o velmi vzácnou lézi, je třeba o glomovém nádoru diferenciaci diagnosticky uvažovat zejména v případech suspektních nádorových metastáz v plicích při neodhalení žádného primárního tumoru

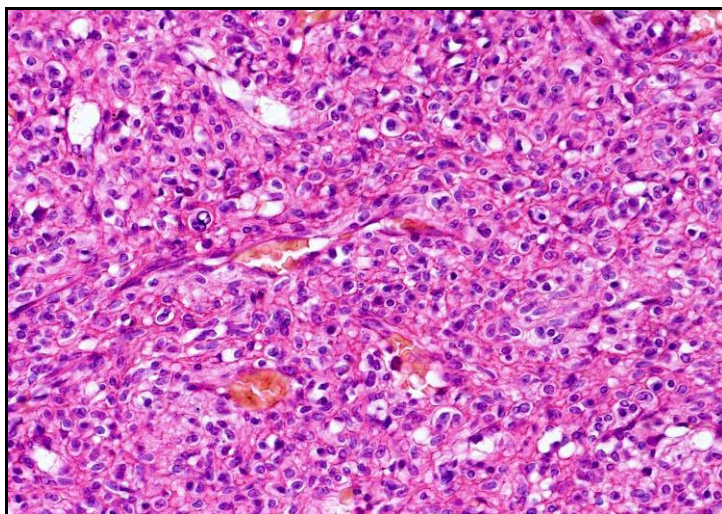
4.1.6 Fotodokumentace



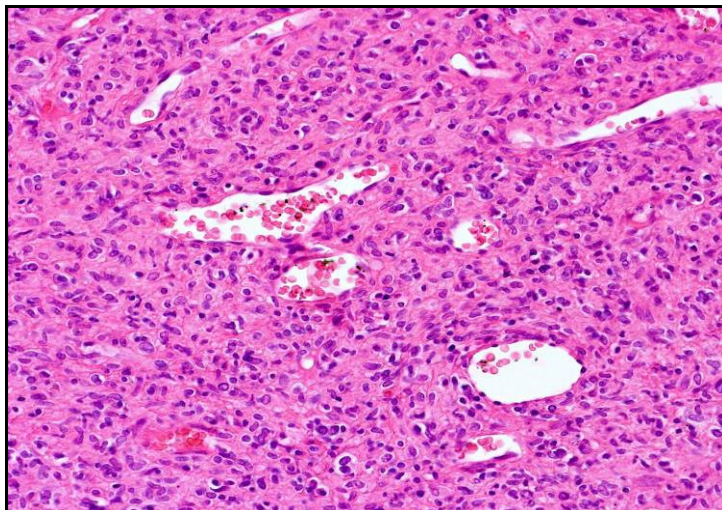
Obr. 1 Dva samostatné glomové nádory v resekovaném levém horním plicním laloku.



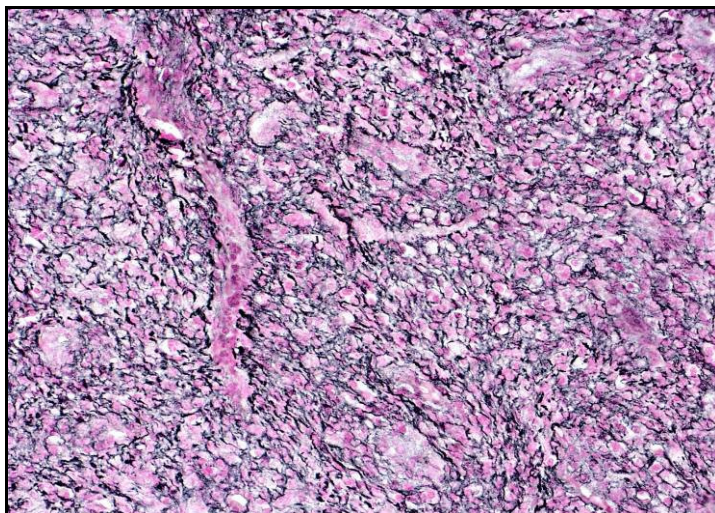
Obr. 2 Při malém zvětšení je patrné ostré ohraňování tumoru bez známek invaze do plicního parenchymu nebo pleury (HE, x40).



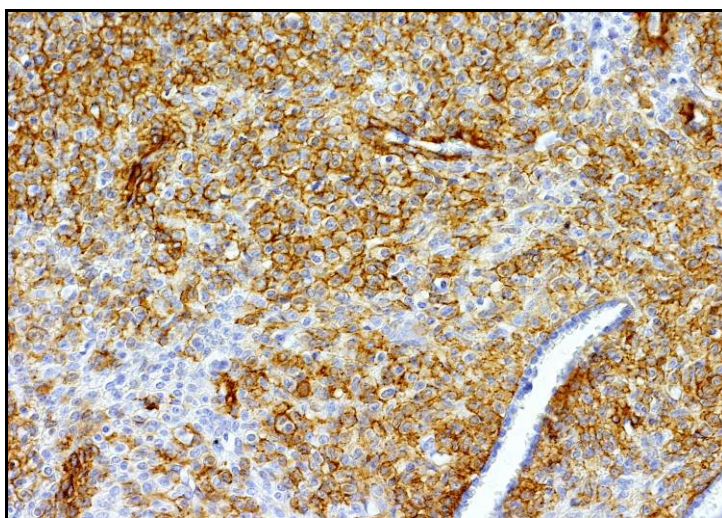
Obr. 3 Nádory měly solidní vzhled a byly tvořené hlavně kulatými nebo protáhlými buňkami s eosinofilní cytoplasmou, centrálně uloženými jádry a se zřetelnými buněčnými hranicemi (HE, x200).



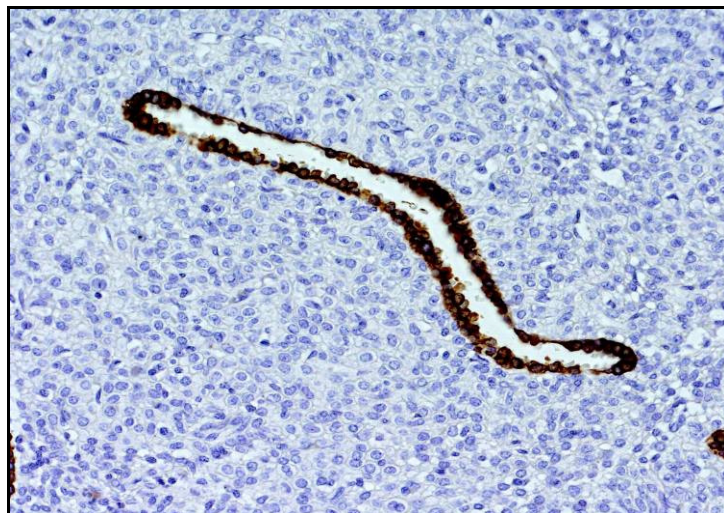
Obr. 4 Ve všech tumorech byly rozšířené větvičky se tenkostěnné cévy (HE, x200).



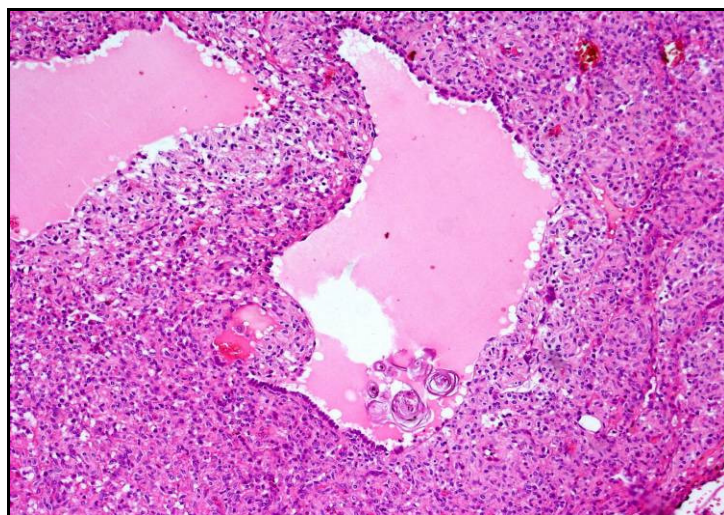
Obr. 5 Barvení dle Gömöriho ukázalo jemnou hustou síť retikulinných vláken (Gömöri, x200).



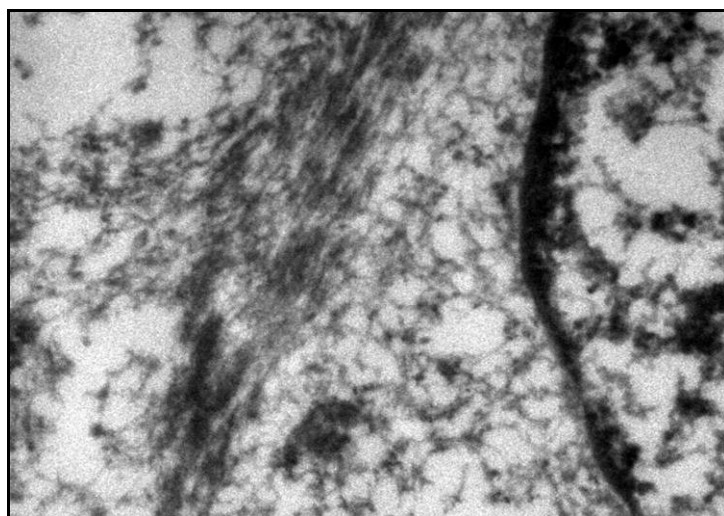
Obr. 6 Pozitivita nádorových buněk v reakci s protilátkou proti hladkosvalovému aktinu (SMA, x 200).



Obr. 7 Pozitivita cyokeratinů ve výstelce plicních sklípků zavzatých do masy tumoru (AE₁₋₃, x200).



Obr. 8 Několik lamelárních tělísek v dilatovaném alveolárním prostoru uvnitř nádoru (HE, x100).



Obr. 9 Densní mikrofilamenta v cytoplasmě nádorových buněk při ultrastrukturálním vyšetření (x20 tis.)

4.1.7 Seznam použité literatury

1. **Liapi-Avgeri G, Karabela-Bouropoulou V, Agnanti N** : Glomus tumor. A histological and immunohistochemical study of the various types. *Path Res Pract*, 1994, 190, 2-10
2. **McIntyre JD, Lucas J, Smith MA, McKee H** : Intramuscular glomus tumour: sixth reported case. *Histopathology*, 1999, 35, 281-282
3. **Shugart RR, Soule EH, Johnson EW** : Glomus tumour. *Surg Gynecol Obstetr*, 1963, 117, 334-340
4. **Gombos Z, Zhang PJ** : Glomus tumor. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, 132, 1448-1452
5. **Albores-Saavedra J, Gilcrease M** : Glomus tumor of the uterine cervix. Case Report. *Int J Gynecol Pathol*, 1999, 18, 69-72
6. **Kobayashi Y, Kawaguchi T, Imoto K, Yamamoto T** : Intraosseous glomus tumor in the sacrum. A case report. *Acta Pathol Jpn*, 1990, 40, 856-859
7. **Blandamura S, Florea G, Brotto M, Salmaso R, Castellan L** : Periurethral glomangiomyoma in women : case report and review of the literature. *Histopathology*, 2000, 36, 564-572
8. **Malowany JI, Rieckenberg RM, Okafo BA, Colgan TJ** : Glomus tumor presenting as a periurethral mass. *J Low Genit Tract Dis*, 2008, 12, 316-319
9. **Beham A, Fletcher CDM** : Intravascular glomus tumour : a previously undescribed phenomenon. *Virchows Arch A Pathol Anat*, 1991, 418, 175-177
10. **Michal M** : Glomus tumor with intravascular spread. *Cesk Patol*, 1993, 29, 4, 144-146
11. **Miettinen M, Paal E, Lasota J, Sobin LH** : Gastrointestinal glomus tumors. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 32 cases. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26, 3, 301-311
12. **Jaiswal VR, Champine JG, Sharma S, Molberg KH** : Primary glomangioma of the liver. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*, 2004, 128, e46-e49

13. **Herawi M, Parwani AV, Edlow D, Smolev JK, Epstein JI** : Glomus tumor of renal pelvis : a case report and review of the literature. *Hum Pathol*, 2005, 36, 299-302
14. **Siddiqui NH, Rogalska A, Basil IS** : Glomangiomyoma (Glomus tumor) of the kidney. *Arch Pathol Lab Med*, 2005, 129, 1172-1174
15. **Al-Ahmadie HA, Yilmaz A, Olgac S, Reuter VE** : Glomus tumor of the kidney. A report of 3 cases involving renal parenchyma and review of the literature. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31, 4, 585-591
16. **Donato G, Iofrida G, Amorosi A** : Glomangioma of the sural nerve. *Int J Surg Pathol*, 2006, 14, 4, 332-333
17. **Silver SA, Tavassoli FA** : Glomus tumor arising in a mature teratoma of the ovary. Report of a case simulating a metastasis from cervical squamous carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*, 2000, 124, 1373-1375
18. **Böör A, Jurkovič I, Janík M, Vajó J, Kočan P, Poništ J, Dudriková K, Krajčár R, Štubňa J** : Benign glomus tumor of the superior posterior mediastinum. *Čes- slov Patol*, 2000, 36, 4, 156-159
19. **Brindley GV, Jr.** : Glomus tumor of the mediastinum. *J Thorac Surg*, 1949, 18, 417-420
20. **McDermott NC, Newmann J** : Tailgut cyst (retrorectal cystic hamartoma) with prominent glomus bodies. *Histopathology*, 1991, 18, 265-266
21. **Shin DH, Park SS, Lee JH, Park MH, Lee JD** : Oncocytic glomus tumor of the trachea. *Chest*, 1990, 98, 1021-1023
22. **García-Prats MD, Sotelo-Rodríguez MT, Ballestín C, Martínez-González MA, Roca R, Alfaro J, De Miguel E** : Glomus tumour of the trachea: report of a case with microscopic, ultrastructural and immunohistochemical examination and review of the literature. *Histopathology*, 1991, 19, 459-464
23. **Fabich DR, Hafez GR** : Glomangioma of the trachea. *Cancer*, 1980, 45, 2337-2341
24. **Heard BE, Dewar A, Firmin RK, Lennox SC** : One very rare and new tracheal tumor found by electron microscopy: glomus tumour and acinic cell tumor resembling carcinoid tumors by light microscopy. *Thorax*, 1982, 37, 97-103

25. **Warter A, Vetter JM, Morand G, Philippe E** : Tumeur glomique de la trachée. *Arch Anat Cytol Pathol*, 1980, 28, 184-190
26. **Kim YI, Kim JH, Suh JS, Ham EK, Suh KP** : Glomus tumor of the trachea. Report of a case with ultrastructural observation. *Cancer*, 1989, 64, 881-886
27. **Sheffield E, Dewar A, Corrin B, Addis BJ, Conroy B** : Glomus tumour of the trachea. *Histopathology*, 1988, 13, 234-236
28. **Tang CW, Toker C, Foris NP, Trump BF** : Glomangioma of the lung. *Am J Surg Pathol*, 1978, 2, 103-109
29. **Alt B, Huffer WE, Belchis DA** : A vascular lesion with smooth muscle differentiation presenting as a coin lesion in the lung: Glomus tumor versus hemangiopericytoma. *Am J Clin Pathol*, 1983, 80, 765-771
30. **Koss MN, Hochholzer L, Moran CA** : Primary pulmonary glomus tumor: A clinicopathologic and immunohistochemical study of two cases. *Mod Pathol*, 1998, 11, 3, 253-258
31. **Dalfior D, Parisi A, Cannizzaro C, Bontempini L, Di Pace C, Menestrina F, Palma PD, Barbareschi M** : Pulmonary glomus tumor. *Int J Surg Pathol*, 2008, 16, 1, 81-84
32. **Kapur U, Helenowski M, Zayaad A, Ghai R, Vigneswaran W, Rajan P** : Pulmonary glomus tumor. *Ann Diagn Pathol*, 2007, 11, 457-459
33. **Gurevič LA, Čhikvadze VD, Melentěva EG, Ivanov ED** : Glomangioma of the lung (Barre-Masson tumor). *Vest Rentgenol Radiol*, 1985, 1, 79-82
34. **Mackay B, Legha SS** : Coin lesion of the lung in a 19-year-old-male. *Ultrastruct Pathol*, 1981, 2, 289-294
35. **Hirose T, Hasegawa T, Seki K, Yang P, Sano T** : Atypical glomus tumor in the mediastinum: A case report with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Ultrastruct Pathol*, 1996, 20, 451-456
36. **Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Miettinen M, Weiss SW** : Atypical and malignant glomus tumors. Analysis of 52 cases, with a proposal for the reclassification of glomus tumors. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25, 1, 1-12
37. **Hishida T, Hasegawa T, Asamura H, Kusumoto M, Maeshima A, Matsuno Y, Suzuki K, Kondo H, Tsuchiya R** : Malignant glomus tumor of the lung. *Pathol Int*, 2003, 53, 632-636

38. **Hiruta N, Kameda N, Tokudome T, Tsuchiya K, Nonaka H, Hatori T, Akima M, Miura M** : Malignant glomus tumor: A case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol*, 1997, 21, 1096-1103
39. **Matsumoto K, Kakizaki H, Yagihashi N, Yagihashi S** : Malignant glomus tumor in the branchial muscle of a 16-year-old girl. *Pathol Int*, 2001, 51, 729-734
40. **Shim HS, Choi YD, Cho NH** : Malignant glomus tumor of the urinary bladder. *Arch Pathol Lab Med*, 2005, 129, 940-942
41. **Brathwaite CD, Poppiti RJ, Jr.** : Malignant glomus tumor. A case report of widespread metastases in a patient with multiple glomus body hamartomas. *Am J Surg Pathol*, 1996, 20, 2, 233-238
42. **Yang JS, Ko JW, Suh KS, Kim ST** : Multiple plaque-like glomangiomyoma. *Am J Dermatopathol*, 1999, 21, 454-457
43. **Monteagudo C, Carda C, Llombart-Bosch A, Jordá E** : Multiple glomangiomyoma versus glomangioma. Conceptual and ultrastructural observations. *Am J Dermatopathol*, 2000, 22, 4, 371-373
44. **Goodman TF, Abele DC** : Multiple glomus tumors: a clinical and electronmicroscopic study. *Arch Dermatol*, 1971, 103, 11-23
45. **Landthaler M, Braun-Falco O, Eckert F, Stolz V, Dorn M, Wolff HH** : Congenital multiple plaquelike glomus tumors. *Arch Dermatol*, 1990, 126, 1203-1207
46. **Mukenšnabl P, Michal M, Dvořáčková J** : Multiple glomangioma of the lung. *Virchows Arch*, 2001, 439, 353
47. **Enzinger FM, Weiss SW** : Soft tissue tumors. 3rd ed., Mosby-Year Book, Inc. 1995, 701-713
48. **Masson P** : Le glomus neuromyoarteriel des regions tactile et ses tumeurs. *Lyon Chir*, 1924, 21, 257-261
49. **Bailey OT** : The cutaneous glomus and its tumors - glomangiomas. *Am J Pathol*, 1935, 11, 915-936
50. **Nuovo MA, Grimes MM, Knowles DM** : Glomus tumors: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of forty cases. *Surg Pathol*, 1990, 3, 31-39

51. **Porter PG, Bigler SA, McNutt M, Gown AM** : The immunophenotype of hemangiopericytomas and glomus tumors with special reference to muscle protein expression: an immunohistochemical study and review of the literature. *Mod Pathol*, 1991, 4, 46-52
52. **Suster S** : Epithelioid leiomyosarcoma of the skin and subcutaneous tissue. Clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural study of five cases. *A J Surg Pathol*, 1994, 18, 232-240
53. **Haque S, Modlin I, West B** : Multiple glomus tumor of the stomach with intravascular spread. *Am J Surg Pathol*, 1992, 16, 291-299
54. **Gaertner EM, Steinberg D, Huber M, Hayashi T, Tsuda N, Askin FB, Bell SW, Nguyen B, Colby TV, Nishimura SL, Miettinen M, Travis WD**: Pulmonary and mediastinal glomus tumors. Report of five cases including a pulmonary glomangiosarcoma: A clinicopathologic study with literature review. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24, 1105-1114
55. **Murad T, von Hamm E, Murthy MS** : Ultrastructure of a hemangiopericytoma and a glomus tumor. *Cancer*, 1968, 22, 1234-1249
56. **Katabami M, Okamoto K, Ito K, Kaji H** : Bronchogenic glomangiomyoma with local intravenous infiltration. *Eur Respir J*, 2006, 28,5, 1060-1064
57. **Zhang Y, England DM** : Primary pulmonary glomus tumor with contiguous spread to a peribronchial lymph node. *Ann Diagn Pathol*, 2003, 7, 4, 245-248
58. **De Cocker J, Messaoudi N, Waelput W, Van Schil PEY** : Intrapulmonary glomus tumor in a young woman. *Interact CardioVasc Thorac Surg*, 2008, 7, 1191-1193
59. **Altorjay A, Arató G, Adame M, Szántó I, Garcia J, Forrai G, Ereifej S, Nagy P, Gonda G, Farsang Z, Kiss J** : Synchronous multiple glomus tumors of the esophagus and lung. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50, 687-690
60. **Filice ME, Lucchi M, Loggini B, Mussi A, Fontanini G** : Glomus tumour of the lung: case report and literature review. *Pathologica*, 2008, 100, 1, 25-30

61. **Rössle M, Bayerle W, Löhrs U** : Glomangioma of the lungs: a rare differential diagnosis of a pulmonary tumour. *J Clin Pathol*, 2006, 59, 9, 1000

4.2 KAPITOLA 2

Plasmocelulárnímu granulomu (inflamatornímu myofibroblastickému nádoru) podobný epitelový nádor

4.2.1 Úvod

Za posledních téměř 20 let jsme v nám dostupném bioptickém materiálu viděli téměř 100 nádorů, diagnostikovaných jako plasmocelulární granulom plic, ale pouze ve 2 případech jsme našli tumory, vzhledem silně připomínající plasmocelulární granulom, ale mající epiteliální původ. Tyto tumory proto označujeme jako plasmocelulárnímu granulomu podobné epitelové nádory (PGEN). Nikde v literatuře se nám nepodařilo objevit podobné léze.

4.2.2 Materiál a metodiky

Popisujeme 2 případy benigních epitelových nádorů plic, které se vyskytly u obou pacientů v pravém středním laloku a oba tumory byly makroskopicky i mikroskopicky podobné plasmocelulárnímu granulomu. V obou případech šlo o ženy ve věku 56 a 36 let. U starší z nich se jednalo o diabetičku, těžkou kuřačku, která měla ohraničenou solitární lézi rozměru 2x2x2,5 cm bez jakéhokoliv kontaktu s bronchem. U mladší ženy, která byla obézní kuřačka, pracující v prašném prostředí, bylo při pravidelném lékařském vyšetření nalezeno ve středním pravém plicním laloku solitární dobře ohraničené ložisko průměru 2 cm. Ani u jedné z pacientek nebyly prokázány známky tuberózní sklerózy.

Oba nádory byly chirurgicky odstraněny a obě pacientky byly po dobu sledování více jak 10 let po operacích bez známek recidiv či metastáz.

Preparáty pro histologické vyšetření a imunohistochemické vyšetření byly připraveny rutinním způsobem, pro imunohistochemické vyšetření byly použity tyto primární protilátky : SMA, MSA, S-100 protein, cytokeratiny, desmin, EMA, HMB-45, GFAP, neurofilamentový protein, surfaktantový apoprotein, kappa a lambda lehké řetězce, CD20, LCA, CD79, CD34, Ki-67, TTF-1, vimentin,

synaptophysin a chromogranin A. Tkáň adekvátně fixovanou paraformaldehydem pro ultrastrukturální vyšetření jsme neměli k dispozici.

4.2.3 Výsledky

Oba tumory si byly histologicky velmi podobné, nacházely se v bezprostřední blízkosti malých bronchiolů, ale nesouvisely s nimi. Byly dobře ohraničené, téměř kulovité, s četnými kapilárami, z nichž mnohé byly hyalinizované. Buňky lézí byly malé, kulaté až oválné, přibližně velikosti normálních plasmatických buněk (Obr. 1). Na rozdíl od plasmatických buněk obsahovala jejich jádra jemný chromatin a velmi malá, ale postřehnutelná excentricky uložená jádérka. Loukořovitý vzhled jader charakteristický pro plasmatické buňky nebyl v buňkách nádoru nikde patrný. V žádném z jader nebyly nalezeny inkluze. Cytoplasma buněk byla eosinofilní, špatně patrná, odlišná od vzhledu cytoplasy plasmatických buněk. Nádory byly řídce infiltrovány malými lymfocyty, v jednom z tumorů byla navíc fokální nevelká příměs xantomových buněk (Obr. 2, 4). Periferie obou nádorů jevíly známky fibrotizace, místy až hyalinizace (Obr. 3). V těchto částech nádorů byly nádorové buňky seskupeny do řad a neúplně vytvořených trabekulárních struktur, odhalujících tak jejich pravděpodobnou epitelovou povahu (Obr. 5,6). Nepodařilo se ale nikde nalézt jednoznačné tubulární nebo žlázové struktury. Barvení mucikarmínem a metodou PAS bylo negativní. Dysplastické změny a ani typické či atypické mitózy nebyly ani v jednom z nádorů přítomné.

Při imunohistochemickém vyšetření reagovaly buňky nádorů silně pozitivně s protilátkami proti cytokeratinům a EMA (Obr.7-9). S-100 protein ukázal pouze ojedinělé dendritické Langerhansovy buňky. Surfactantový apoprotein se prokázal jen v ojedinělých nádorových buňkách, TTF-1 byl pozitivní v jednom z nádorů ve 30% buněk, ve druhém v téměř 50% buněk. CD34 bylo pozitivní pouze v endoteliích kapilár. Všechny ostatní použité protilátky reagovaly v nádorech negativně.

4.2.4 Diskuze

Jako první popsali plasmocelulární granulom plic v roce 1973 Bahadori a Liebow a považovali ho za pseudotumorózní lézi (1). Později byl plasmocelulární granulom zahrnut do koncepce zánětlivých myofibroblastických nádorů, které se vyskytují i mimo plíce, zejména v oblasti břicha a měkkých tkání (2). Následně byla prokázána klonální povaha plasmocelulárních granulomů (18). Plasmocelulární granulom má v literatuře mnoho synonym jako např. fibroxantom, fibrózní histiocytom, psedosarkomatózní myofibroblastický tumor, invazivní fibrózní nádor tracheobronchiálního stromu, xantogranulom, xantomatózní pseudotumor, inflamatorní pseudotumor a v poslední době nejvíce používané označení inflamatorní myofibroblastický nádor (23,24). Většinou jde o solitární tumory s převahou výskytu v mladém věku a u dětí. Velikost kolísá od několika mm do více než 30 cm, ale v většině případů nejsou léze v průměru větší než 6 cm. Makroskopicky může být velmi vzácně pozorována i centrální nekrotizace, kalcifikace nebo krvácení (27).

Inflamatorní myofibroblastický nádor je dnes dle klasifikace WHO podskupinou široké kategorie „inflamatorních pseudotumorů“ a je tvořený variabilní směsí kolagenu, zánětlivých buněk a obvykle histologicky blandních vřetenitých buněk fibroblastické a myofibroblastické povahy, které tvoří buněčné snopce někdy se storiformním uspořádáním (24). Podle histologického vzhledu lze inflamatorní zánětlivé tumory rozdělit do 3 skupin : 1. léze vzhledu organizující se pneumonie, 2. léze vzhledu fibrózního histiocytomu a 3. léze lymfoplasmocytárního vzhledu. V praxi dochází v řadě lézí k různě velkému překryvání těchto jednotlivých typů (25,26). Histologicky je tumor poměrně ostře ohraničen od okolního plicního parenchymu, ikdyž hranice léze může být fokálně neostrá s invazí tumoru do okolí. Nádory tvořené převážně plasmatickými buňkami spolu s lymfocyty mohou mít na pozadí blandní vřetenobuněčnou proliferaci. Vřetenité buňky mají velká světlá jádra, buňky tvoří navzájem anastomozující snopce, někdy je zřetelné storiformní uspořádání. To je patrné zejména tehdy, pokud je v nádoru převaha silnějších vřetenitých buněk a zánětlivá infiltrace není tak nápadná. Často lze najít mitózy, ale nikoliv atypické. Stromální buňky mají tendenci k hyalinizaci (27). Imunohistochemicky vřetenité buňky exprimují vimentin a SMA, řidčeji desmin, cytokeratiny jsou v těchto buňkách negativní, jejich pozitivitu lze nalézt

pouze v buňkách plicních alveolů zavzatých do nádoru. Pozitivita p53 je vzácná a jej popisována v souvislosti s recidivami nádoru nebo jeho malignizací (28).

Vysvětlit histogenezi PGEN je velmi obtížné, přítomnost zánětlivého infiltrátu tvořeného lymfocyty může směřovat k zánětlivé etiologii.

Diferenciálně diagnosticky je třeba námi popsané PGEN odlišit od plasmocelulárního granulomu (inflamatorního myofibroblastického tumoru plic) (1, 15,18,19), meningoteliálních tělísek (3,6,8,10,14), mikronodulární hyperplazie pneumocytů, která bývá obvykle patrná ve spojení s komplexem tuberózní sklerózy (5,7,12,13,16,20), sklerozujícího hemangiomu (pneumocytomu), alveolárního adenomu a atypické adenomatózní hyperplazie (4,17,21,22). PGEN se od skutečného plasmocelulárního granulomu (zánětlivého myofibroblastického tumoru plic) liší odlišností buněk od plasmatických buněk a dále i chyběním příměsí myofibroblastických vřetenitých buněk, obvykle přítomných v plasmocelulárním granulomu. Dalším rozdílem je organoidní uspořádání nádorových buněk na periférii PGEN, které nebylo nikdy popsáno u plasmocelulárního granulomu. Meningoteliální tělíska mají malé rozměry, většinou od 1 do 3 mm v průměru a jsou v úzkém kontaktu s plicními cévami (6,14). Liší se od PGEN menší velikostí, není v nich přítomná zánětlivá složka, nemají epiteliální morfologii ani odpovídající imunohistochemické rysy. Mikronodulární hyperplazie pneumocytů II. typu se nachází většinou, ikdyž ne výhradně, ve spojení s tuberózní sklerózou (5,7,12,13, 16,20). Mikronodulární hyperplazie pneumocytů je obvykle mnohotná a má jen mikroskopické rozměry. Je tvořena histologicky výhradně z pneumocytů II. typu, ve kterých jsou patrné intranukleární inkluze, imunohistochemicky jsou pneumocyty silně pozitivní v reakci na průkaz surfaktantového apoproteinu. PGEN je větší a postrádá intranukleární inkluze. Navíc nebyla ani u jedné z pacientek prokázána tuberózní skleróza. Na rozdíl od sklerozujícího hemangiomu plic, poprvé popsaného Liebowem a Hubbellem v roce 1956 (11), který je tvořen dvojí buněčnou populací - povrchovými buňkami a kulatými stromálními buňkami (4, 17), postrádaly naše tumory tuto bifázickou strukturu a ve všech buňkách PGEN byla silná cytokeratinová pozitivita. Alveolární adenom je obvykle solitární uzel, většinou v průměru menší než 1 cm, je tvořený různě velkými cystickými prostory lemovanými cytologicky benigními pneumocyty II. typu a v intersticiu jsou vřetenité stromální buňky (22). V PGEN jsme nenalezli žádné cystické prostory ani vřetenité stromální buňky. Atypická adenomatózní hyperplazie (atypická

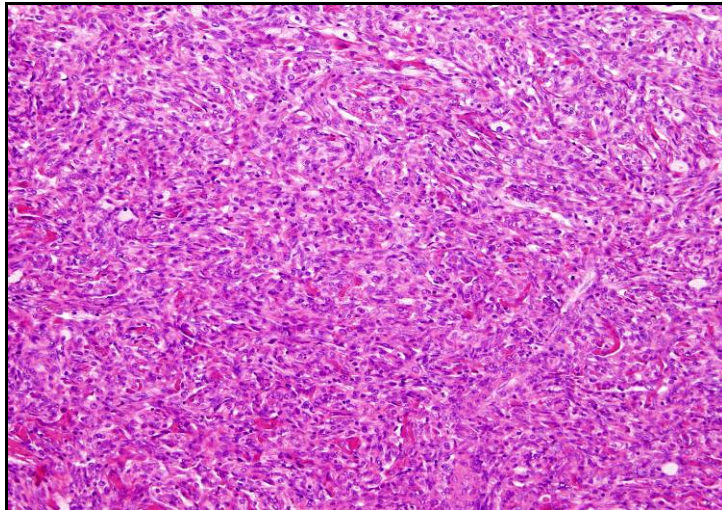
hyperplazie alveolárních buněk, atypická bronchioloalveolární hyperplazie) je mikroskopická proliferace bronchiolárních buněk a/nebo pneumocytů II. typu s lepidickým způsobem růstu typickým pro bronchioloalveolární karcinom. Oba naše tumory byly solidní a neobsahovaly žádné atypické buňky.

Nádory proto hodnotíme jako nádory benigní, epitelové povahy s morfologií podobnou plasmocelulárnímu granulomu plic (inflamatornímu myofibroblastickému tumoru) (29).

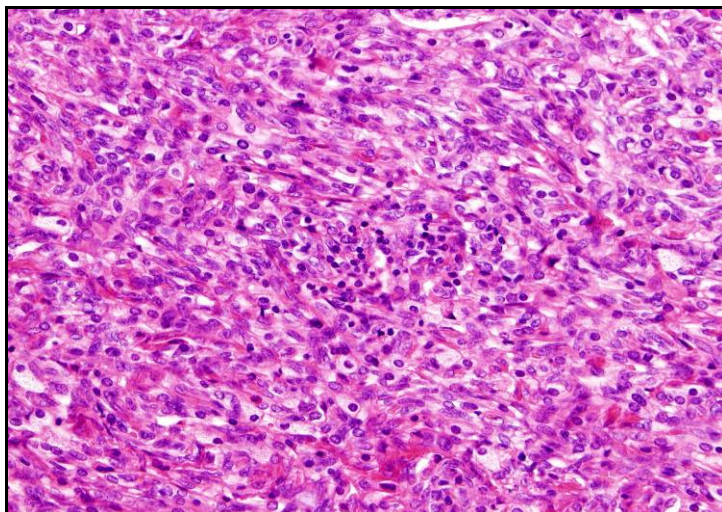
4.2.5 Závěry

- PGEN je třeba odlišit od inflamatorního myofibroblastického tumoru plic (plasmocelulárního granulomu), meningoteliálních tělísek, mikronodulární hyperplazie pneumocytů II. typu, alveolárního adenomu, atypické adenomatózní hyperplazie a bronchioloalveolárního karcinomu
- PNEG je na základě výsledků imunohistochemického vyšetření tumorem epiteliálním
- histogeneza PGEN je nejasná
- chirurgické odstranění PNEG je postačujícím léčebným výkonem
- jde o extrémně vzácný nádor, kromě našich 2 případů nebyly dosud obdobné nádory ve světovém písemnictví prezentovány

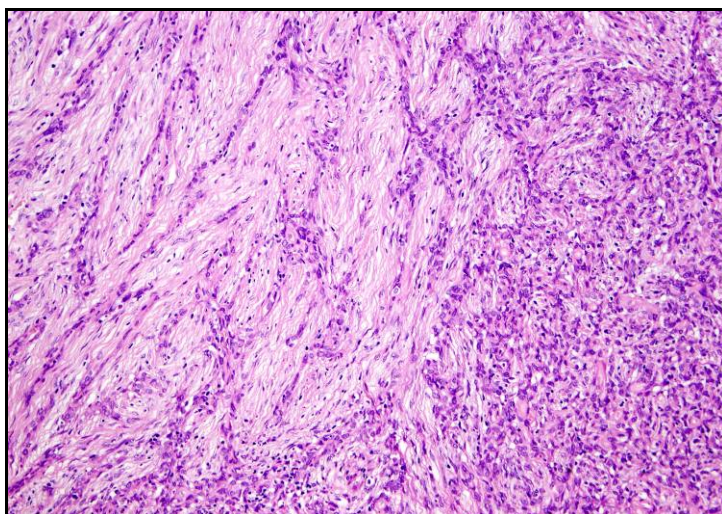
4.2.6 Fotodokumentace



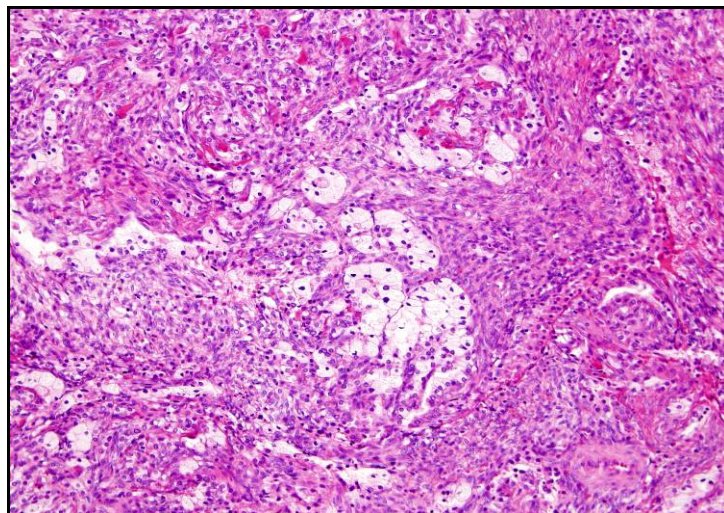
Obr. 1 Buňky nádorů byly malé, kulaté nebo oválné a přibližně stejně velké jako plasmatické buňky (HE, x100).



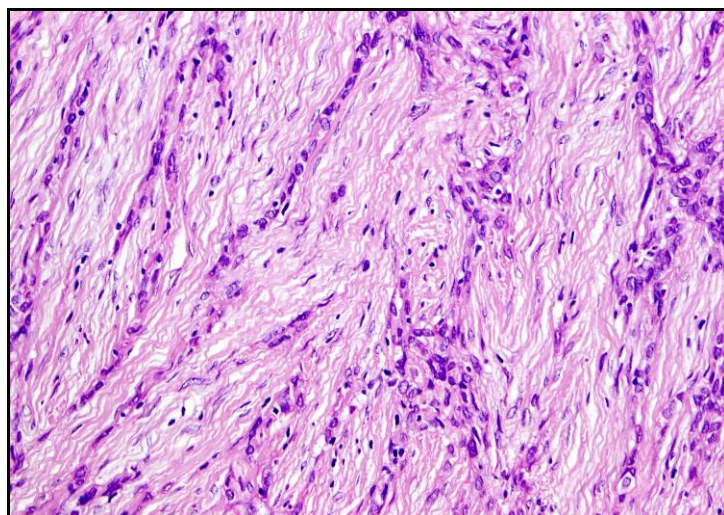
Obr. 2 V obou nádorech byla místy přítomná řídká lymfocytární infiltrace (HE, x 200).



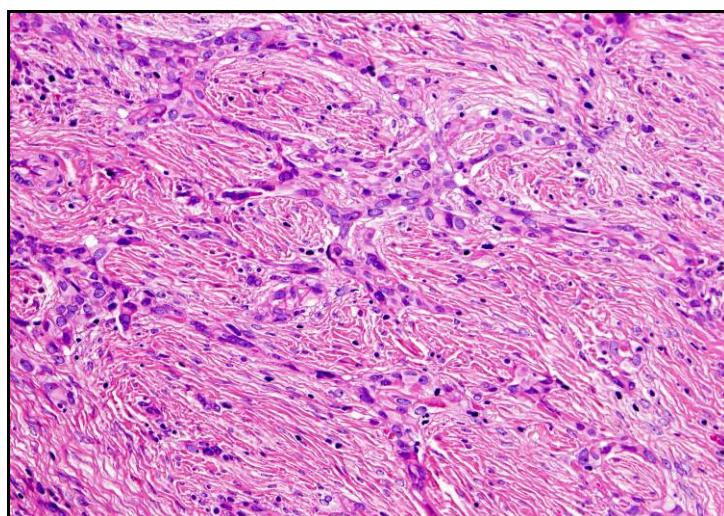
Obr. 3 Periferie nádorů byly fibrotizované a hyalinizované, zatímco centrální části byly výrazně buněčné (HE, x100).



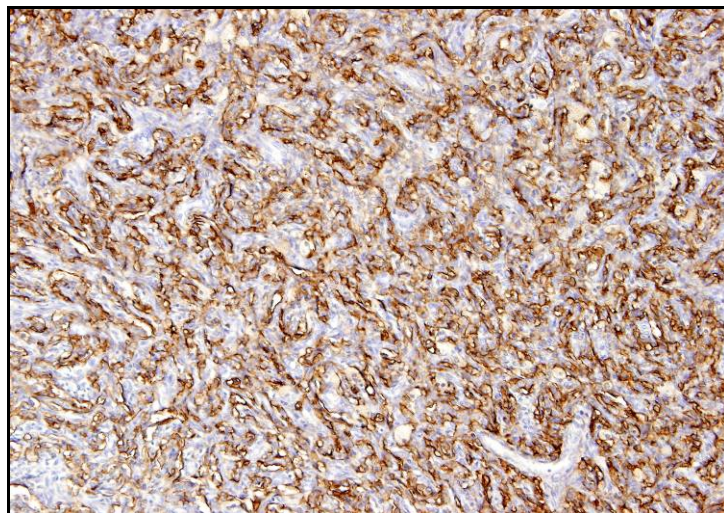
Obr. 4 V jednom z tumorů byla ložiskově větší příměs xantomových buněk (HE, x100).



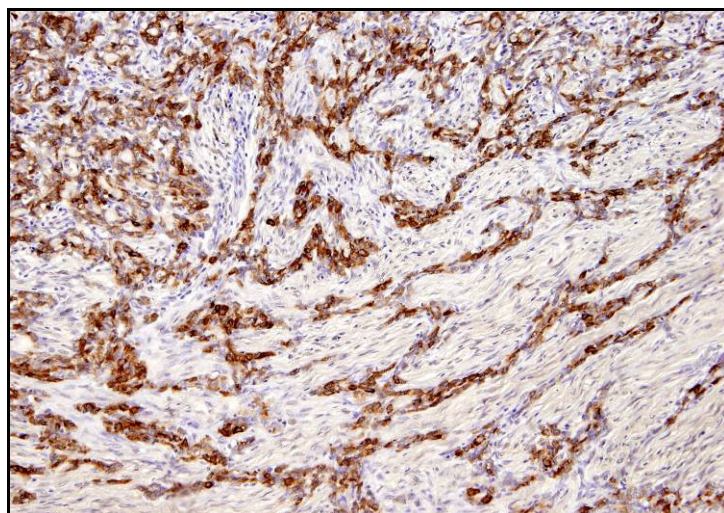
Obr. 5 Buňky na periferii nádorů byly seskupeny do řad nebo neúplně vytvořených trabekulárních struktur (HE, x200).



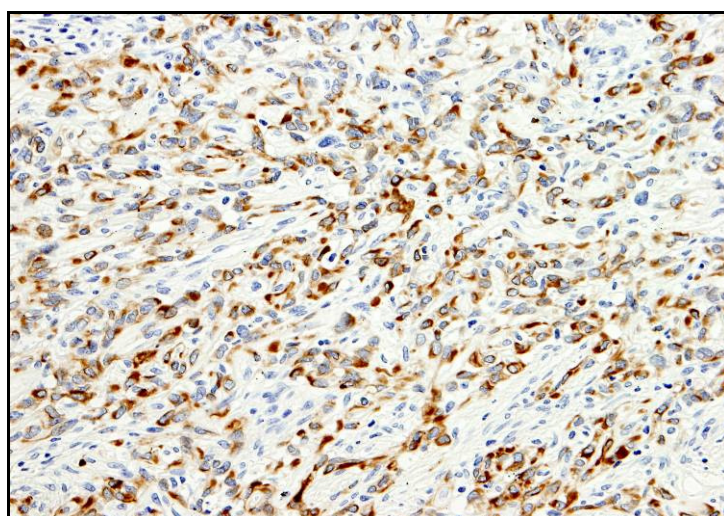
Obr. 6 Místy buňky tvořily až síťovité struktury v periferních částech nádorů (HE, x 200).



Obr. 7 EMA pozitivita nádorových buněk v centrálních partiích tumorů (EMA,x200).



Obr. 8 EMA pozitivita nádorových buněk v periferních oblastech tumorů (EMA,x200).



Obr. 9 Pozitivita cytokeratinů AE₁-AE₃ v buňkách nádorů. (AE₁-AE₃, x200).

4.2.7 Seznam použité literatury

1. **Bahadori M, Liebow AA** : Plasma cell granulomas of the lung. *Cancer*, 1973, 31, 191-208
2. **Coffin CM, Dehner LP, Meis-Kindblom JM** : Inflammatory myofibroblastic tumor, inflammatory fibrosarcoma, and related lesions: an historical review with differential diagnostic considerations. *Sem Diagn Pathol*, 1998, 15, 102-110
3. **Cole SR, Pedersen CA, Kryzmowski GA, Knibbs DR, Cartun RW** : Histogenesis of so called minute pulmonary chemodectomas. *Lab Invest*, 1988, 58, 19A
4. **Devouassoux-Shisheboran M, Hayashi T, Linnoila RI, Koss MN, Travis WD** : A clinicopathologic study of 100 cases of pulmonary sclerosing hemangioma with immunohistochemical studies. TTF-1 is expressed in both round and surface cells, suggesting an origin from primitive respiratory epithelium. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24, 906-916
5. **Flieder DB, Travis WD** : Clear cell "sugar" tumor of the lung: Association with lymphangioliomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in a patient with tuberous sclerosis. *Am J Surg Pathol*, 1997, 21, 1242-1247
6. **Gaffey MJ, Mills SE, Askin FB** : Minute pulmonary meningotheial-like nodules. A clinicopathologic study of so-called minute pulmonary chemodectoma. *Am J Surg Pathol*, 1988, 12, 167-175
7. **Guinee D, Singh R, Azumi N, Singh G, Przygodzki RM, Travis W, Koss M** : Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia: a distinctive pulmonary manifestation of tuberous sclerosis, *Mod Pathol*, 1995, 8, 902-906
8. **Churg AM, Warnock ML** : So-called "minute pulmonary chemodectoma": A tumor not related to paragangliomas. *Cancer*, 1976, 37, 1759-1769
9. **Kitamura H, Kameda Y, Nakamura N, Inayama Y, Nakatani Y, Shibagaki T, Ito T, Hayashi H, Kimura H, Kanisawa M** : Atypical adenomatous hyperplasia and bronchoalveolar lung carcinoma.

- Analysis by morphometry and the expression of p53 and carcinoembryonic antigen. *Am J Surg Pathol*, 1996, 20, 553-562
10. **Korn D, Bensch K, Liebow AA, Castleman B** : Multiple minute pulmonary tumors resembling chemodectomas. *Am J Pathol*, 1960, 37, 641-672
 11. **Liebow AA, Hubbell DS** : Sclerosing hemangioma (histiocytoma, xanthoma) of the lung. *Cancer*, 1956, 9, 53-75
 12. **Maruyama H, Ohbayashi C, Hino O, Tsutsumi M, Konishi Y** : Pathogenesis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and lymphangiomyomatosis in tuberous sclerosis and association with tuberous sclerosis genes TSG1 and TSG2. *Pathol Int*, 2001, 51, 585-594
 13. **Muir TE, Leslie KO, Popper H, Kitaichi M, Gagné E, Emelin JK, Vinters HV, Colby TV** : Micronodular pneumocyte hyperplasia. *Am J Surg Pathol*, 1998, 22, 465-472
 14. **Niho S, Yokose T, Nishiwaki Y, Mukai K** : Immunohistochemical and clonal analysis of minute pulmonary meningothelial like nodules. *Hum Pathol*, 1999, 30, 425-429
 15. **Pettinato G, Manivel JC, De Rosa N, Dehner LP** : Inflammatory myofibroblastic tumor (plasma cell granuloma): clinicopathologic study of 20 cases with immunohistochemical and ultrastructural observations. *Am J Clin Pathol*, 1990, 94, 538-546
 16. **Popper HH, Juettner-Smolle FM, Pongratz MG** : Micronodular hyperplasia of type II pneumocytes - a new lung lesion associated with tuberous sclerosis. *Histopathology*, 1991, 18, 347-354
 17. **Rodriguez-Soto J, Colby TV, Rouse RV** : A critical examination of the immunophenotype of pulmonary sclerosing hemangioma. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24, 442-450
 18. **Snyder CS, Dell'Aquila M, Haghghi P, Baergen RN, Suh YK, Yi ES** : Clonal changes in inflammatory pseudotumor of the lung. A case report. *Cancer*, 1995, 76, 1545-1549
 19. **Spencer H** : The pulmonary plasma cell/histiocytoma complex. *Histopathology*, 1984, 8, 903-916

20. **Yamanaka A, Kitaichi M, Fujimoto T, Hirai T, Hori H, Konishi F** : Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in a postmenopausal woman with tuberous sclerosis. *Virchows Arch*, 2000, 436, 389-392
21. **Yokozaki M, Kodama T, Yokoze N, Matsumoto T, Mukai K** : Differentiation of atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma of the lung by use of DNA ploidy and morphometric analysis. *Mod Pathol*, 1996, 9, 1156-1164
22. **Yousem SA, Hochholzer L** : Alveolar adenoma. *Hum Pathol*, 1986, 17, 1066-1071
23. **Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E** : Histological typing of lung and pleural tumours, World Health Organization - International Histological Classification of Tumours, 3rd ed., Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 1999, 156 s.
24. **Yousem SA, Tazelaar HD, Manabe T, Dehner PL** : Inflammatory myofibroblastic tumour. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC : Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization Classification of tumours, IARC Press, Lyon, 2004
25. **Matsubara O, Tan-Liu NS, Kenney RM, Mark EJ** : Inflammatory pseudotumors of the lung: progression from organizing pneumonia to fibrous histiocytoma or to plasma cell granuloma in 32 cases. *Hum Pathol*, 1988, 19, 807-814
26. **Matsubara O, Mark EJ, Ritter JH** : Pseudoneoplastic lesions of the lungs, pleural surfaces and mediastinum. In: Wick MR, Humprey PA, Ritter JH, eds. Pathology of pseudoneoplastic lesions. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999, 97-129
27. **Fraire EF, Dail DH**: Mesenchymal tumors, Part I: Tumors of fibrous, fibrohistiocytic and muscle origin. In: Tomashefski JT, Jr., Cagle PT, Farver CF, Fraire AE : Dail and Hammar`s pulmonary pathology. Vol. II: Neoplastic lung disease, 3rd ed., 2008, Springer Science+Business Media, LLC., 427-461
28. **Hussong JW, Brown M, Perkins SL, Dehner LP, Coffin CM** : Comparison of DNA ploidy, histologic and immunohistochemical

findings with clinical outcome in inflammatory myofibroblastic tumors.
Mod Pathol, 1999, 12, 279-286

29. **Michal M, Mukenšnabl P** : Epithelial plasma cell granuloma-like tumors of the lungs. A hitherto unrecognized tumor. Pathol Res Pract, 2002, 198, 311-316

4.3. KAPITOLA 3

Chondroidní hamartom kombinovaný s karcinoidovým tumorlet tumorem

4.3.1 Úvod

WHO definuje hamartomy jako benigní nádory tvořené mezenchymálními tkáněmi jako je chrupavka, tuková tkáň, pojivová tkáň a hladká svalovina v různém poměru, další součástí jsou štěrbinovité prostory vystlané respiračním epitelem. Nejčastěji jde o chondroidní hamartom, kde je v převaze chrupavčitá tkáň. Hamartom má řadu synonym jako benigní mezenchymom, hamartochondrom, chondromatózní hamartom, adenochoondrom a plicní adenofibrom. Hamartomy plic mají poměrně časté genetické mutace, nejčastěji jde o mutace v oblastech 6p21 a 12q14-15 (1,2).

4.3.2 Materiál a metodiky

V rutinní bioptické praxi jsme se setkali s neobvyklým plicním hamartomem, který byl chirurgicky odstraněn z levého dolního laloku 63 leté ženy, nekuřačky. Ložisko v plíci bylo z klinického hlediska suspektně metastatického původu, protože pacientka před několika lety před nálezem plicního solitárního ložiska prodělala levostrannou nefrektomii pro renální karcinom. Další event. metastatické ložisko nebylo dostupnými vyšetřovacími metodami v těle pacientky nalezeno. Proto bylo rozhodnuto o chirurgickém odstranění plicního ložiska. Pacientka byla sledována 5 let po plicní operaci a neměla žádné známky recidivy plicního tumoru či metastatického rozsevu renálního karcinomu, potom jsme ji ztratili z evidence.

Preparáty pro histologické vyšetření byly připraveny rutinním způsobem a barveny HE. Po stanovení základní diagnózy byly pro imunohistochemické vyšetření použity tyto primární protilátky : SMA, cytokeratin AE₁₋₃, NSE, synaptofysin, serotonin a chromogranin. Vzhledem k makroskopickému vzhledu nádoru nás nenapadlo, že by mohl skýtat překvapivý nález, a proto jsme část tkáně nefixovali paraformaldehydem pro ultrastrukturální vyšetření.

4.3.3 Výsledky

Makroskopicky byl v resekátu plicní tkáně tuhý, dobře ohraničený přibližně kulovitý světlý tumor průměru 1,1 cm, který šel velmi snadno vyloupnout z plicního parenchymu, nesouvisel s pleurou ani bronchem a měl makroskopicky vzhled běžného parenchymového chondroidního hamartomu.

Mikroskopicky při nejmenším přehledném zvětšení architektonikou tumor odpovídal běžnému plicnímu chondroidnímu hamartomu (Obr. 1). Větší zvětšení ukázalo hyalinní chrupavku jako převažující část tumoru, dále fibromyxoidní pojivovou tkáň, tukovou tkáň a hluboce invaginující štěrbinovité prostory vystlané respiračním epitelem. Navíc se ale jak na zevním povrchu lobulů hyalinní chrupavky, tak i v hlubších partiích tumoru mezi lobuly chrupavky nacházely menší poměrně uniformní kulaté či vřetenité buňky organoidně uspořádané nebo tvořící hnízda (Obr. 2,4,5). Tyto buňky měly malé nebo střední množství eosinofilní cytoplazmy, pravidelná jádra s jemně granulárním chromatinem (Obr. 3,6-8). Nenalezli jsme žádné buněčné polymorfie ani atypické mitózy nebo nekrózy. Tyto buňky reagovaly silně pozitivně při imunohistochemickém vyšetření s protilátkami proti NSE, chromograninu, serotoninu a synaptofysinu, slaběji pozitivně s protilátkou proti cytokeratinu AE₁₋₃ (Obr. 9-12). Imunohistochemické barvení s protilátkou SMA odhalilo vlákna hladké svaloviny ve fibromyxoidní komponentě chondroidního hamartomu.

Morfologický vzhled a imunohistochemické nálezy těchto buněčných ložisek odpovídal neuroendokrinním buňkám. Rozměry a uspořádání ložisek neuroendokrinních buněk byly charakteristické pro plicní karcinoidový tumorlet tumor. Hlavní část ložiska byla tvořená typickým plicním chondroidním hamartomem. Na základě mikroskopického vzhledu a imunohistochemických nálezů jsme plicní nádor klasifikovali jako plicní chondroidní hamartom kombinovaný s karcinoidovým tumorlet tumorem, nádorovou jednotku do té doby ve světové literatuře nepopsanou.

4.3.4 Diskuze

Termín hamartom byl poprvé v literatuře použit Albrechtem v roce 1904 a označoval pseudotumorózní malformaci tvořenou změtí tkání normálně se vyskytujících v daném místě, ale tkání nadbytečnou nebo neuspořádanou (3). Termín hamartom v souvislosti s plicní lézí poprvé použi Goldsworthy v roce 1934 (4). Navzdory názvu hamartom se dnes tato léze považuje za benigní nádor vycházející z peribronchiálního mezenchymu, proto byl také doporučován název mezenchymom, ale ten se vzhledem k dlouholetému používání názvu hamartom v praxi neujal. Poslední klasifikace WHO nádorů plic a pleury zařazuje hamartom do skupiny nádorů různých vedle sklerozujícího hemangiomu a světlobuněčného nádoru (1). Všechny tkáně plicního hamartomu jsou dobře diferencované, nejvíce zastoupenou složkou bývá chrupavka, dále buněčná vazivová tkáň často s myxoidními změnami, tuková tkáň a hladká svalovina. Štěrbinu mezi lobuly chrupavky jsou vystlány řasinkových cylindrickým epitelem. Chrupavka může ale úplně chybět, jindy převažuje tuková tkáň či fibromyxoidní stroma nebo hladká svalovina. Pokud jsou zastoupeny alespoň 2 různé tkáně, jsou splněna kritéria postačující k diagnóze hamartomu (1,2). V hamartomu může převažovat i osifikovaná tkáň (16,30). Plicní hamartomy jsou 2x – 4x častější u mužů než u žen, prakticky se nevyskytují v dětském věku, vrchol výskytu je v 6. dekadě. Jsou buď parenchymatózní nebo centrální-endobronchiální, popsány jsou vzácně i v průdušnici (6,9,20,26,27). Hamartomy rostou obvykle velmi pomalu, většinou nedosahují v průměru více jak 4 cm. Léčba je chirurgická, parenchymatózní hamartomy lze většinou dobře enukleovat, menší endobronchiální hamartomy lze odstranit laserem. Parenchymatózní hamartomy jsou mnohem častější než endobronchiální, většinou jsou odhaleny při rutinním snímkování, tvoří je asymptomatický kulatý uzel na periferii plíce. Centrální hamartomy jsou spojeny většinou s příznaky bronchiální obstrukce - kašlem, hemoptýzou, pneumonií za stenózou či méně obvyklými příznaky jako pneumothoraxem nebo i raritním cystickým ložiskem v plíci, propagujícím se až do krční oblasti (1,2,25,28). Plicní hamartomy jsou většinou solitární, ale je popsán i jejich mnohotný výskyt (7,15,16). V literatuře je prezentován i zcela ojedinělý případ difuzního plicního hamartomu, kdy nádor obrůstal celý bronchiální strom, ve formě polypoidních výběžků pronikal endobronchiálně a navenek rostl do plicního parenchymu (31). Ve

starším písemnictvím se lze setkat i s méně obvyklými formami hamartomu jako např. mezenchymálním cystickým hamartomem, který ale představuje samostatnou jednotku dětského věku a je dnes klasifikován jako pleuropulmonální blastom (19,28,29). Ojediněle jsou prezentovány i případy cystadenomatózního nebo cysticky změněných hamartomů (10,13). V plicích jsou uváděny i formy hamartomů méně obvyklého tkáňového složení, např. atypický lipomatózní hamartom, fibroleiomyomatózní hamartom, adenoleiomyomatózní hamartom, hamartomatózní adenofibrom, zatímco mnohotný leiomyomatózní plicní hamartom prezentovaný Silvermanem a Kayem je dle popisu a fotodokumentace nejspíše benigním metastazujícím leiomyomem (5,11,12,17,18). Hamartomy plic jsou benigní nádory, přesto se zejména ve starší literatuře spekuluje o možnosti jejich maligního zvratu nebo maligní povahy některých případů vůbec (21,22). Hledají se i možné souvislosti mezi plicními hamartomy a výskytem jiných maligních nádorů, zejména plicních (6). Ve většině případů není jasné, zda plicní hamartomy jsou jen rizikovým faktorem nebo doprovodným fenoménem (8). Karasik et al poprvé upozornili na spojení plicního hamartomu s bronchogenním karcinomem, když v jejich souboru pacientů zjistily 6x větší riziko vzniku plicního karcinomu, než v normální populaci (34). Gabrail a Zara u 24 pacientů s plicními hamartomy našli 2 kolorektální adenokarcinomy, 2 bronchogenní karcinomy a 1 karcinom jícnu a navrhli vzhledem k domnělým souvislostem mezi plicními hamartomy a ostatními maligními nádory používat termín „plicní hamartomový syndrom“ jako zvláštní syndrom mimo Carneyovy trias (24). Podobnou analogii s Carneyovou trias uvádějí ve své práci Ngadiman et al, kteří popisují současný výskyt epitelioidního stromálního sarkomu duodena, nefunkčního endokrinního nádoru pankreatu a plicního chondroidního hamartomu (23). Carneyova trias zahrnuje výskyt plicních chondromů (nikoliv chondroidních hamartomů), stromálního sarkomu žaludku a extraadrenální paragangliomy (zejména hlavy a krku) (32,35). V naší práci prezentujeme jen jeden neobvyklý plicní chondroidní hamartom, na výskyt možných maligních tumorů v souvislosti s plicními chondroidními hamartomy, kterých máme v naší sbírce několik desítek, jsme se nezaměřovali. Chondroidní hamartomy se ale mohou stát dokonce výhradními příjemci metastáz maligních nádorů. King a Myers uvádějí případ izolované metastázy prostatického adenokarcinomu do plicního chondroidního hamartomu, kde metastatický tumor zůstal omezen jen na hamartom a neprorůstal do okolní plicní tkáně. Autoři uvažují o jisté možné afinitě mezi

adenokarcinomem prostaty a tkání hamartomu, podobně jako je tomu při častému metastazování prostatického adenokarcinomu do kostí (14). Jeden obdobný případ máme zachycený v našem registru, kdy jediná metastáza až při pitvě odhaleného adenokarcinomu žaludku byla v plicním chondroidním hamartomu.

Diferenciálně diagnosticky je třeba od chondroidních hamartomů odlišit zejména bronchiální chondrom, který se vyskytuje u mladých lidí a může být součástí Carneyovy trias. Chondromy souvisejí s bronchiální chrupavkou a postrádají příměs ostatních mesenchymálních elementů, stejně tak jako jiné benigní či maligní mezenchymové tumory primární nebo metastatické.

Naše práce představuje prioritní pozorování chondroidního hamartomu plic v kombinaci s karcinoidovým tumorlet tumorem (41,42). Až za 4 roky po našem pozorování se v literatuře objevil další obdobný případ, do současnosti nebylo více takových pozorování dle našich vědomostí zaznamenáno (33).

Tumorlet tumor představuje proliferaci neuroendokrinních buněk v plicí a tuto nodulární proliferaci popsal v bronších poprvé Frohlich v roce 1949 a v roce 1954 potvrdil Feyrter, který vyslovil domněnku, že z těchto buněčných proliferací vznikají plicní karcinoidy (37,38). Označení tumorlet použil v literatuře poprvé Whitwell v roce 1955, kdy popsal 24 případů lokalizované proliferace bronchiálního epitelu v resekátech plic pro bronchiektázie nebo absces (36). Neuroendokrinní buňky - známé též jako Kulchitského buňky podle svého objevitele ruského histologa Nikolaje Kulchitského, jsou normálně součástí bronchiálního a bronchiolárního epitelu. Kulchitského buňky jsou považovány za výchozí buňky většiny plicních neuroendokrinních nádorů. U fétů a novorozenců jsou velmi četné, v dospělosti jsou již vzácné. Jsou to cylindrické buňky bez řasinek uložené v bazální vrstvě sliznice, mají eosinofilní cytoplasmu a ovoidní jádro. Ultrastrukturálně jsou v buňkách patrná neurosekreční granula. Při jejich zmnožení v bronchiální sliznici vznikají buď lineární útvary tvořené řadami těchto buněk nebo nodulární útvary - neuroendokrinní tělíška, která obsahují i modifikované Clara buňky. Funkce neuroendokrinních tělísek není dodnes úplně jasná. Předpokládá se, že mohou hrát roli při vasokonstrikci během hypoxie. Zmnožují se u pacientů s plicní hypertenzí a u dětí s bronchopulmonální dysplazií. Větší proliferace neuroendokrinních buněk se označují jako tumorlety nebo karcinoidové tumorlety. Jsou většinou mnohotné a nacházejí se u pacientů s poškozením plic nejčastěji při bronchiektáziích, intersticiální plicní fibróze, v jizvách, chronických abscesech,

tuberkulóze, starých plicních infarktech, u kuřáků a u lidí, žijících ve vysokých polohách a mohou být reakcí na místní nebo celkovou hypoxii (39,40,43,44). Tumorlety jsou většinou až mikroskopickým nálezem v chirurgických resekátech plic nebo při pitvě. Častěji se najdou u dospělých, vzácněji u dětí, převažují u žen. V plicním parenchymu jsou tumorlety uloženy většinou na periférii poblíž pleury nebo v blízkosti bronchiolů. Přestože většina literatury včetně WHO klasifikace uvádí, že nález tumorletů v plicích nemá žádný praktický význam, byly v několika případech mnohotných plicních tumorletů dokonce popsány i metastázy v peribronchiálních a hilových lymfatických uzlinách (45-48). Za tumorlety se považují pouze tumory do průměru 0,5 cm, nádory větší mají být již nazývány typickými karcinoidy (43).

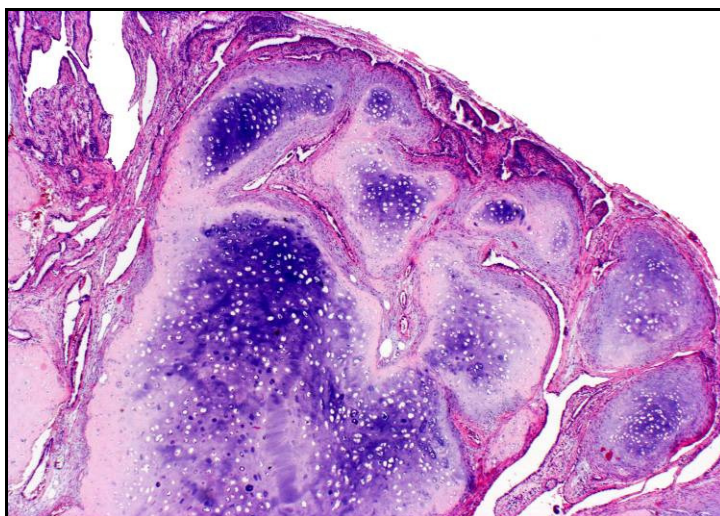
Diferenciálně diagnosticky je třeba od tumorlet tumorů odlišit hyperplazii neuroendokrinních buněk - ta je přítomná v epitelu bronchů či bronchiolů. U typického karcinoidu rozhoduje velikost, plicní meningoteliální tělíska jsou uložena v intersticiu většinou kolem žil, zatímco tumorlety jsou v kontaktu s bronchioly a imunohistochemicky meningoteliální tělíska postrádají neurosekreční rysy. Dále je třeba odlišit i karcinomovou lymfangiopatii a malá ložiska malobuněčného karcinomu.

4.3.5. Závěry

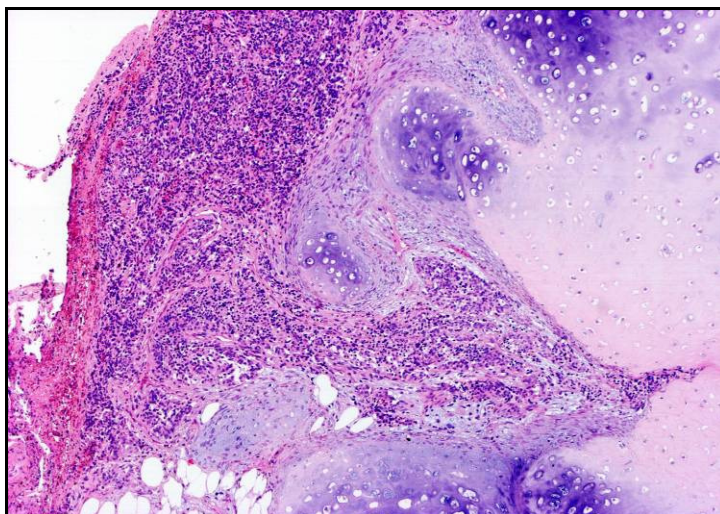
- prezentujeme raritní případ benigního chondroidního hamartomu plic kombinovaného se strukturami karcinoidového tumorlet tumoru. Naše pozorování bylo prioritní, v literatuře se od té doby do současnosti objevil jen jeden další případ obdobného tumoru.
- přestože nepatří plicní hamartom k nejvzácnějším plicním tumorům, je třeba jeho vyšetření věnovat náležitou pozornost
- je nutné mikroskopické vyšetření celého nádoru v mnoha řezech, ikdyž se zdá makroskopický nález charakteristický a diagnóza chondroidního hamartomu jasná
- v hamartomu mohou být struktury jiného tumoru, které dosahují jen nepatrných rozměrů vyžadující mikroskopické vyšetření

- i při nálezu jen zcela benigního hamartomu plíce je třeba upozornit klinické lékaře na možnost případného maligního tumoru, synchronního nebo metachronního
- diferenciatně diagnosticky je třeba odlišit zejména plicní chondrom (možnost Carneyovy trias), ostatní benigní nebo maligní primární či metastatické nádory

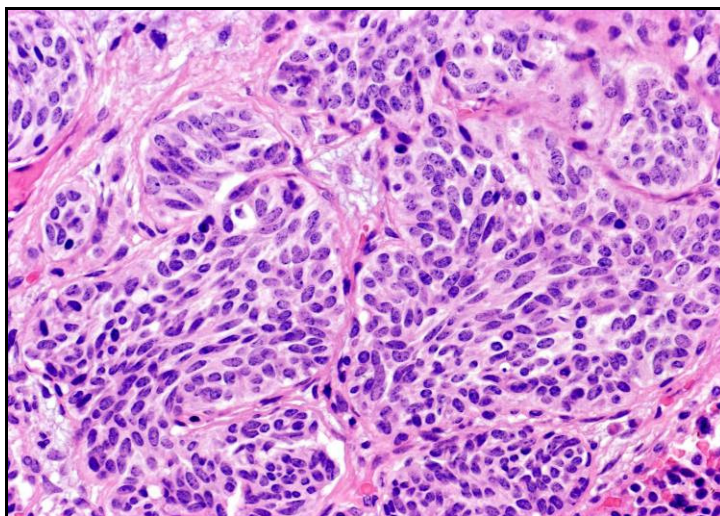
4.3.6 Fotodokumentace



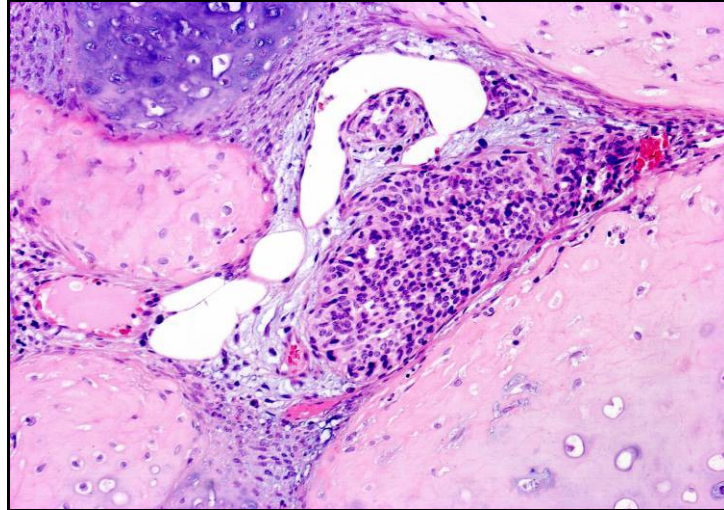
Obr. 1 Dobře ohraničený hamartom tvořený lobuly hyalinní chrupavky s hlubokými štěrbinami vystlanými respiračním epitelem (HE, x40).



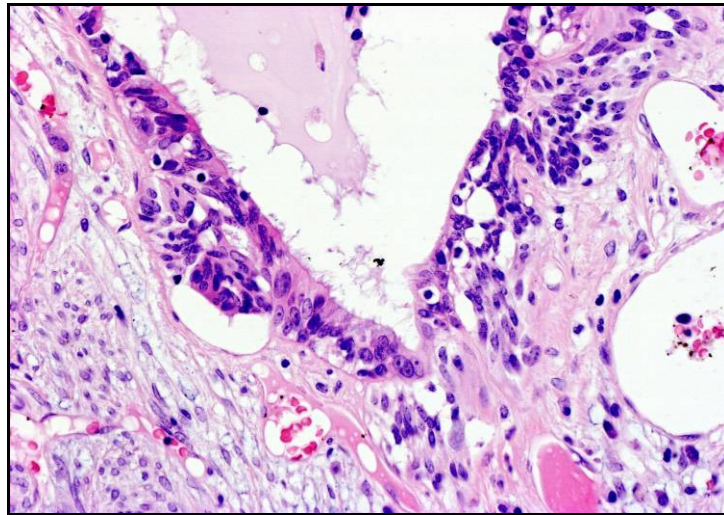
Obr. 2 Ložiska malých uniformních buněk na periferii hamartomu (HE, x40).



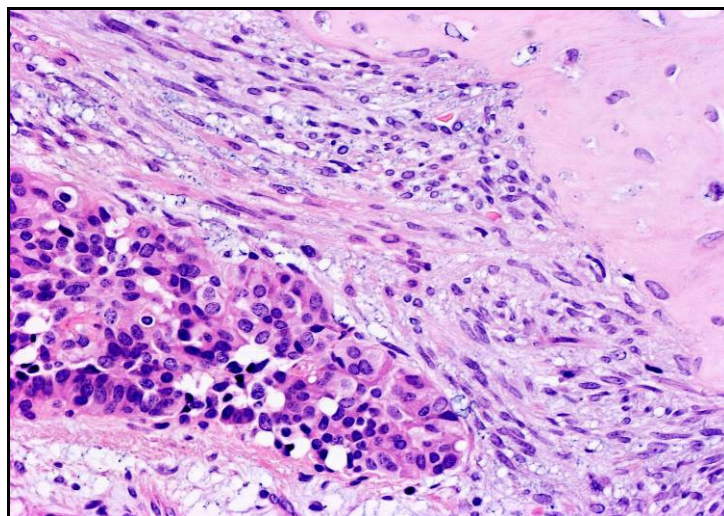
Obr. 3 Hnízda tvořící typické neuroendokrinní buňky se středně velkým množstvím cytoplasmy a jemně granulárním jaderným chromatinem (HE, x200).



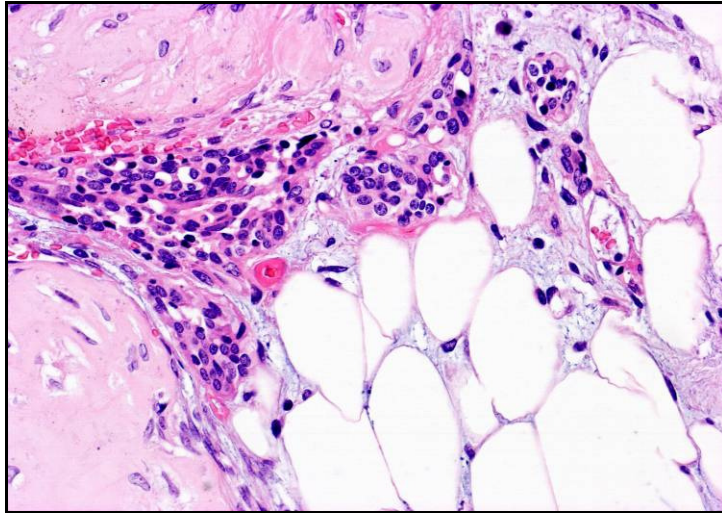
Obr. 4 Ostrůvky neuroendokrinních buněk mezi lobuly hyalinní chrupavky s polypoidní protruzí do cévního průsvitu v centru hamartomu (HE, x100).



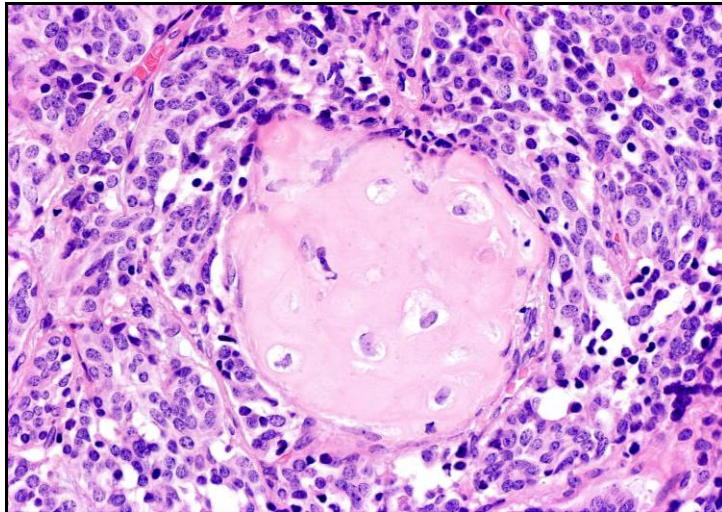
Obr. 5 Malé skupiny neuroendokrinních buněk v respiračním epitelu vystylajícím hluboké štěrby hamartomu (HE, x200).



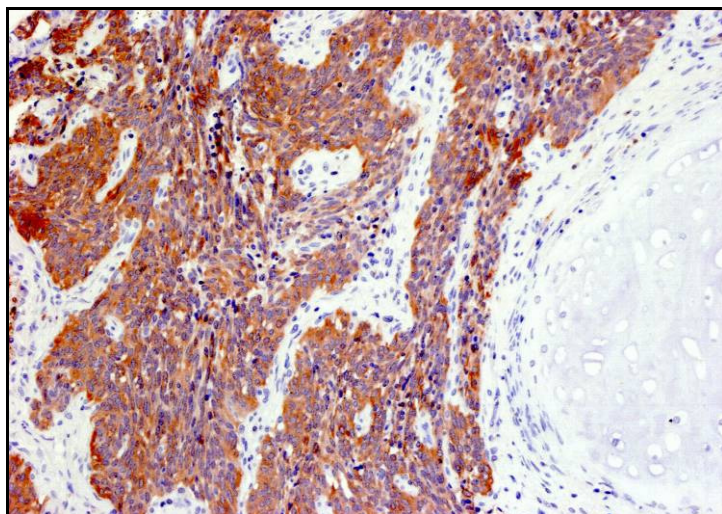
Obr. 6 Neuroendokrinní buňky ve fibromyxoidním stromatu hamartomu (HE, x 200).



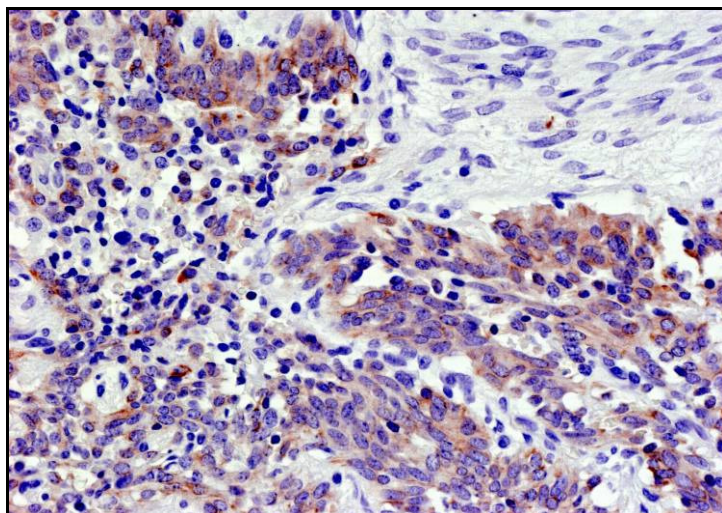
Obr. 7 Skupiny neuroendokrinních buněk na hranici mezi tukovou tkání a chrupavkou v centrální části hamartomu (HE, x200).



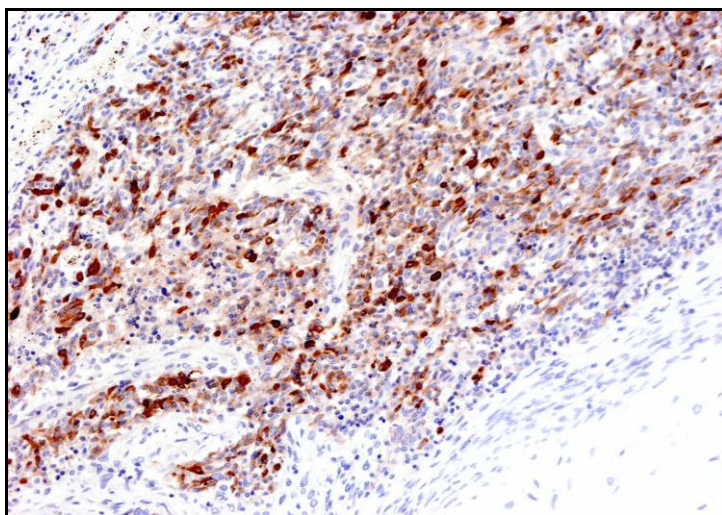
Obr. 8 Uzel tvořený hyalinní chrupavkou kompletně obklopený neuroendokrinními buňkami (HE, x100).



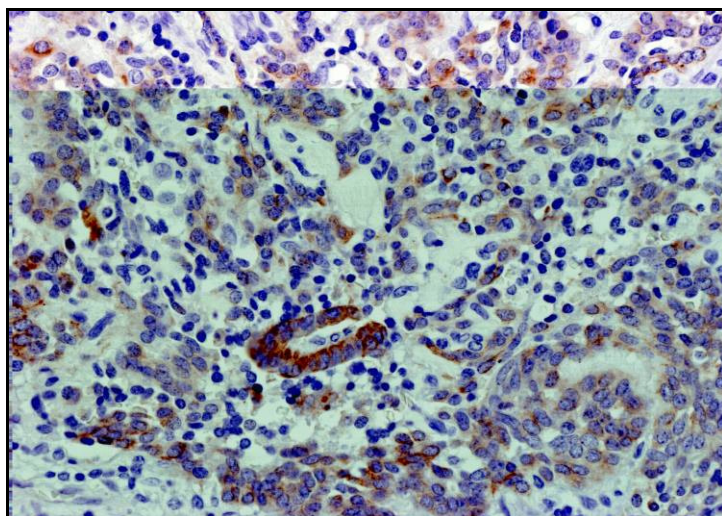
Obr. 9 Silná pozitivita neuroendokrinních buněk při reakci s protilátkou proti chromograninu (chromogranin, x100)



Obr. 10 Silná pozitivita neuroendokrinních buněk při reakci s protilátkou proti synaptofysinu (synaptophysin, x200).



Obr. 11 Silná pozitivita neuroendokrinních buněk při reakci s protilátkou proti serotoninu (serotonin, x100).



Obr. 12 Slabá pozitivita neuroendokrinních buněk při reakci s protilátkou proti cytokeratinům (AE₁₋₃, x200).

4.3.7 Seznam použité literatury

1. **Nicholson AG, Tomashefski JF, Jr., Popper H** : Hamartoma. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC : Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press, Lyon, 2004, 113-114
2. **Fraire EF, Dail DH**: Mesenchymal tumors, Part II: Tumors of hamartomatous, osteochondromatous, lipomatous, neural and vascular origin. In: Tomashefski JT, Jr., Cagle PT, Farver CF, Fraire AE : Dail and Hammar`s pulmonary pathology. Vol. II: Neoplastic lung disease, 3rd ed., 2008, Springer Science+Business Media, LLC., 462-499
3. **Albrecht E** : Über hamartome. Verh Dtsch Ges Pathol, 1904, 7, 153-157
4. **Goldsworthy NE** : Chondroma of the lung (hamartoma chondromatosum pulmonis), J Pathol Bacteriol, 1934, 39, 291-298
5. **Suster S, Moran CA** : Pulmonary adenofibroma: report of two cases of an unusual type of hamartomatous lesion of the lung. Histopathology, 1993, 23, 547-551
6. **Mompoin D, Groussard O, Grenier P** : Endobronchial hamartoma associated with bronchioloalveolar cell carcinoma. Chest, 1988, 94, 1094-1095
7. **Hoekstra MO, Bertus PM, Nikkels PGJ, Kimpfen JLL** : Multiple pulmonary chondromata. A rare cause of neonatal respiratory distress. Chest, 1994, 105, 301-302
8. **Ribet M, Jaillard-Thery S, Nuttens MC** : Pulmonary hamartoma and malignancy. J Thorac Cardiovasc Surg , 1994, 107, 611-614
9. **Suzuki N, Ohno S, Oshii Y, Kitamura S** : Peripheral intrapulmonary hamartoma accompanied by a similar endotracheal lesion. Chest, 1994, 106, 1291-1293
10. **Miura K, Hori T, Yoshizawa K, Hamaguchi N, Morita J** : Cystic pulmonary hamartoma. Ann Thorac Surg, 1990, 49, 828-829
11. **Palvio D, Egeblad K, Paulsen SM** : Atypical lipomatous hamartoma of the lung. Virchows Archiv (Pathol Anat), 1985, 405, 253-261

12. **Silverman JF, Kay S** : Multiple pulmonary leiomyomatous hamartomas. Report of a case with ultrastructural examination. *Cancer*, 1976, 38, 1199-1204
13. **Narita T, Takahashi H** : Unusual cystadenomatous hamartoma of the lung. *Histopathology*, 1996, 28, 285-287
14. **King CT, Myers J** : Isolated metastasis to a pulmonary hamartoma. *Am J Surg Pathol*, 1995, 19, 4, 472-475
15. **Kiryu T, Kawaguchi S, Matsui E, Hoshi H, Kokubo M, Shimokawa K** : Multiple chondromatous hamartomas of the lung. A case report and review of the literature with special reference to Carney syndrome. *Cancer*, 1999, 85, 2557-2561
16. **Kato N, Endo Y, Tamura G, Motoyama T** : Multiple pulmonary leiomyomatous hamartoma with secondary ossification. *Pathol Int*, 1999, 49, 222-225
17. **Itoh H, Yanagi M, Setoyama T, Shirao K, Yanagi S, Kataoka H, Shimotakahara T, Koono M** : Solitary fibroleiomyomatous hamartoma of the lung in a patient without a pre-existing smooth-muscle tumor. *Pathol Int*, 2001, 51, 661-665
18. **Mačák J** : Adenoleiomyomatózní hamartom plíce. *Čes-slov Patol*, 2003, 39, 4, 189-192
19. **Mark EJ** : Mesenchymal cystic hamartoma of the lung. *N Engl J Med*, 1986, 315, 1255-1259
20. **Tomashefski JF, Jr** : Benign endobronchial mesenchymal tumors. Their relationship to parenchymal pulmonary hamartomas. *Am J Surg Pathol*, 1982, 6, 531-540
21. **Hayward RH, Carabasi RJ** : Malignant hamartoma of the lung: Fact or fiction? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1967, 53, 4, 457-466
22. **Basile A, Gregoris A, Antoci B, Romanelli M** : Malignant change in a benign pulmonary hamartoma. *Thorax*, 1989, 44, 232-233
23. **Ngadiman S, Horenstein MG, Campbell WG, Jr** : The concurrence of duodenal epithelioid stromal sarcoma, pulmonary chondromatous hamartoma, and nonfunctioning pancreatic islet cell tumor. A possible analogue of Carney`s triad? *Arch Pathol Lab Med*, 1994, 118, 840-843

24. **Gabrail NY, Zara BY** : Pulmonary hamartoma syndrome. *Chest*, 1990, 97, 962-965
25. **Austine J R, deTar M, Rice DH** : Pulmonary chondroid hamartoma presenting as an inflatable neck mass. Case report and clinicopathologic analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994, 120, 440-443
26. **Butler II C, Kleinerman J** : Pulmonary hamartoma. *Arch Path*, 1969, 88, 584-592
27. **Bateson EM** : So-called hamartoma of the lung - A true neoplasm of fibrous connective tissue of the bronchi. *Cancer*, 1973, 31, 1458-1467
28. **van Klaveren RJ, Hassing HHM, Wiersma-van Tilburg JM, Lacquet LK, Cox AL** : Mesenchymal cystic hamartoma of the lung: a rare cause of relapsing pneumothorax. *Thorax*, 1994, 49, 1175-1176
29. **Leroyer C, Quiot JJ, Dewitte JD, Brière J, Clavier J** : Mesenchymal cystic hamartoma of the lung. *Respiration*, 1993, 60, 305-306
30. **Rešl M, Langr F, Farová I, Kudr J** : Heterotopic bone (osteohamartoma) in the lung. *Histopathology*, 1997, 31, 384-392
31. **Minami Y, Iijima T, Yamamoto T, Morishita Y, Terashima H, Onizuka M, Noguchi M** : Diffuse pulmonary hamartoma: a case report. *Pathol Res Pract*, 2005, 200, 813-816
32. **Rodriguez FJ, Aubry MC, Tazelaar HD, Slezak J, Carney JA** : Pulmonary chondroma: A tumor associated with Carney triad and different from pulmonary hamartoma. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31, 12, 1844-1853
33. **Cavazza A, Paci M, Rossi G** : Pulmonary hamartoma associated with typical carcinoid/tumorlet. *Virchows Arch*, 2006, 449, 392-393
34. **Karasik A, Modan M, Jacob C, Lieberman U** : Increased risk of lung cancer in patients with chondromatous hamartoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1980, 80, 217-220
35. **Carney JA** : Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extraadrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc*, 1999, 74, 543-552
36. **Whitwell F** : Tumorlets of the lung. *J Pathol Bacteriol*, 1955, 70, 529-541

37. **Frohlich F** : Die "Helle Zelle" der Bronchialschleimhaut und ihre Beziehungen zum Problem der Chemoreceptoren. *Franfurkt Ztschr Z Pathol*, 1949, 60, 517-559
38. **Feyrter F** : Zur Pathologie des argyrophilen Helle-Zell-Organes im Bronchialbaum des Menschen. *Virchows Arch*, 1954, 325, 723-732
39. **Moosavi H, Smith P, Heath D** : The Feyrter cell in hypoxia. *Thorax*, 1973, 28, 729-741
40. **Taylor W** : Pulmonary argyrophil cells at high altitude. *J Pathol*, 1977, 122, 137-144
41. **Mukenšnabl P** : Neobvyklý plicní hamartom. *Biomedical Papers*, 2001, 145, 1, 41
42. **Mukenšnabl P, Hadravská Š** : Unusual pulmonary chondroid hamartoma. *Histopathology*, 2002, 41, Suppl. 1, 10
43. **Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E** : Histological typing of lung and pleural tumours, World Health Organization - International Histological Classification of Tumours, 3rd edn. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 1999
44. **Hammar SP** : Neuroendocrine tumors. In: Tomashefski JT, Jr., Cagle PT, Farver CF, Fraire AE : *Dail and Hammar`s pulmonary pathology*. Vol. II: Neoplastic lung disease, 3rd ed., 2008, Springer Science+Business Media, LLC., 308-374
45. **D`Aggti VD, Perzin KH** : Carcinoid tumorlets of the lung with metastasis to a peribronchial lymph node: report of a case and review of the literature. *Cancer*, 1985, 55, 2472-2476
46. **Demirağ F, Altinok T** : Pulmonary and peribronchil lymph node tumorlets: report of a case and review of the literature. *Tumori*, 2003, 89, 4, 455-457
47. **Hausman DH, Weimann RB** : Pulmonary tumorlet with hilar lymph node metastasis. Report of a case. *Cancer*, 1967, 20, 9, 1515-1519
48. **Liu SM, Wu HH, Wu CJ** : Adrenocorticotropin-producing pulmonary tumorlets with lymph node metastasis. *Pathol Int*, 2003, 53, 883-886

4.4 KAPITOLA 4

Lymfangioleiomyomatóza plic

4.4.1 Úvod

Lymfangioleiomyomatóza je dle definice WHO difuzně rozšířená intersticiální infiltrace nezralými krátkými větvenými buňkami připomínajícími buňky hladké svaloviny, obvykle ve spojení s cystickými změnami, nejčastěji se objevující u žen fertilmního věku. Jde o velmi vzácné onemocnění, které se objevuje buď sporadicky nebo ve spojení s komplexem tuberózní sklerózy (1).

4.4.2 Materiál a metodiky

Do sestavy vzácných plicních onemocnění se nám podařilo získat 7 případů plicní lymfangioleiomyomatózy. Ve všech případech šlo o ženy ve věku 28, 30, 35, 40, 42, 58 a 59 let. Kromě postižení plicního parenchymu byly u 3 z nich ještě stejným procesem zasaženy nitrohruční lymfatické uzliny. Z neúplných anamnestických údajů šlo zjistit, že všechny pacientky byly nekuřačky.

Preparáty pro histologické vyšetření a imunohistochemické vyšetření byly připraveny rutinním způsobem z parafinových řezů, vhodně fixovaná tkáň pro ultrastrukturální vyšetření nebyla k dispozici. Při histologickém vyšetření bylo využito základní barvení HE. K imunohistochemickému vyšetření byly použity tyto primární protilátky : SMA, desmin, vimentin, HMB-45, ER a PR.

4.4.3 Výsledky

Histologické nálezy ve všech vzorcích plicního parenchymu byly obdobného charakteru, mikroskopické změny byly jen různě vystupňovány. V plicní tkáni byla nápadná proliferace hladké svaloviny většinou nodulární, obklopující cévy, zejména dilatované lymfatické cévy a bronchioly. Proliferace těchto buněk byla i v interlobulárních septech. Ve tkáni se nacházely různě velké cystické prostory místy se ztlustělými stěnami v důsledku proliferace nezralé hladké svaloviny (Obr. 1). V okolí hladkosvalové proliferace byly přítomné někde četnější, někde méně četné siderofágy. Buňky nezralé hladké svaloviny tvořily krátké svazky,

cytoplasma byla eosinofilní, buňky nejevily známky polymorfíí, v buňkách nebyla patrná mitotická aktivita. Jádra buněk byla oválná, světlá s poměrně dobře patrnými jadérky. Ložiskově byla přítomná nepatrná lymfocytární a plasmocytární infiltrace (Obr. 2).

Imunohistochemické vyšetření ukázalo pozitivitu reakcí s protilátkami proti SMA (Obr. 4) a desminu ve velké části buněk léze. HMB-45 reagovalo pozitivně rovněž ve velké části hladkosvalových buněk (Obr. 3). Ve více než polovině buněk proliferující hladké svaloviny byla pozitivní reakce na ER (Obr. 5) a PR (Obr. 6).

U všech pacientek jsme na základě výsledků vyšetření uzavírali plicní proces jako lymfangioleiomyomatózu. V případech, kdy jsme měli relevantní anamnestické údaje (u 3 žen) nebyly u žádné z těchto pacientek nalezeny příznaky svědčící pro jejich postižení tuberózní sklerózou.

4.4.4 Diskuze

Lymfangioleiomyomatóza byla poprvé popsána v souvislosti s tuberózní sklerózou již v roce 1918 Lauterbacherem (2), jako samostatné onemocnění potom v roce 1937 Burellem a Rossem (3). V souvislosti se zdokonalováním intravitálních zobrazovacích metod a rozvojem imunohistochemie se objevuje v posledních desetiletích nárůst diagnostikovaných a publikovaných případů lymfangioleiomyomatózy v plicní i v mimoplicních lokalizacích (12,15,17,23,24,26,27,30,31,37,48,51). Onemocnění se vyskytuje v naprosté převaze u žen ve fertilním věku. Může se objevit ale i po menopauze, v těchto případech byly ale některé ženy léčeny estrogeny pro jiné základní onemocnění (7,9,46,49). Většina pacientek uvádí používání perorální antikoncepce, ale statistický význam tento údaj zřejmě nemá vzhledem k rozšíření této antikoncepční metody. V literatuře se začínají objevovat dobře zdokumentované práce výskytu lymfangioleiomyomatózy i u mužů (6,14,43,52). Onemocnění se vyskytuje buď jako sporadické anebo je součástí komplexu tuberózní sklerózy (11,28,29,33,35,38-40,47). Pacienti s tuberózní sklerózou mají různé klinicko-anatomické projevy jako renální angiomyolipomy, renální karcinomy, kožní angiofibromy, projevy mentální retardace, epileptické záchvaty, mozkové nádory, hamartomy retiny a srdce a mohou mít i plicní změny charakteru lymfangioleiomyomatózy (4). Až u 15% pacientů s lymfangioleiomyomatózou plic se najdou angiomyolipomy, zejména

ledvin (10), histologicky jsou některá místa tumorů ledvin a plic prakticky identická (8).

Hlavními klinickými příznaky lymfangioleiomyomatózy plic jsou dušnost, kašel, přítomnost pleurálního výpotku často chylózního, hemoptýza nebo i spontánní pneumothorax. K exacerbaci onemocnění dochází často během těhotenství, u některých pacientek lze pozorovat periodicitu výskytu obtíží v návaznosti na menstruační cyklus. V menopauze se potíže pacientek zmírňují (5,32). Je tedy patrné, že onemocnění je zřejmě značně hormonálně ovlivňováno, a toho se využívá i terapeuticky. CT vyšetření plic může být zpočátku normální, později se objevují typické známky jak obstruktivního tak restriktivního postižení až do konečného obrazu voštinovitých plic. Při funkčním vyšetření je možná obstrukční nebo restriktivní ventilační porucha i relativně unikátní kombinace obstrukce a restrikce (5,7).

Makroskopický nález na plicích je charakterizován výskytem drobných cyst se silnější stěnou (nález koreluje s nálezy na HRCT). Histologicky se nacházejí plošná nebo uzlovitá zmnožení nezralé hladké svaloviny zejména kolem dilatovaných lymfatických cév, arteriol a venul. Následkem ucpávání lymfatických cév vzniká chylothorax, obstrukcí venul dochází ke kapilárnímu krvácení s následnou hemoptýzou a hromaděním siderofágů v alveolech. Praskáním subpleurálních emfyzémových bul vzniká spontánní pneumothorax (4,5,19,24,44). Současně s histologickým obrazem charakteristickým pro plicní lymfangioleiomyomatózu byla v několika případech zaznamenána i hyperplazie pneumocytů, místy i mikronodulárního a multifokálního charakteru (21,25). V jednom případě byl pozorován nález plicní lymfangioleiomyomatózy s histologickými změnami v nitrohruďních lymfatických uzlinách a v plicním parenchymu vzhledu sarkoidózy, ale zřejmě šlo jen o koincidenci dvou patologických procesů (22).

Imunohistochemicky reagují nezralé buňky hladké svaloviny (někdy označované jako LAM buňky) pozitivně s protilátkou proti SMA a desminu, diagnosticky důležitá je pozitivní reakce s protilátkou HMB-45 (která není běžnou vlastností hladkých svalových buněk) a alespoň část buněk léze reaguje pozitivně s protilátkami proti steroidním receptorům - ER a PR (1,4,16,18).

Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit benigní metastazující leiomyom, který tvoří větší noduly svalových buněk a nemá cystické prostory. Histiocytóza z Langerhansových buněk je tvořena jinou buněčnou populací. Pro difuzní plicní

lymfangiomasózu je typická difuzní proliferace dobře vytvořených lymfatických vaskulárních prostor s menším či větším podílem svalové komponenty, která je HMB-45 negativní. U intersticiální plicní fibrózy s obrazem voštinovité plíce je stroma fibrózní, zatímco u lymfangioleiomyomasózy je celulární, tvořené vřetenitými buňkami a navíc není přítomná zánětlivá infiltrace (4). Difuzní hyperplazie hladké svaloviny v plicích přichází i při těžké plicní hypertenzi, nemá ale nádorový charakter, nemá souvislost s tuberózní sklerózou a postrádá ostatní známky lymfangioleiomyomasózy (42). V odlišení hladkosvalových proliferací vždy pomůže imunohistochemické vyšetření na průkaz pozitivitu HMB-45.

Lymfangioleiomyomasóza byla dlouhou dobu pokládána za hamartomasózní proces, ale dnes je považována za nádor, ikdyž sama o sobě nepředstavuje masu nádoru jako takovou. Tuto domněnku podporují i recidivy lymfangioleiomyomasózy v transplantovaných plicích (4). Dnes se lymfangioleiomyomasóza řadí do skupiny nádorů vycházejících z perivaskulárních epiteloidních buněk (PEC) - do skupiny tzv. PEComů. PEC buňky jsou zvláštním typem perivaskulárních myoidních buněk imunohistochemicky pozitivních na HMB-45, melan A a microphthalmia transcription factor (53). V procesu šíření procesu hraje podle některých autorů výraznou roli lymfangiogenezé. Buňky lymfangioleiomyomasózy jsou s lymfatickými cévami v těsném kontaktu, skupiny těchto buněk mohou tvořit protruze do průsvitu lymfatických cév a tyto protruze buněk lymfangioleiomyomasózy kryté endotelem lymfatických cév se mohou potom uvolnit a být zaneseny lymfou na vzdálená místa (13).

Průběh onemocnění plicní lymfangioleiomyomasózou je u různých pacientek různý, proto lze v literatuře zaznamenat snahy o vypracování prognostických kritérií (27), ale obecně se u pacientů rozvíjí progresivní plicní insuficience a ke smrti dochází obvykle do 10 let od stanovení diagnózy. Vyjímecně je popsáno dlouhodobé přežití trávající již 19 let u pacientky, která nebyla léčena a u níž proběhla normální 4 těhotensví, aniž by se podstatně zhoršily projevy plicní nemoci (36). Léčba je víceméně symptomatická, v minulosti se malými dávkami ozařoval hrudník, v posledních letech se zkouší hormonální ovlivnění procesu. Relativně dobrých výsledků se dosahuje podáváním vysokých dávek progesteronu a oophorektomií (7,9). Menší léčebná odpověď je popisována při léčbě androgeny nebo antagonistou estrogenu - tamoxifenem. Při této léčbě ale byla pozorována vyšší incidence spontánního pneumothoraxu. Nejspolehlivější současnou léčebnou

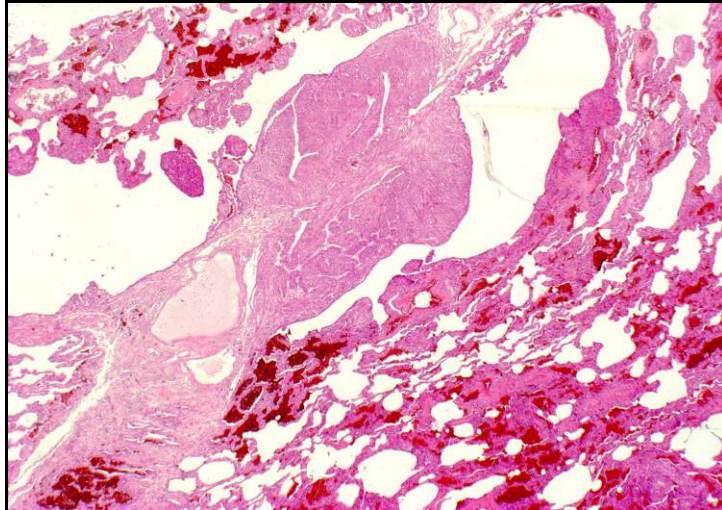
metodou je transplantace plic, přestože přináší řadu komplikací způsobených procesem transplantace, ale v několika případech již došlo k recidivě lymfangioleiomyomatózy v transplantované plíci (20,34,41,45,50).

4.4.5 Závěry

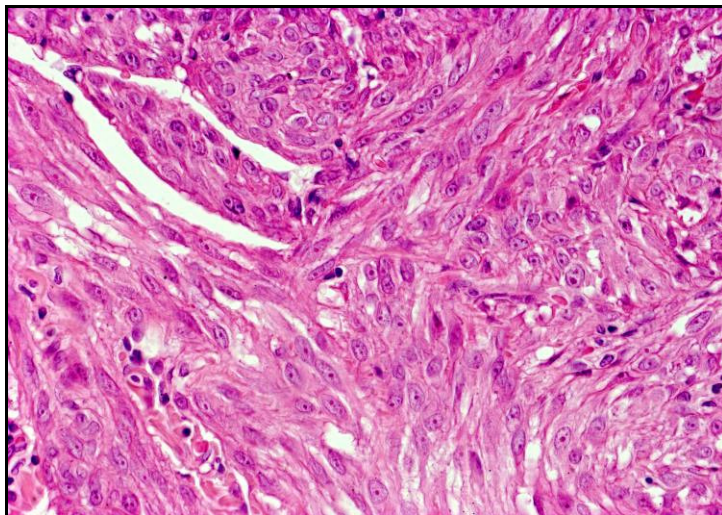
- lymfangioleiomyomatóza plic je vzácný, prognosticky nepříznivý nádorový proces, do nedávné doby pozorovaný pouze u žen v naprosté většině případů ve fertilním věku. V posledních letech se objevují dobře dokumentované případy této choroby i u mužů.
- onemocnění může být součástí komplexu tuberózní sklerózy, ale vyskytuje se i samostatně
- ve studii prezentujeme dalších 7 případů tohoto vzácného plicního onemocnění, v našem souboru se jedná pouze o ženy
- lymfangioleiomyomatóza nevytváří solidní nádorové ložisko, ale v plicích dochází k cystické přestavbě, kdy se kolem lymfatických cév, arteriol a venul objevují drobná nodulární zmnožení buněk vzhledu nezralé hladké svaloviny. Stejným procesem mohou být postiženy nitrohruční lymfatické uzliny.
- buňky lymfangioleiomyomatózy reagují charakteristicky pozitivně s protilátkami proti SMA, desminu a HMB-45, nověji se prokazuje i pozitivita reakce s ER a PR
- dnes se za výchozí element nádorového procesu považuje PEC buňka, což podporují i naše nálezy
- diferenciálně diagnosticky je potřeba vyloučit benigní metastazující leiomyom, histiocytózu z Langerhansových buněk, plicní lymfangiomatózu, hyperplazie hladké svaloviny v plicích z jiných příčin a intersticiální plicní procesy vedoucí ke vzniku voštinovité plíce

- léčba plicní lymfangioleiomyomatózy je víceméně symptomatická, v poslední době se zkouší hormonální terapie. Nejlepší léčebnou metodou je přes její úskalí transplantace plic. Bohužel ale ani tento způsob léčby nemusí přinášet trvalé výsledky. V několika případech se proces plicní lymfangioleiomyomatózy objevil i v plicích transplantovaných.

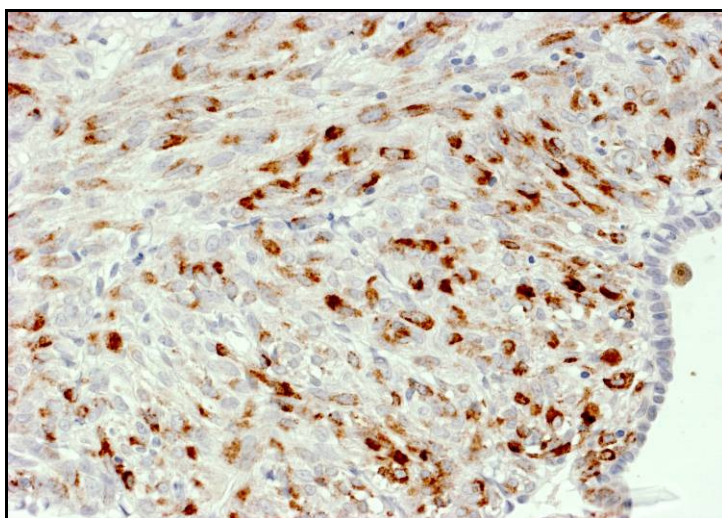
4.4.6 Fotodokumentace



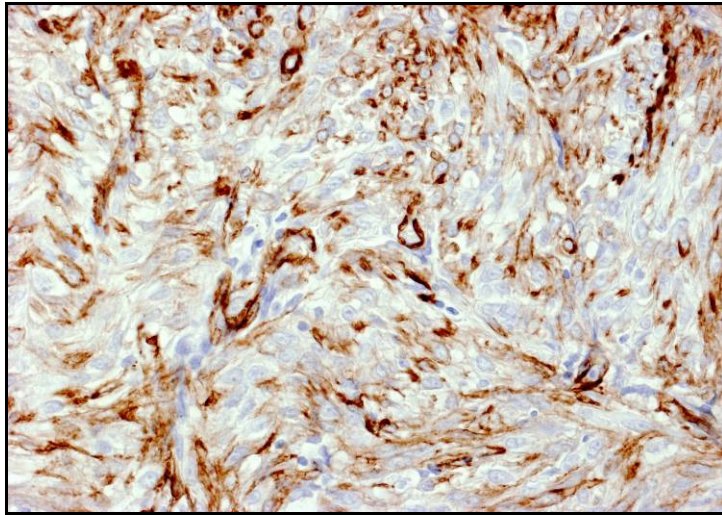
Obr. 1 Ložisko nodulární proliferace hladké svaloviny, v okolní plicní tkáni je patrný hemosiderinový pigment (HE, x40).



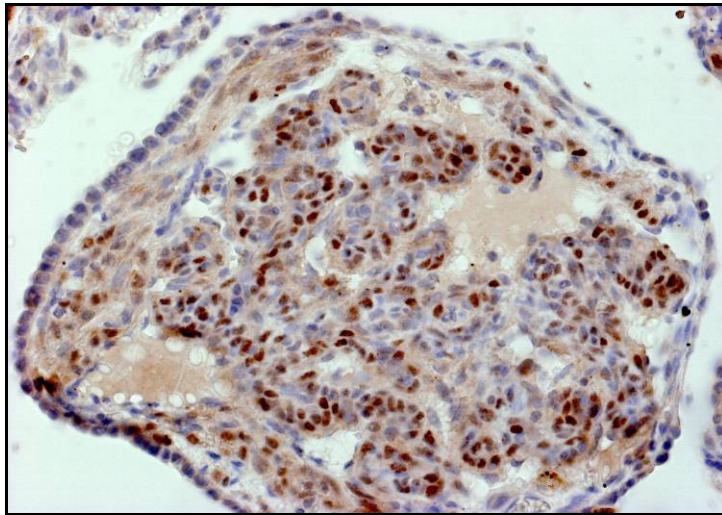
Obr. 2 Detail proliferujících nepravidelně uspořádaných buněk hladké svaloviny (HE, x 200).



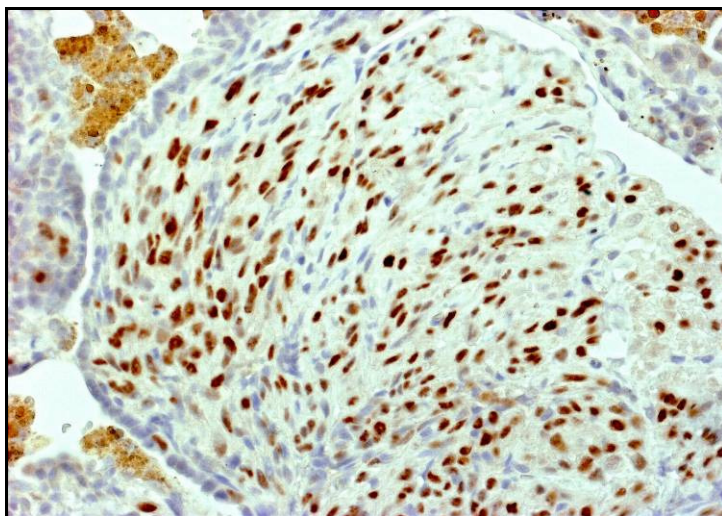
Obr. 3 Pozitivní reakce s protilátkou HMB-45 v proliferujících buňkách hladké svaloviny (HMB-45, x200).



Obr. 4 Pozitivita reakce buněk hladké svaloviny s protilátkou proti aktinu (SMA, x200).



Obr. 5 Výrazná nukleární pozitivita reakce na estrogenový receptorový protein ve svalových buňkách (ER, x200).



Obr. 6 Silná nukleární pozitivita reakce na progesteronový receptorový protein ve svalových buňkách (PR, x 200).

4.4.7 Seznam použité literatury

49. **Tazelaar H, Henske EP, Manabe T, Travis WD** : Lymphangioliomyomatosis. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC : Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press, Lyon, 2004, 107-108
50. **Lauterbacher R** : Dysembryomes métotypiques des reins, carcinose submilieure aiguë poumon avec emphysemè généralisé et double pneumothorax. Ann Med Intern (Paris) , 1918, 5, 435-450
51. **Burrell LS, Ross HM** : A case of chylous effusion due to leiomyosarcoma. Br J Tuberc, 1937, 31, 38-39
52. **Fraire EF, Dail DH**: Mesenchymal Tumors. Part I. In: Tomashefski JT, Jr., Cagle PT, Farver CF, Fraire AE : Dail and Hammar`s pulmonary pathology. Vol. II: Neoplastic lung disease, 3rd ed., 2008, Springer Science+Business Media, LLC., 427-461
53. **Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin T** : Lymphangioliomyomatosis. Clinical course in 32 patients. N Engl J Med, 323, 18, 1254-1260
54. **Kim NR, Chung MP, Park CK, Lee KS, Han J** : Pulmonary lymphangioliomyomatosis and multiple hepatic angiomyolipomas in a man. Pathol Int, 2003, 53, 231-235
55. **Homolka J, Svobodová L, Slováková A, Votava V, Polák J** : Lymfangioliomyomatóza u ženy v menopauze. Čas Lék čes, 2003, 141, 2, 117-119
56. **Chan JKC, Tsang WYW, Pau MY, Tang MC, Pang SW, Fletcher CDM** : Lymphangioliomyomatosis and angiomyolipoma: closely related entities characterized by hamartomatous proliferation on HMB-45-positive smooth muscle. Histopathology, 1993, 22, 445-455
57. **Homolka J, Tománková J, Polák J, Haškovcová I, Povýšil C, Pechman V, Pešek M, Mukenšnabl P, Chudáček Z** : Lymfangiomyomatóza - pozorování 4 nemocných. Stud Pneumol Phthiseol, 2001, 61, 1, 27-32
58. **Lack EE, Dolan MF, Finisio J, Grover G, Singh M, Triche T** : Pulmonary and extrapulmonary lymphangioliomyomatosis. Report of a case with bilateral

- renal angiomyolipomas, multifocal lymphangioliomyomatosis, and glial polyp of the endocervix. *Am J Surg Pathol*, 1986, 10, 9, 650-657
59. **Uzzo RG, Libby DM, Vaughan ED, Jr., Levey SH** : Coexisting lymphangioliomyomatosis and bilateral angiomyolipomas in a patient with tuberous sclerosis. *J Urol*, 1994, 151, 1612-1615
 60. **Firouz-Abadi A, Higgins JP** : Pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Pathology*, 1994, 26, 138-140
 61. **Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Sato T, Souma S, Kondo T, Hayashi S, Minami M, Uekusa T, Fukuchi Y, Suda K** : Lymphangiogenesis in lymphangioliomyomatosis. Its implication in the progression of lymphangioliomyomatosis. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28, 1007-1016
 62. **Fiore MG, Sanguedolce F, Lolli I, Piscitelli D, Ricco R** : Abdominal lymphangioliomyomatosis in a man with Klinefelter syndrome: the first reported case. *Ann Diagn Pathol*, 2005, 9, 96-100
 63. **Tazelaar HD, Kerr D, Yousem AA, Saldana MJ, Langston C, Colby TV** : Diffuse pulmonary lymphangiomyomatosis. *Hum Pathol*, 1993, 24, 1313-1322
 64. **Bonetti F, Chiodera PL, Pea M, Martignoni G, Bosi F, Zamboni G, Mariuzzi GM** : Transbronchial biopsy in lymphangiomyomatosis of the lung. HMB45 for diagnosis. *Am J Surg Pathol*, 1993, 17, 11, 1092-1102
 65. **Ernst JC, Sohaery R, Cary JM** : Pelvic lymphangioliomyomatosis. Atypical precursor to pulmonary disease. *Chest*, 1994, 106, 1267-1269
 66. **Guinee DG, Jr., Feuerstein I, Koss MN, Travis WD** : Pulmonary lymphangioliomyomatosis. Diagnosis based on results if transbronchial biopsy and immunohistochemical studies and correlation with high-resolution computed tomography findings. *Arch Pathol Lab Med*, 1994, 118, 846-849
 67. **Špaček J, Strnad M, Eliáš J, Starosta V, Král B, Kubíček J** : Lymphangiomatosis pulmonum. *Stud Pneumol Phthiseol Cechoslov*, 1979, 39, 8, 547-552
 68. **Bittmann I, Dose TB, Müller C, Dienemann H, Vogelmeier C, Löhns U** : Lymphangioliomyomatosis: recurrence after single lung transplantation. *Hum Pathol*, 1997, 26, 1420-1423
 69. **Chuan KL, Tan PH** : Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia, lymphangioliomyomatosis and clear cell micronodules of the lung in a chinese female patient with tuberous sclerosis. *Pathology*, 1998, 30, 242-246

70. **Huml JP, Borkgren MW, Henley LB, Fahey PJ** : Pulmonary lymphangiomyomatosis associated with pulmonary parenchymal, hilar and mediastinal noncaseating granulomas. *Chest*, 1991, 100, 1726-1728
71. **Sobonya RE, Quan SF, Fleishman JS** : Pulmonary lymphangiomyomatosis: Quantitative analysis of lesions producing airflow limitation. *Hum Pathol*, 1985, 16, 1122-1128
72. **Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ** : Pulmonary lymphangiomyomatosis. A review. *Am J Pathol*, 1975, 79, 347-382
73. **Matsui K, Riemenschneider WK, Hilbert SL, Yu ZX, Takeda K, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ** : Hyperplasia of type II pneumocytes in pulmonary lymphangiomyomatosis. Immunohistochemical and electron microscopic study. *Arch Pathol Lab Med*, 2000, 124, 1642-1648
74. **Matsui K, Tatsuguchi A, Valencia J, Yu ZX, Bechtel J, Beasley MB, Avila N, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ** : Extrapulmonary lymphangiomyomatosis (LAM): Clinicopathologic features in 22 cases. *Hum Pathol*, 2000, 31, 1242-1248
75. **Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, Barnes PM, Bechtel J, Falk R, Ferrans VJ, Moss J, Travis WD** : Prognostic significance of pulmonary lymphangiomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25, 4, 479-484
76. **Ushida H, Kim CJ, Havashida H, Konishi T, Park KI, Tomoyoshi T, Okada Y** : Tuberosus sclerosis associated with renal angiomyolipoma, pulmonary lymphangiomyomatosis and subungual fibroma: report of a case. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 1998, 89, 10, 850-853
77. **Lana R, Sanchez-Alarcos JM, Martinez-Cruz R, Calle M, Alvarez-Sala JL** : Linfangioleiomiomatosis y esclerosis tuberosa : una asociacion casual o causal ? *Arch Bronconeumol*, 1998, 34, 9, 463-465
78. **Serrano Pardo R, Sotelo Rodriguez MT, Alvarez Martinez C, Ballestin Carcavilla C, Larru Cabrero E** : Linfangioleiomiomatosis pulmonar (LAM). Utilidad diagnostica de los marcadores inmunohistoquimicos. *Arch Bronconeumol*, 1998, 34, 10, 509-511
79. **Sullivan EJ** : Lymphangiomyomatosis: a review. *Chest*, 1998, 114, 6, 1689-1703
80. **Lois H, Los H, Legendijk JH, de Graaff CS, Postmus PE** : Spontane pneumothorax bij jonge vrouwe: mogelijk lymfangioleiomyomatose. *Ned Tijdschr Geneesk*, 1997, 141, 40, 1924-1928

81. **Peccatori I, Pitingolo F, Battini G, Meroni M, Giordano F, Guarino M, Maschio AD, Vanzulli A, Sessa A** : Pulmonary lymphangioleiomyomatosis and renal papillary cancer: incomplete expression of tuberous sclerosis ? *Nephrol Dial Transplant*, 1997, 12, 2740-2743
82. **Pigula FA, Griffith BP, Zenati MA, Dauber JH, Yousem SA, Keenan RJ** : Lung transplantation for respiratory failure resulting from systemic disease. *Ann Thorac Surg*, 1997, 64, 6, 1630-1634
83. **Peccatori I, Pitingolo F, Battini G, Meroni M, Giordano G, Guarino M, Sessa A** : Pulmonary lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *Contrib Nephrol*, 1997, 122, 98-101
84. **Yigla M, Bentur L, Ben Izhak O, Rubin AH** : Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: prolonged survival despite multiple pregnancies and no hormonal intervention. *Respirology*, 1996, 1, 3, 213-215
85. **Kitaichi M, Izumi T** : Lymphangioleiomyomatosis. *Curr Opin Pulm Med*, 1995, 1, 5, 417-424
86. **Flieder DB, Travis WD** : Clear cell "sugar" tumor of the lung: association with lymphangioleiomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in a patient with tuberous sclerosis. *Am J Surg Pathol*, 1997, 21, 10, 1242-1247
87. **Kimura N, Watanabe M, Date F, Kitamoto T, Kumura I, Horii A, Nagura H** : HMB-45 and tuberin in hamartomas associated with tuberous sclerosis. *Mod Pathol*, 1997, 10, 9, 952-959
88. **Lantuejoul S, Ferretti G, Negoescu A, Parent B, Brambilla E** : Multifocal alveolar hyperplasia associated with lymphangioleiomyomatosis in tuberous sclerosis. *Histopathology*, 1997, 30, 6, 570-575
89. **Boehler A, Speich R, Russi EW, Weder W** : Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*, 1996, 335, 17, 1275-1280
90. **Kay JM, Kahana LM, Rihal C** : Diffuse smooth muscle proliferation of the lungs with severe pulmonary hypertension. *Hum Pathol*, 1996, 27, 9, 969-974
91. **Korobowicz E, Sierocińska-Sawa J** : Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a case report. *Pol J Pathol*, 1996, 47, 2, 83-86
92. **Tanaka H, Imada A, Morikawa T, Shibusa T, Satoh M, Sekine K, Abe S** : Diagnosis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by HMB45 in surgically treated spontaneous pneumothorax. *Eur Resp J*, 1995, 8, 11, 1879-1882

93. **Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, Keenan R, Griffith BP** :
Lymphangioliomyomatosis: occurrence after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1994, 13, 4, 714-719
94. **Baldi S, Papotti M, Valente ML, Rapellino M, Scappaticci E, Corrin B** :
Pulmonary lymphangioliomyomatosis in postmenopausal women: report of two cases and review of the literature. *Eur Resp J*, 1994, 7, 5, 1013-1016
95. **De Rosa N** : Pulmonary lymphangioliomyomatosis in tuberous sclerosis. A case report. *Pathologica*, 2009, 101, 5, 186-189
96. **Valente C, André S, Catarino A, Fradinho F, Gamboa F, Loureiro M, Fontes Baganha M** : Lymphangioliomyomatosis - report of three cases. *Rev Port Pneumol*, 2010, 16, 1, 187-165
97. **Soler-Ferrer C, Gómez-Lozano A, Clemente-Andrés C, De Cendra-Morera E, Custal-Teixidor M, Colomer-Pairés J** : Lymphangioliomyomatosis in a post-menopausal women. *Arch Bronconeumol*, 2010, 46, 3, 148-150
98. **Benden C, Rea F, Behr J, Corris PA, Renaud-Gaubert M, Stern M, Speich R, Boehler A** : Lung transplantation for lymphangioliomyomatosis: the European experience. *J Heart Lung Transplant*, 2009, 28, 1, 1-7
99. **McCormack FX** : Lymphangioliomyomatosis. A clinical update. *Chest*, 2008, 133, 2, 507-516
100. **Schiavina M, Di Scioscio V, Contini P, Cavazza A, Fabiani A, Barberis M, Bini A, Altimari A, Cooke RMT, Grigioni WF, D'Errico-Grigioni A** : Pulmonary lymphangioliomyomatosis in a karyotypically normal man without tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176, 96-98
101. **Hornick JL, Fletcher CD** : PEComa: what do we know so far ? *Histopathology*, 2006, 48, 1, 75-82

4.5 KAPITOLA 5

Sklerozující hemangiom (neobvyklé varianty s glandulárním papilomem a metastázami do lymfatických uzlin a v kombinaci s tumorlet tumorem)

4.5.1 Úvod

WHO klasifikace definuje sklerozující hemangiom plic jako nádor ze zvláštní histologickou strukturou zahrnující komponentu solidní, papilární, sklerotickou a hemoragickou. Povrch papilárních struktur pokrývají hyperplastické pneumocyty II. typu. V nádoru se mohou najít štěrbinny po krystalech cholesterolu, chronický zánět, xantomové buňky, depozita hemosiderinu, kalcifikace a lamelární spirálová tělíška. Nádor má nyní v literatuře synonyma pneumocytom nebo papilární pneumocytom. Dlouho se předpokládalo, že jde o nádor vaskulárního původu, nyní se sklerozující hemangiom považuje za tumor vycházející z primitivního respiračního epitelu. Nádor má benigní chování, raritně byly popsány metastázy v lymfatických uzlinách či souvislost sklerozujícího hemangiomu s tumorlet tumorem (1,3,10,39,44,45).

4.5.2 Materiál a metodiky

Naši sestavu tvoří celkem 8 případů sklerozujícího hemangiomu. V 7 z nich se jedná o ženy ve věku 25, 49 (2x), 58, 60, 66 a 67 let a jednoho muže ve věku 33 let. Velikost tumorů kolísala od průměru 1 cm až do průměru 5 cm, nádory byly na řezu bělavé nebo narůžovělé barvy, ohraničení všech tumorů od okolního plicního parenchymu bylo buď ostré nebo mírně neostré, ale vždy zřetelné. Prakticky všechny tumory byly asymptomatické, zjištěné náhodně či při pravidelném preventivním vyšetřování a chirurgicky odstraněny vzhledem k pomýšlení klinických lékařů na možný maligní nádor ať již primární či metastatický. Po dobu, kdy se nám dařilo po operaci pacienty sledovat, a která se značně u jednotlivých pacientů lišila, se u žádného z nich neobjevila recidiva sklerozujícího hemangiomu.

Preparáty pro histologické a imunohistochemické vyšetření byly připraveny klasickým způsobem z parafinových řezů, adekvátně fixovaná tkáň pro ultrastrukturální vyšetření nebyla k dispozici. Při histologickém vyšetření bylo využito rutinní barvení HE. Pro imunohistochemické vyšetření byl použit tyto

primární protilátky : surfaktantový apoprotein, TTF-1, EMA, cytokeratin AE₁₋₃, cytokeratin MNF116, CEA, vimentin, ER, PR, Ki-67, synaptophysin a CD56.

4.5.3 Výsledky

Všechny tumory byly od okolního plicního parenchymu dobře ohraničené, nikde nebyla makroskopicky patrná souvislost s bronchy, většinou byly nádory lokalizovány na periférii plicních laloků, ojediněle až těsně u pleury (Obr. 1). Velikost tumorů byla od 1 cm v průměru u nejmenšího až do 5 cm v průměru u největšího. Barva nádorů byla bílá, bíložedá nebo narůžovalá. U jedné ženy (49 let) byl ve vzdálenosti 5 cm od subpleurálně uloženého nádoru o průměru 1,8 cm další tuhý tumorek světlé barvy průměru 0,8 cm.

Histologicky byly všechny tumory tvořeny populací jednak kulatých nebo až mírně protáhlých buněk a jednak buněk kubických. Kulaté buňky se nacházely ve stromatu papilárních struktur nádorů nebo tvořily větší solidní ložiska s malým množstvím stromatu (Obr. 2), místy v nich byly patrné prostory bez zřetelné cévní stěny či endoteliální výstelky vyplněné krví (Obr. 3). V těchto oblastech byl ve stromatu přítomen hemosiderinový pigment. Kulaté buňky měly oválná světlá jádra bez nápadnějších jader, nejevily výraznější polymorfie, mitotická aktivita byla velmi nízká. Světlé kubické buňky se nacházely na povrchu papilárních struktur nádoru, někde měly pěnitou cytoplasmu, intranukleární inkluze jsme v nich nepozorovali. V jednom z případů (žena, 60 let) jevíly tyto buňky výraznější jaderné i buněčné polymorfie (Obr. 4). V tumorech byla dále zastoupena různě velká a různě četná ložiska hyalinizovaného kolagenu, místy zejména na periférii se zachováním neúplně vyjádřeného papilárního uspořádání (Obr. 5). V některých tumorech byla příměs xantomových buněk, lymfocytů, ložiskově byly patrné opticky prázdné prostory brouskovitého tvaru po krystalech cholesterolu s obrovskobuněčnou reakcí. Ojediněle se našla ložiska kalcifikací, v jednom z nádorů byla ve volných prostorech nečetná velká lamelární tělíčka (Obr. 6). Prakticky ve všech tumorech se našlo papilární uspořádání, solidní ložiska a ložiska sklerotizace, hemoragické prostory nebyly ve vyšetřených řezech tolik zastoupeny (Obr. 7). U jedné z žen (49 let), kde bylo kromě subpleurálního nádoru o průměru 1,8 cm přítomné i další oddělené ložisko průměru 0,8 cm se nám nepodařilo toto menší ložisko jednoznačně klasifikovat. Bylo tvořené tuhým hyalinizovaným

vazivem s kalcifikacemi a osifikacemi. U další z žen (67 let) se našly struktury nádoru tvořené oběma výše popsanými buněčnými typy i obdobného uspořádání - papilárního a solidního, navíc tyto struktury plynule přecházely do papilárně uspořádané léze, kde povrch papil tvořil žlázový epitel. Tato místa měla vzhled glandulárního papilomu s cylindrickými buňkami ve více řadách, někde s řasinkami a hojnými pohárkovými buňkami (Obr. 8,9), přestože se nepodařilo jednoznačně identifikovat lumen event. bronchu. V papilomu byly místy mitózy, zánětlivá infiltrace někde až s tvorbou intraepiteliálních mikroabscesů. Ve sklerozujícím hemangiomu byla také ložiska s nápadnější jadernou a buněčnou polymorfií. V bronších v okolí tumorózní léze byly ulcerace vyplňující se nespecifickou granulační tkání, v okolním plicním parenchymu zánětlivé změny různého stáří a hyperplazie alveolární výstelky, některé alveoly jevíly známky bronchiolizace. Společně s resekatem části plíce byly dodány k vyšetření i mediastinální lymfatické uzliny, kde v jedné z nich byla nalezena 3 drobná metastatická ložiska (největší z nich o průměru 2 mm) histologicky i imunohistochemicky odpovídající metastázám sklerozujícího hemangiomu (Obr. 10,11). Další nádor u jedné ženy (66 let) obsahoval kromě výše popisovaných struktur typických pro sklerozující hemangiom drobné ložisko tvořené hnízdy větvenitých buněk vzhledu karcinoidového tumorlet tumoru (Obr. 12,13).

Imunohistochemicky se prokázala jak v kulatých buňkách, tak ve světlých buňkách na povrchu papilárních struktur pozitivní reakce s protilátkou proti TTF-1 a EMA (Obr.14,15). V kulatých buňkách uvnitř nádoru nebyla pozitivní reakce s protilátkou proti cytokeratinu AE₁₋₃, ve světlých povrchových buňkách tato reakce pozitivní byla, stejně jako s protilátkou proti surfaktantovému apoproteinu a cytokeratinu MNF116. Opačná pozitivita byla v reakci s protilátkou proti vimentinu. Ve většině případů byly povrchové buňky pozitivní i v reakci s CEA. Ojedinelé kulaté buňky jednoho sklerozujícího hemangiomu vykazovaly pozitivní reakci s protilátkou proti PR. Proliferační aktivita tumorů znázorněná protilátkou Ki-67 byla v obou buněčných populacích nádorů velmi nízká. U případu se společným výskytem s tumorlet tumorem byly buňky tohoto tumoru synaptofysin a CD 56 pozitivní.

4.5.4 Diskuze

Sklerozující hemangiom patří k vzácným benigním plicním nádorům. Jeho první popis se datuje již do roku 1956, kdy ho publikačně prezentovali Liebow s Hubbelem (3). Od té doby se až do dneška tento nádor nesprávně nazývá sklerozujícím hemangiomelem, přestože je již mnohokrát dokázané, že tumor není hemangiomelem, ale nádorem epitelovým. Bez možnosti imunohistochemie jej vzhledem k morfologii považovali Liebow s Hubbelem za analogii sklerozujících hemangiomů kůže v plicích.

Nádor se vyskytuje s velkou převahou u žen (poměr výskytu ženy : muži = 5 : 1), vrchol výskytu je kolem 45. roku věku. Sklerozující hemangiom se ale může objevit i v dětském nebo ve vyšším věku. Skoro vždy jde o klinicky němou solitární lézi na periférii plíce, velmi pomalu rostoucí (2). Literárně je dokumentována dokonce 15ti letá přítomnost tumoru v plíci, aniž by po celou dlouhou dobu došlo k jeho podstatné progresi (12). Nádor většinou dosahuje jen průměru maximálně několika cm a je ostře ohraničený, je ale zdokumentován i raritní případ objemného nádoru, který vyplňoval na jedné straně celou hrudní dutinu. Tumor rostl u pacientky po dobu 40 let, aniž se významněji klinicky projevoval, teprve až v posledních letech měla pacientka dechové obtíže (27). Vzácně může být sklerozující hemangiom i mnohotný (36,39) a tato možnost připadala v úvahu i u jednoho našeho případu (žena, 49 let), kde kromě sklerozujícího hemangiomu bylo nedaleko další ložisko průměru 0,8 cm histologicky tvořené hyalinizovaným vazivem s kalcifikacemi a osifikací a ani imunohistochemicky se nepodařilo blíže určit jednoznačně jeho povahu. Sklerozující hemangiom obvykle roste jako ložisko v plicním parenchymu, ale jsou popsány i případy endobronchiálního a endobronchiolárního růstu (38,46), popsán je i případ difuzního postižení celého dolního laloku, kdy měl sklerozující hemangiom až pneumonický vzhled (40). Khoury na případech sklerozujících hemangiomů 3 žen uvádí neobvyklou cystickou variantu sklerozujícího hemangiomu (26). Hosaka et al na základě jejich pozorování simultánního výskytu adenomatózní polypózy zažívacího traktu a sklerozujícího hemangiomu plic doporučuje u pacientů s diagnostikovaným sklerozujícím hemangiomelem plic vyšetření trávicího traktu (37).

Ve zcela ojedinělých případech se mohou najít metastázy sklerozujícího hemangiomu plic v intrapulmonálních, peribronchiálních, interlobárních, hilových

nebo i v mediastinálních lymfatických uzlinách (25,44,45). Považují se ale za benigní proces, který žádným způsobem nezhoršuje prognózu pacienta s plicním sklerozujícím hemangiome, ikdyž někteří z uváděných pacientů byli pro jistotu léčeni chemoterapií. Recidivy tumorů u uvedených pacientů s metastázami do lymfatických uzlin se po dobu několika let po operacích neobjevily. V naší sestavě sklerozujících hemangiomů uvádíme také jeden případ s metastázami do mediastinálních lymfatických uzlin. Naše pacientka (67 let) je po operaci zatím jen jeden rok, je bez chemoterapie a recidiva se také neobjevila.

Saluja et al uvádějí 2 případy mnohotných oboustranných plicních sklerozujících hemangiomů ve spojení s tumorlet tumory u muže a ženy. Malé nádorové uzly obsahující jak struktury sklerozujícího hemangiomu tak tumorlet tumorů imitovaly u obou pacientů metastatický rozsev (39). Obdobný případ společného výskytu sklerozujícího hemangiomu plic s neuroendokrinním nádorem - typickým karcinoidem uvádí Nicholson et al (24). Autoři se domnívají, že tento obraz sklerozujícího hemangiomu s tumorlet tumory či typickým karcinoidem může mít původ ve společné pluripotentní buňce nebo sklerozující hemangiom nějakým způsobem indukuje neuroendokrinní proliferaci. V naší sestavě sklerozujících hemangiomů máme rovněž jeden tumor u 66 leté ženy, kde v jeho okraji byl zachycen tumorlet tumor, který ale těsně se sklerozujícím hemangiome nesouvisel. Může jít o koincidenci 2 lézí, ale spíše se přikláníme k indukujícím hypoxickým změnám v komprimovaném plicním parenchymu přiléhajícímu ke sklerozujícímu hemangiomu. Obdobné změny jsme jako první popsali již u chondroidního hamartomu plíce, kde jsme rovněž našli struktury tumorlet tumoru nejen na periferii hamartomu, ale i v jeho centrálních částech. V tomto případě jsme uvažovali o nejpravděpodobnějších hypoxických příčinách této neuroendokrinní proliferace (48).

Histologicky jsou sklerozující hemangiomy plic tvořeny 4 strukturami : papilární, sklerotickou, solidní a hemoragickou. Jednotlivé struktury jsou v jednotlivých tumorech zastoupeny různou měrou, většinou jsou přítomné struktury 3, v malém počtu případů jen 2. Kterákoliv z histologických struktur může být převažující. V našich 8 případech byla vždy zastoupena komponenta papilární a solidní, v 6 případech komponenta sklerotická a jen ve 2 nádorech komponenta hemoragická. Papilární struktury jsou kryté eosinofilními buňkami kubického tvaru, druhým buněčným typem sklerozujícího hemangiomu jsou kulaté nebo mírně

polygonální buňky lokalizované většinou v tumorech centrálně a jsou přítomné i ve stromatu papil. Sklerotické partie tumoru tvoří hyalinizovaný kolagen ve stromatu papil, v solidních částech nebo na okrajích hemoragických ložisek. Solidní části tumoru vytvářejí ložiska kulatých buněk, v nichž mohou být roztroušeny kubické buňky a místy tvoří i tubulární struktury. Hemoragické části tumorů sestávají z větších prostorů vyplněných krví, tyto prostory nejsou lemovány endoteliemi, ale epiteliálními buňkami. V jejich okolí bývají depozita hemosiderinového pigmentu, pěnitých makrofágů či štěrbin po krystalech cholesterolu (2,35,47). Ve volných prostorech mezi kubickými buňkami lze někdy nalézt velká PAS-pozitivní a surfaktant pozitivní lamelární tělíska (4). Moran et al popisují u jednoho sklerozujícího hemangiomu neobvyklou granulomatózní reakci s četnými dobře vytvořenými epiteloïdními granulomy a obrovskými mnohjadernými buňkami. Uvažovali o infekční příčině, ale přítomnost mykobakterií či mykotickou infekci neprokázali (16).

Imunohistochemicky jsou povrchové kubické buňky pozitivní v reakci s protilátkami TTF-1, EMA, MNF116, AE₁₋₃, surfaktantovým apoproteinem, CEA. Kulaté buňky jsou pozitivní v reakcích s TTF-1, vimentinem a EMA. Surfaktantový apoprotein, MNF116, AE₁₋₃ a CEA jsou v kulatých buňkách negativní (2,24,47). Vzácně je v kulatých buňkách uváděn pozitivní imunohistochemický průkaz estrogenových a progesteronových receptorů (4,42), mezi našimi případy se tato pozitivita objevila jen v jednom nádoru. Proliferační aktivita nádoru znázorňovaná použitím protilátky Ki-67 je velmi nízká, Hattori (22) na 5 případech sklerozujících hemangiomů ukazuje silné přibarvování buněčné membrány a i cytoplasmy za použití této protilátky a doporučuje tuto vlastnost sklerozujícího hemangiomu využívat v diferenciální diagnostice v odlišení plicních maligních tumorů. Naše zkušenosti ale ukazují, že toto přibarvování cytoplasmy a i buněčné membrány je vlastností mnoha plicních adenokarcinomů. Imunohistochemický profil u obou buněčných populací sklerozujícího hemangiomu byly v našem souboru shodné s literárně uváděnými a obecně uznávanými nálezy.

Diferenciálně diagnosticky je třeba od sklerozujícího hemangiomu odlišit jak maligní tak benigní plicní procesy. Zejména je třeba odlišit primární plicní adenokarcinomy s papilární strukturou. Sklerozující hemangiomy mají větší variabilitu šířky i celé architektiky papilárních struktur, u většiny adenokarcinomů, zvláště hůře diferencovaných, se najdou solidní ložiska,

výraznější jaderné a buněčné polymorfie, hojnější mitózy, nekrózy a známky invazivního růstu. Sklerozující hemangiom má vzhledem ke svým 4 strukturálním formám pestřejší vzhled než adenokarcinom. Pomoci může i průkaz hlenotvorby za použití barvení s mucikarmínem. Metastázy karcinomů jiných primárních lokalizací jako štítné žlázy nebo mléčné žlázy většinou není problém morfologicky či za pomoci imunohistochemického vyšetření odlišit. Diferenciálně diagnostické problémy mohou nastat u plicních světlobuněčných nádorů benigních i maligních, např. světlobuněčného nádoru plic (“sugar tumor“), plicního adenokarcinomu ze světlých buněk nebo metastatických renálních karcinomů. Epiteloidní hemangioendoteliomy nemají papilární uspořádání, rostou v plicním parenchymu odlišným způsobem, šíří se do plicních sklípků cestou Kohnových stomat, nádorové buňky jsou pozitivní na průkaz vaskulárních markerů CD34 a FVIII (2,4).

Po desetiletí se v literatuře diskutovalo o tom, zda je tumor vaskulárního či epitelového původu. Objevila se řada imunohistochemických a ultrastrukturálních studií dokazující jeho původ (5-15,17-21,24,28-33,35), někteří autoři uvažovali i o původu mezoteliálním (34). V literatuře se ale objevily i práce, které poukazují na možnou neuroendokrinní diferenciaci sklerozujícího hemangiomu (23,43). Ultrastrukturální vyšetření ukázala podobnost buněk nádoru s respiračním epitelem a nenalezla žádné známky endoteliální diferenciace. Následně ani imunohistochemická vyšetření nepotvrdila známky mezoteliální, endoteliální, mezenchymální nebo neuroendokrinní diferenciace, kromě fokální neuroendokrinní exprese v malých skupinách kulatých buněk (47). Práce z posledního desetiletí již jednoznačně pokládají sklerozující hemangiom za nádor epiteliální. Spíše se diskutuje o tom, zda buňky kulaté i buňky povrchové mají stejnou výchozí buňku (41,42,47). Dnes se za výchozí element obou buněčných linií sklerozujícího hemangiomu považuje primitivní respirační epitel, ze kterého se buňky diferencují různým směrem (42,47). Vzhledem k dnešním znalostem o tomto velmi zajímavém plicním nádoru by se měly k jeho označení používat jen názvy “papilární pneumocytom“, nebo “benigní sklerozující pneumocytom“ a od názvu “sklerozující hemangiom“ by se mělo upustit.

Nejvhodnějším léčebným postupem je chirurgické odstranění nádoru, které je považováno za dostačující metodu. Ani v případech nalezených metastáz sklerozujícího hemangiomu v regionálních lymfatických uzlinách nebyly popsány jeho recidivy.

Naše všechny případy jsme klasifikovali jako sklerozující hemangiomy, v jednom případě s plynulým přechodem do léze vzhledu benigního bronchiálního žlázového papilomu a s metastickým postižením nitrohrudních lymfatických uzlin, v dalším případě v kombinaci s karcinoidovým tumorlet tumorem. V žádném z našich případů, které jsme měli od doby diagnózy možnost sledovat, nedošlo k recidivě ani jiné progresi onemocnění.

4.5.5 Závěry

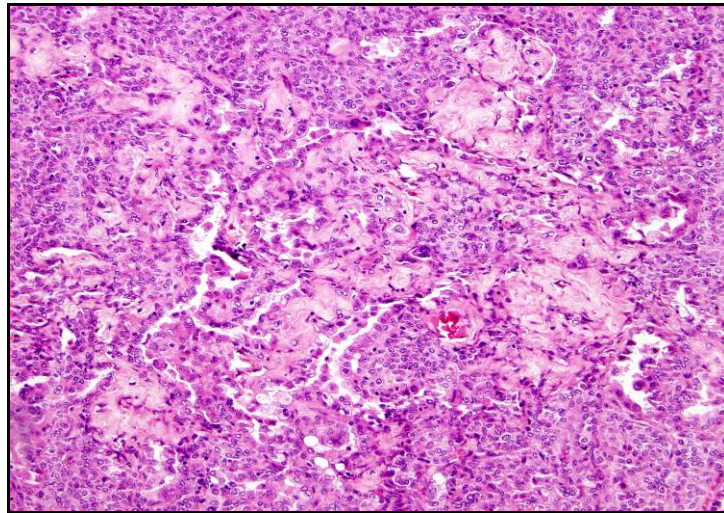
- sklerozující hemangiom je vzácným benigním plicním nádorem
- je tvořen 2 typy buněk - povrchovými a kulatými, tyto buňky se od sebe liší morfologicky a částečně i imunohistochemicky
- nádor není vaskulárního původu jak se dříve předpokládalo, jde o nádor epitelální vycházející z primitivního respiračního epitelu, jehož buňky se dále diferencují různým směrem
- nádor tvoří 4 základní struktury - papilární, solidní, sklerotickou a hemoragickou, které jsou v jednotlivých nádorech v různém zastoupení a nemusí být vždy všechny přítomné
- ve vzácných případech může nádor zakládat metastázy do regionálních lymfatických uzlin, ale tyto metastázy žádným způsobem neovlivňují prognózu onemocnění ani vznik recidiv
- diferenciatně diagnosticky je třeba odlišovat benigní i maligní nádory plic jako benigní světlobuněčný nádor plic, adenokarcinomy plic, metastatické zejména papilární a světlobuněčné karcinomy, epiteloidní hemangioendoteliom
- chirurgické odstranění nádoru je dostačujícím léčebným zákrokem i v případě nálezu metastáz v regionálních lymfatických uzlinách

- ve světle nejnovějších poznatků by se neměl stávající název “sklerozující hemangiom“ používat, ale měl by být nahrazen více vypovídajícími názvy “papilární pneumocytom“ nebo “benigní sklerozující pneumocytom“
- v práci prezentujeme 2 vzácně se vyskytující formy sklerozujícího hemangiomu : 1 další nádor patřící k dosud raritně pozorovaným případům sklerozujícího hemangiomu s metastázami do regionálních lymfatických uzlin a navíc s dosud nepopsaným plynulým přechodem do glandulárního bronchiálního papilomu a 1 další pozorování současného výskytu sklerozujícího hemangiomu ve spojení s karcinoidovým tumorlet tumorem

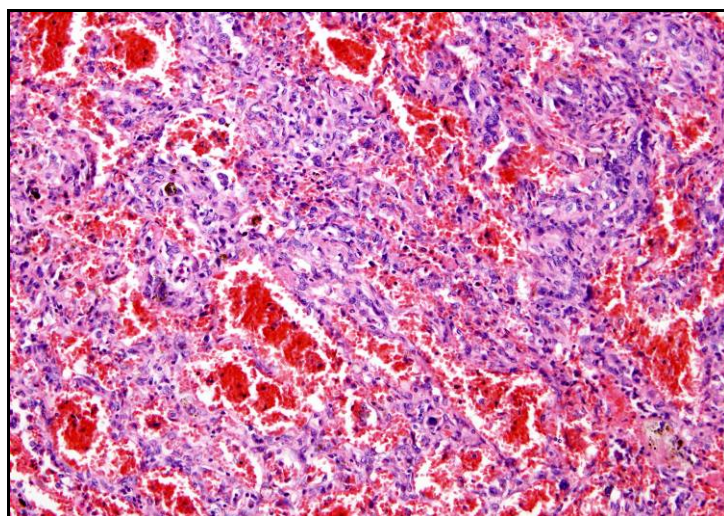
4.5.6 Fotodokumentace



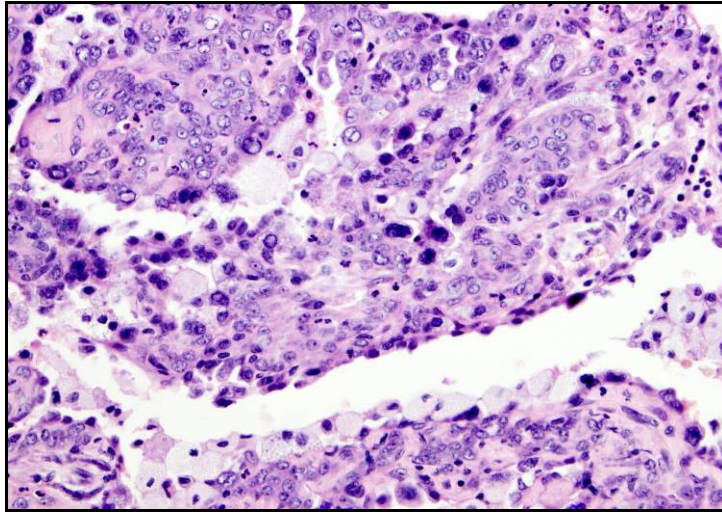
Obr. 1 Sklerozující hemangiom uložený na periferii plicního parenchymu těsně pod pleurou.



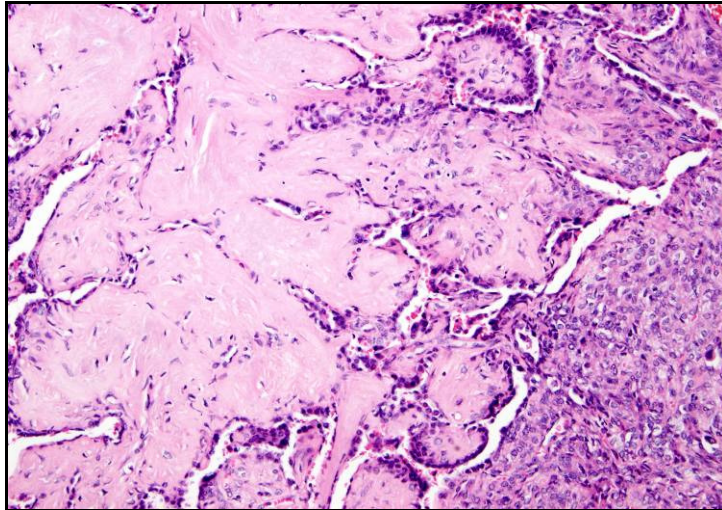
Obr. 2 Solidní části nádoru tvořené kulatými buňkami a papilární struktury kryté povrchovými buňkami (HE, x100).



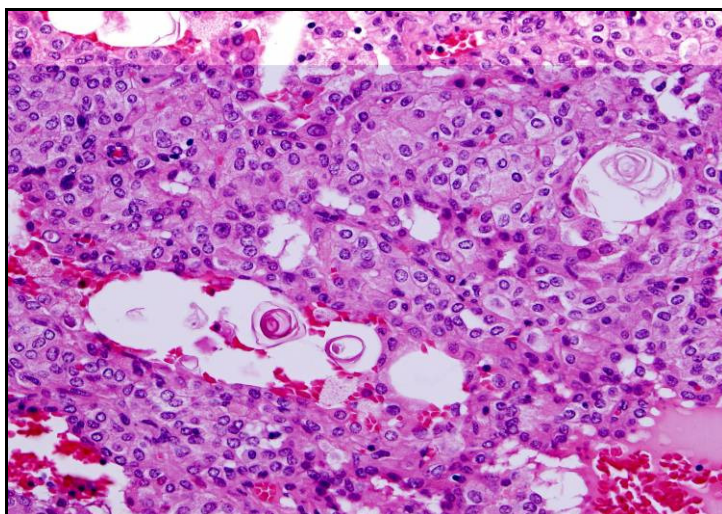
Obr. 3 Hemoragická oblast sklerozujícího hemangiomu plic (HE, x100).



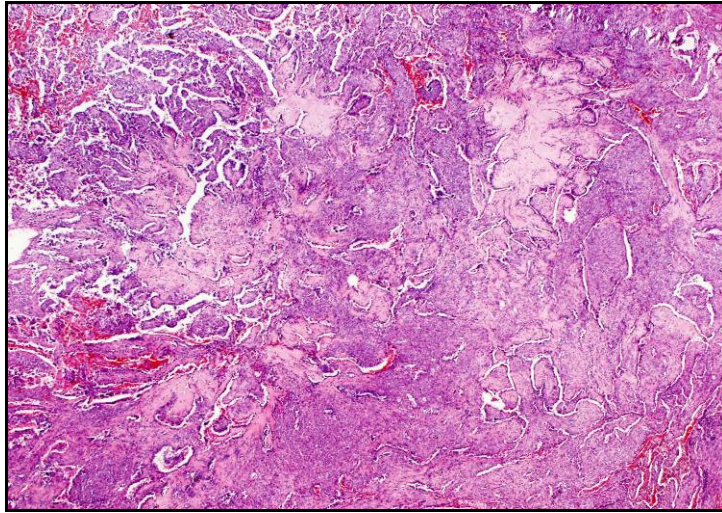
Obr. 4 Jaderné a buněčné polymorfie povrchových buněk sklerozujícího hemangiomu plic (HE, x200).



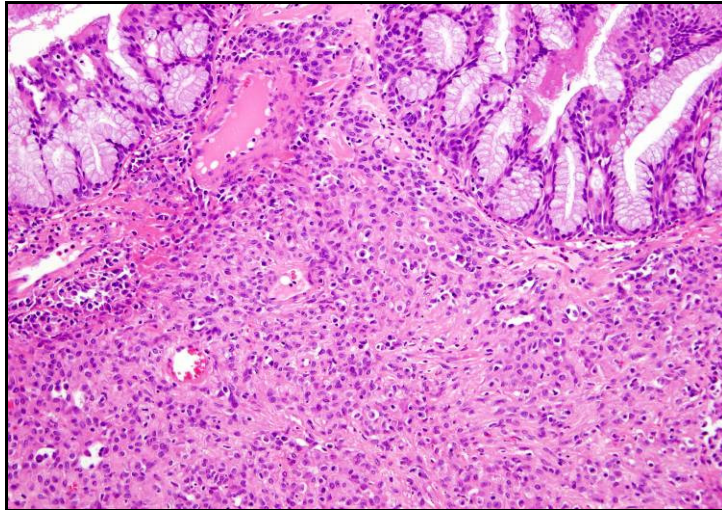
Obr. 5 Sklerotická část sklerozujícího hemangiomu tvořená hyalinizovaným stromatem (HE, x100).



Obr. 6 Lamelární spirálově uspořádaná tělíska ve volných prostorech solidních partií tvořených kulatými buňkami (HE, x200).



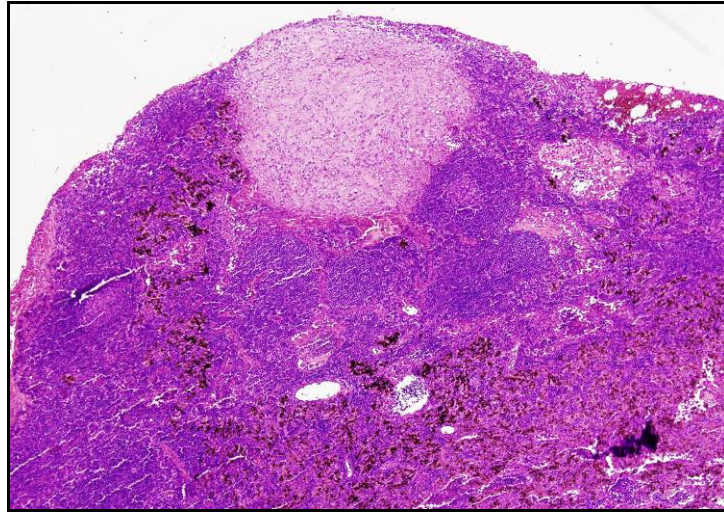
Obr. 7 Papilární, solidní a sklerotické struktury sklerozujícího hemangiomu plic (HE, x40).



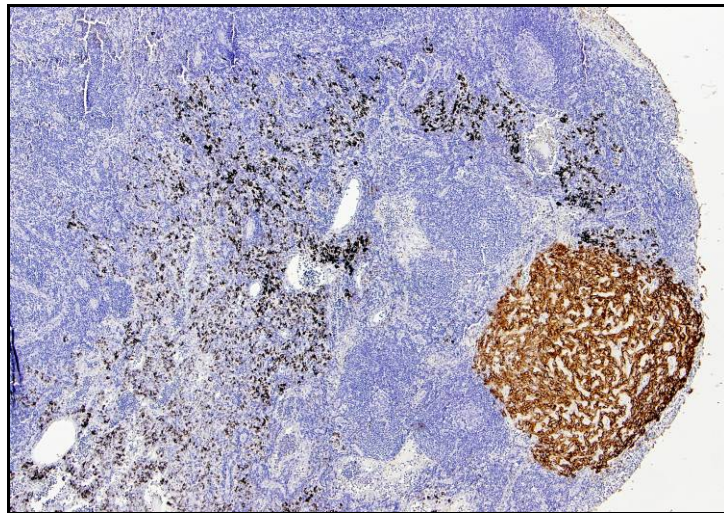
Obr. 8 Solidní partie sklerozujícího hemangiomu s kulatými buňkami a na povrchu se strukturami žláznového papilomu (HE, x100).



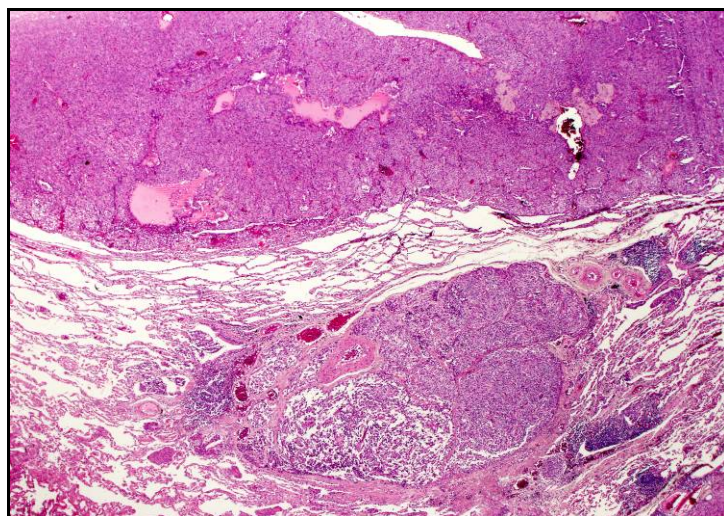
Obr. 9 Žláznový papilom s převahou hlenotvorných buněk v povrchové epitelu (He, x60).



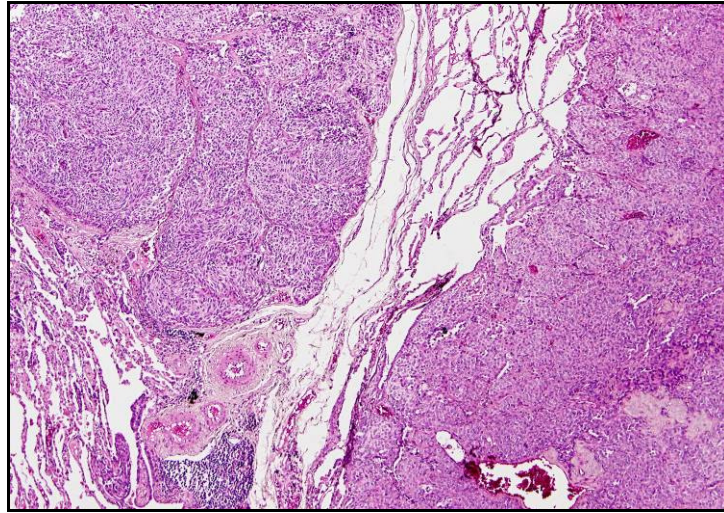
Obr. 10 Lymfatická uzlina s drobnou sklerotickou metastázou plicního sklerozujícího hemangiomu (HE, x40).



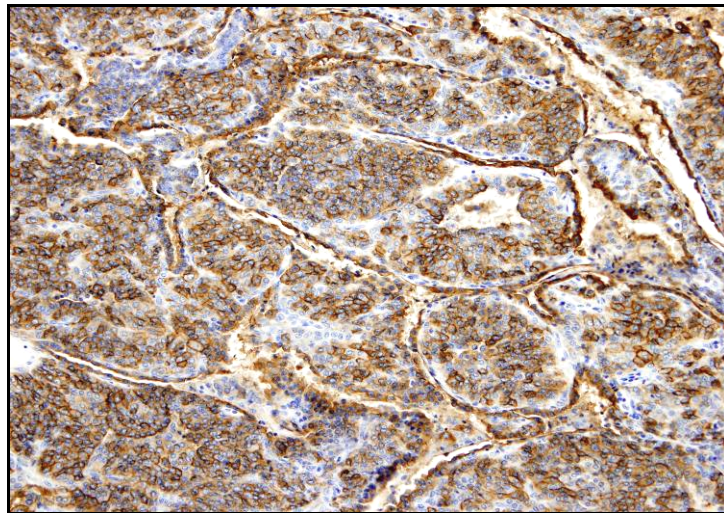
Obr. 11 Lymfatická uzlina s drobnou sklerotickou EMA pozitivní metastázou sklerozujícího hemangiomu (EMA, x40).



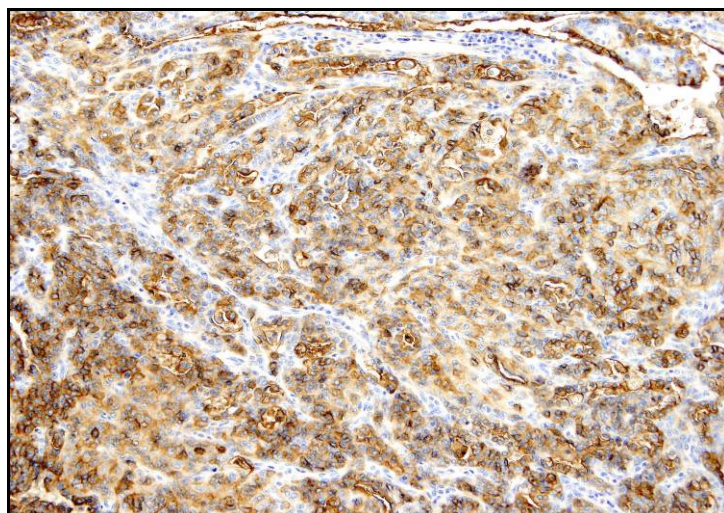
Obr. 12 Sklerozující hemangiom v horní polovině snímku, drobný karcinoidový tumorlet tumor v dolní části snímku (HE, x30).



Obr. 13 Vřetenité buňky tumorlet tumoru v levé části snímku, solidní část sklerozujícího hemangiomu v pravé části snímku (HE, x60).



Obr. 14 EMA pozitivita povrchových i kulatých nádorových buněk sklerozujícího hemangiomu (EMA, x100).



Obr. 15 Pozitivita EMA v povrchových i kulatých buňkách sklerozujícího hemangiomu (EMA, x100).

4.5.7 Seznam použité literatury

102. **Devouassoux-Shisheboran M, Nicholson AG, Leslie K, Niho S** : Sclerosing haemangioma. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC : Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press, Lyon, 2004, 115-117
103. **Fraire EF, Dail DH**: Miscellaneous tumors and tumor-like proliferations of the lung. In: Tomashefski JT, Jr., Cagle PT, Farver CF, Fraire AE : Dail and Hammar`s pulmonary pathology. Vol. II: Neoplastic lung disease, 3rd ed., 2008, Springer Science+Business Media, LLC., 500-541
104. **Liebow AA, Hubbell DS** : Sclerosing hemangioma (histiocytoma, xanthoma) of the lung. *Cancer*, 1956, 9, 53-75
105. **Aihara T, Nakajima T** : Sclerosing hemangioma of the lung: Pathological study and enzyme immunoassay for estrogen and progesterone receptors. *Acta Pathol Jpn*, 1993, 43, 507-515
106. **Barbareschi M, Colombetti V, Ferrero S, Yousem SA, Sing G** : Sclerosing haemangioma of the lung. *Histo Histopathol*, 1992, 7, 209-212
107. **Palacio JJN, Escribano PM, Toledo J, Garzon A, Larrú, E, Palomera J** : Sclerosing hemangioma of the lung. An ultrastructural study. *Cancer*, 1979, 44, 949-955
108. **Nagata N, Dairaku M, Sueshi K, Tanaka K** : Sclerosing hemangioma of the lung. An epithelial tumor composed of immunohistochemically heterogenous cells. *Am J Clin Pathol*, 1987, 88, 552-559
109. **Alvarez-Fernandez E, Carretero-Albinana L, Menarguez-Palance J** : Sclerosing hemangioma of the lung. An immunohistochemical study of intermediate filaments and endothelial markers. *Arch Pathol Lab Med*, 1989, 113, 121-124
110. **Heard BE** : Benign sclerosing “haemangioma” of the lung. *Histopathology*, 1986, 10, 541-542
111. **Yousem SA, Wick MR, Singh G, Katyal SL, Manivel JC, Mills SC, Legier J**: So-called sclerosing hemangiomas of the lungs. An

- immunohistochemical study supporting a respiratory epithelial origin. *Am J Surg Pathol*, 1988, 12, 8, 582-590
112. **Satoh Y, Tsuchiya E, Weng SY, Kitagawa T, Matsubara T, Nakagawa K, Kinoshita I, Sugano H** : Pulmonary sclerosing hemangioma of the lung. A type II pneumocytoma by immunohistochemical and immunoelectron microscopic studies. *Cancer*, 1989, 64, 6, 1310-1317
113. **Aiba M, Hirayama A, Sakurada M, Suzuki T** : So-called sclerosing hemangioma of the lung with nuclear inclusion bodies. Immunohistochemical study of a case. *Acta Pathol Jpn*, 1988, 38,7, 873-881
114. **Haimoto H, Tsutsumi Y, Nagura H, Nakashima N, Watanabe K** : Immunohistochemical study of so-called sclerosing haemangioma of the lung. *Virchows Arch (Pathol Anat)*, 1985, 407, 419-430
115. **Huszar M, Suster S, Herczeg E, Geiger B** : Sclerosing hemangioma of the lung. Immunohistochemical demonstration of mesenchymal origin using antibodies to tissue-specific intermediate filaments. *Cancer*, 1986, 58, 11, 2422-2427
116. **Alvarez T, Cortejoso A, Mateos JJ, Aguirre C** : Hemangioma esclerosante de pulmon. ¿ Una Lesion post-embolizacion ? *Morfología Normal Y Patológica, Sec. B*, 1982, 6, 369-376
117. **Moran CA, Zeren H, Koss MN** : Sclerosing hemangioma of the lung. Granulomatous variant. *Arch Pathol Lab Med*, 1994, 118, 1028-1030
118. **Heikkilä P, Salminen US** : Papillary pneumocytoma of the lung. An immunohistochemical and electronmicroscopic study. *Pathol Res Pract*, 1994, 190, 194-200
119. **Shimosato Y** : Lung tumors of uncertain histogenesis. *Semin Diagn Pathol*, 1995, 12, 2, 185-192
120. **Nakatani Y, Inayama Y, Kamijo S, Ogawa N** : Sclerosing lung hemangioma. *Am J Surg Pathol*, 1999, 23, 2, 240-241
121. **Chan ACL, Chan JKC** : Pulmonary sclerosing hemangioma consistently expresses thyroid transcription factor-1 (TTF-1). A new clue to its histogenesis. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24, 11, 1531-1536
122. **Weeks DA, Hammar SP, Rader AE, Malott RL, Mierau GW** : Sclerosing hemangioma of the lung in a young woman with cutaneous

- melanoma: The role of electron microscopy in preventing an erroneous diagnosis of metastasis. *Ultrastruct Pathol*, 2002, 26, 261-265
123. **Hattori H** : Sclerosing haemangioma of the lung is positive for MIB-1 in cell membrane and cytoplasmic staining pattern. *Histopathology*, 2002, 40, 291-293
124. **Schloo BL, Gu J, Mahapatro D, Pietra GG** : Sclerosing hemangioma. A case with neuroendocrine differentiation. *Int J Surg Pathol*, 1996, 3, 4, 283-288
125. **Nicholson AG, Magkou C, Snead D, Vohra HA, Sheppard MN, Goldstraw P, Beddow ER, Hansell DM, Travis WD, Corrin B** : Unusual sclerosing haemangiomas and sclerosing haemangioma-like lesions, and the value of TTF-1 in making the diagnosis. *Histopathology*, 2002, 41, 404-413
126. **Miyagawa-Hayashino A, Tazelaar HD, Langel DJ, Colby TV** : Pulmonary sclerosing hemangioma with lymph node metastases. Report of 4 cases. *Arch Pathol Lab Med*, 2003, 127, 321-325
127. **Khoury JD, Sheppard MN, Moran CA** : Cystic sclerosing haemangioma of the lung. *Histopathology*, 2003, 43, 239-243
128. **Shibata R, Mukai M, Okada Y, Sakamoto M, Yamauchi T, Kobayashi K** : A case of sclerosing hemangioma of the lung presenting as a gigantic tumor occupying the left thoracic cavity. *Virchows Arch*, 2003, 442, 409-411
129. **Yamazaki K** : Type-II pneumocyte differentiation in pulmonary sclerosing hemangioma: ultrastructural differentiation and immunohistochemical distribution of lineage-specific transcription factors (TTF-1, HNF-3 alpha, and HNF-3 beta) and surfactant proteins. *Virchows Arch*, 2004, 445, 45-53
130. **Nagata N, Dairaku M, Ishida T, Sueishi K, Tanaka K** : Sclerosing hemangioma of the lung. Immunohistochemical characterization of its origin as related to surfactant apoprotein. *Cancer*, 1985, 55, 116-123
131. **Rubin EH, Rubin M, Sicklick E** : Circumscribed sclerosing hemangiomas of the lung appearing as "coin" lesions. *Cancer*, 1958, 11, 713-725
132. **Kennedy A** : "Sclerosing haemangioma" of the lung: an alternative view of its development. *J Clin Pathol*, 1973, 26, 792-799

133. **Kay S, Still WJS, Borochovit D** : Sclerosing hemangioma of the lung. An endothelial or epithelial neoplasm? *Hum Pathol*, 1977, 8, 4, 468-474
134. **Katzenstein ALA, Gmelich JT, Carrington CB** : Sclerosing hemangioma of the lung. A clinicopathologic study of 51 cases. *Am J Surg Pathol*, 1980, 4, 4, 343-356
135. **Katzenstein ALA, Fulling K, Weise DL, Battifora H** : So-called sclerosing hemangioma of the lung. Evidence for mesothelial origin. *Am J Surg Pathol*, 1983, 7, 1, 3-14
136. **Spencer H, Nambu S** : Sclerosing haemangiomas of the lung. *Histopathology*, 1986, 10, 477-487
137. **Noguchi M, Kodama T, Morinaga S, Shimosato Y, Saito T, Tsuboi E** : Multiple sclerosing hemangiomas of the lung. *Am J Surg Pathol*, 1986, 10, 6, 429-435
138. **Hosaka N, Sasaki T, Adachi K, Sato T, Tanaka T, Miura Y, Sawai T, Toki J, Hisha H, Okamura A, Takasu K, Ikehara S** : Pulmonary sclerosing hemangioma associated with familial adenomatous polyposis. *Hum Pathol*, 2004, 35, 6, 764-768
139. **Wani Y, Notohara K, Tsukayama C, Okumura N** : Sclerosing hemangioma with florid endobronchial and endobronchiolar growth. *Virchows Arch*, 2007, 450, 221-223
140. **Saluja R, Pomplun S, Eisen T, Sheppard MN, Nicholson AG** : Multiple combined sclerosing haemangiomas and tumourlets. A case report of two patients with bilateral disease. *Histopathology*, 2008, 53, 599-617
141. **Choi Kh, Baek HA, Park HS, Jang KY, Jin GY, Kim MH, Lee YC, Moon WS, Chung MJ** : Sclerosing hemangioma, presenting as a pneumonic pattern with mucinous adenomatous hyperplasia of the lung. *Pathol Int*, 2008, 58, 735-740
142. **Keylock JB, Galwin JR, Franks TJ** : Sclerosing hemangioma of the lung. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133, 820-825
143. **Devouassoux-Shisheboran M, Hayashi T, Linoila RI, Koss MN, Travis WD**: A clinicopathologic study of 100 cases of pulmonary sclerosing hemangioma with immunohistochemical studies: TTF-1 is expressed in both

- round and surface cells, suggesting an origin from primitive respiratory epithelium. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24, 906-916
144. **Xu HM, Li WH, Hou N, Zhang SG, Li HF, Wang SQ, Yu ZY, Zeng MY, Zhu GM** : Neuroendocrine differentiation in 32 cases of so-called sclerosing hemangioma of the lung: identified by immunohistochemical and ultrastructural study. *Am J Surg Pathol*, 1997, 21, 1013-1022
145. **Katakura H, Sato M, Tanaka F, Sakai H, Bando T, Hasegawa S, Nakashima Y, Wada H** : Pulmonary sclerosing hemangioma with metastasis to the mediastinal lymph node. *Ann Thorac Surg*, 2005, 80, 6, 2351-2353
146. **Kim KH, Sul HJ, Kang DY** : Sclerosing hemangioma with lymph node metastasis, *Yonsei Med J*, 2003, 44, 150-154
147. **Devouassoux-Shisheboran M, de la Fouchardière A, Thivolet-Béjui F, Sourisseau-Millan ML, Guerin G, Travis WD** : Endobronchial variant of sclerosing hemangioma of the lung: histological and cytological features on endobronchial material. *Mod Pathol*, 2004, 17, 252-257
148. **Kalhor N, Staerke GA, Moran CA** : So-called sclerosing hemangioma of lung: current concept. *Ann Diagn Pathol*, 2010, 14, 60-67
149. **Mukenšnabl P** : Neobvyklý plicní hamartom. *Biomedical Papers*, 2001, 145, 1, 41
150. **Mukenšnabl P, Hadravská Š** : Unusual pulmonary chondroid hamartoma. *Histopathology*, 2002, 41, Suppl. 1, 10

4.6 KAPITOLA 6

Papilární adenom

4.6.1 Úvod

WHO klasifikace definuje papilární adenom plic jako ohraničený papilární nádor tvořený cytologicky blandními kubickými až cylindrickými buňkami pokrývajícími fibrovaskulární stroma. V literatuře ho lze najít pod řadou synonym, např. bronchiolární adenom, adenom z Clara buněk, adenom z pneumocytů II. typu, periferní papilární nádor z pneumocytů II. typu (3,10). Jedná se o velmi vzácný benigní nádor plic.

4.6.2 Materiál a metodiky

Vzhledem k raritnímu výskytu toho tumoru se nám podařilo získat jen 1 případ papilárního adenomu plic s velmi chudými klinickými údaji. Jednalo se o muže ve věku 38 let. Nález plicního tumoru byl náhodný, nádor do doby operace neměl žádnou klinickou symptomatologii. Tumor měl průměr 1,1 cm a byl dobře ohraničený od okolního plicního parenchymu (Obr. 1). Byl chirurgicky odstraněn, další osud pacienta nebylo možné vysledovat.

Preparáty pro histologické vyšetření a imunohistochemické vyšetření byly připraveny zavedeným způsobem z parafinových řezů, vhodně fixovaná tkáň pro ultrastrukturální vyšetření nebyla k dispozici. Při histologickém vyšetření bylo využito rutinní barvení HE. K imunohistochemickému vyšetření byly použity tyto primární protilátky : surfaktantový apoprotein, TTF-1 a Ki-67.

4.6.3 Výsledky

Nádor byl dobře ohraničený, tvořily ho z převážné části větvičí se papily, stroma bylo poměrně málo cévnaté s kolagenními vlákny, zejména v solidnějších partiích nádoru s lymfocytární infiltrací (Obr. 2,3). Povrch papilárních struktur pokrývala jedna vrstva kubických až cylindrických buněk se světlými oválnými jádry s jemným chromatinem, jaderné inkluze jsme nenašli. Buněčné atypie, mitózy

ani nekrózy jsme v nádorech nepozorovali. Ve volných prostorech mezi papilami tumoru byly ložiskově četnější makrofágy. Při imunohistochemickém vyšetření byly buňky lemující papilární výběžky surfaktantový apoprotein pozitivní, TTF-1 pozitivní a EMA pozitivní, pouze ojedinělé buňky byly Ki-67 pozitivní.

4.6.4 Diskuze

Papilární adenom je velmi vzácným plicním nádorem, do současnosti je v literatuře prezentováno jen něco málo přes 20 případů (2,9). Jako první popsali tento tumor Fantone et al (1). Nádor se většinou vyskytuje u pacientů širokého věkové spektra, nejčastěji na periférii plíce, vyjímečně byl pozorován i u dítěte (11). Má měkkou konzistenci a jeho průměr nepřesahuje 4 cm (12,13). Mikroskopicky tumor tvoří papilární struktury místy se solidnějšími oblastmi. Buňky pokrývající papily jsou kubické nebo nízce cylindrické, v jejich jádrech se mohou najít eosinofilní inkluze. Imunohistochemické nálezy positivity TTF-1, surfaktantového apoproteinu, stejně tak jako ultrastrukturální nálezy osmiofilních lamelárních tělísek dosvědčují jejich příslušnost k pneumocytům II. typu. Prokázána byla ale i příměs řasinkových buněk, Clara buněk a pneumocytů II. typu s onkocytickými rysy (5,6,7,8,10). Někdy se najde ve fibrózním stromatu papil zánětlivá infiltrace.

Diferenciálně diagnosticky je třeba papilární adenom odlišit od alveolárního adenomu, ve kterém se nenajdou Clara buňky nebo buňky s řasinkami a který nemá papilární úpravu (14). Solidní, sklerotický a hemoragický vzhled vedle přítomnosti papilárních struktur odlišuje od papilárního adenomu sklerozující hemangiom (15). Bronchioloalveolární karcinom nebo atypická adenomatózní hyperplazie mají výraznější cytologické atypie, papilárně uspořádaný karcinoid má charakteristický jemně granulární jaderný chromatin a imunohistochemicky nebo ultrastrukturálně se prokáže jeho neuroendokrinní povaha. Obtížné může být odlišení metastáz papilárních karcinomů, nápomocna je opět imunohistochemie (např. thyreoglobulin), cytologická kritéria či přítomnost nekróz.

Histogeneticky se uvažuje o vzniku tohoto adenomu z nezralé bronchiolární nebo alveolární buňky, která se může vyvinout různým směrem - k pneumocytu II. typu, Clara buňce nebo řasinkové buňce (6). Stejně jako alveolární adenom se papilární adenom považuje za benigní nádor, kdy jeho chirurgické odstranění se

uznává za dostatečný léčebný výkon, recidivy nejsou dosud popsány. Sporadicky je v literatuře připisován papilárnímu adenomu maligní potenciál (4,6).

Náš případ plicního nádoru splňoval kritéria benigního papilárního adenomu.

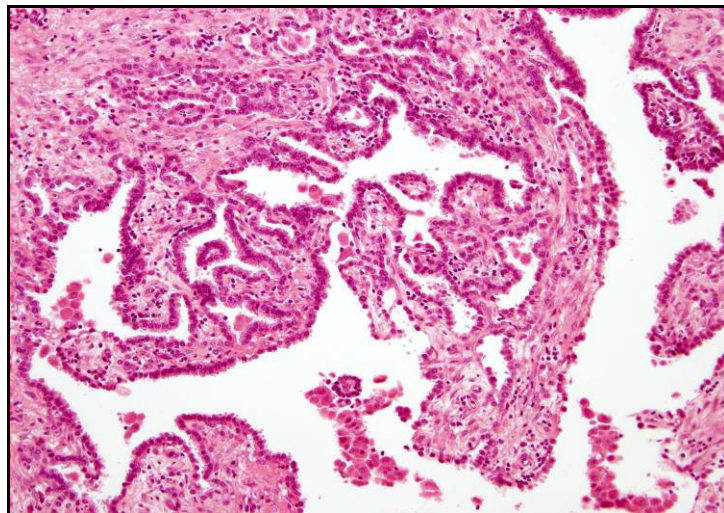
4.6.5 Závěry

- papilární adenom plic je extrémně vzácným nádorem s dosud celosvětově popsány jen 20 případy
- v této práci prezentujeme jeden další případ tohoto benigního plicního nádoru
- nádor má papilární uspořádání, kde je fibrovaskulární stroma papil kryté epiteliálními buňkami, které odpovídají na základě imunohistochemických a ultrastrukturálních vyšetření pneumocytům II. typu
- histogeneticky nádor vychází z nezralé bronchiolární nebo alveolární buňky, která se může diferencovat různým směrem
- diferenciálně diagnosticky se musí vyloučit alveolární adenom, sklerozující hemangiom, atypická adenomatózní hyperplazie, bronchioloalveolární karcinom či metastázy papilárních karcinomů
- odpovídajícím léčebným zákrokem je úplné chirurgické odstranění nádoru, který po tomto výkonu nemá tendenci recidivovat

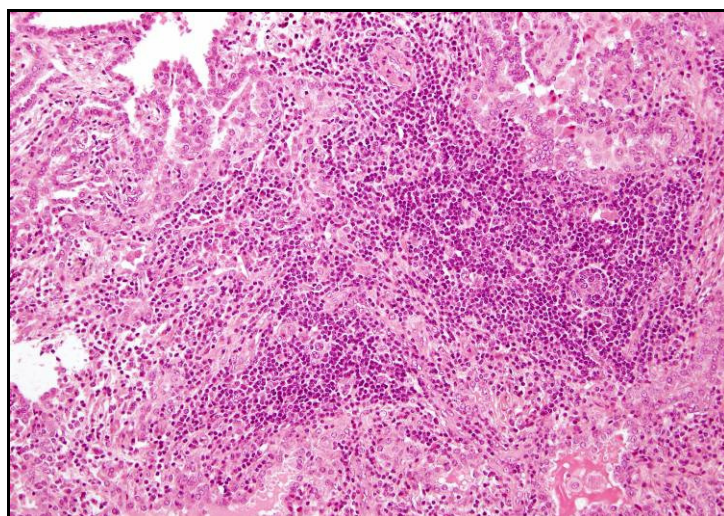
4.6.6 Fotodokumentace



Obr. 1 Dobře ohraničený papilární adenom při přehledném zvětšení (HE, x10).



Obr. 2 Papilární struktura a shluky makrofágů mezi papilami tumoru (HE, x100).



Obr. 3 Lymfocytární infiltrace ve stromatu solidnější části papilárního adenomu (HE, x100).

4.6.7 Seznam použité literatury

151. **Fantone JC, Geisinger KR, Appelman HD** : Papillary adenoma of the lung with lamellar and electron dense granules. An ultrastructural study. *Cancer*, 1982, 50, 2839-2844
152. **Fraire EF, Dail DH**: Miscellaneous tumors and tumor-like proliferations of the lung. In: Tomashefski JT, Jr., Cagle PT, Farver CF, Fraire AE : *Dail and Hammar`s pulmonary pathology. Vol. II: Neoplastic lung disease*, 3rd ed., 2008, Springer Science+Business Media, LLC., 500-541
153. **Flieder DB** : Papillary adenoma. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC : *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization Classification of Tumours*, IARC Press, Lyon, 2004, 84
154. **Dessy E, Braidotti P, Del Curto B, Falleni M, Coggi G, Santa Cruz G, Carai A, Versace R, Pietra GG** : Peripheral papillary tumor of type-II pneumocytes: a rare neoplasm of undetermined malignant potential. *Virchows Arch*, 2000, 436, 289-295
155. **Noguchi M, Kodama T, Shimosato Y, Koide T, Naruke T, Singh G, Katyal SL** : Papillary adenoma of type 2 pneumocytes. *Am J Surg Pathol*, 1986, 10, 134-139
156. **Mori M, Chiba R, Tezuka F, Kaji M, Kobubo T, Nukiwa T, Takahashi T** : Papillary adenoma of type II pneumocytes might have malignant potential. *Virchows Arch*, 1996, 428, 195-200
157. **Hegg CA, Flint A, Singh G** : Papillary adenoma of the lung. *Am J Clin Pathol*, 1992, 97, 393-397
158. **Fine G, Chang CH** : Adenoma of type 2 pneumocytes with oncocytic features. *Arch Pathol Lab Med*, 1991, 115, 797-801
159. **Papla B** : Papillary adenoma of the lung. *Pol J Pathol*, 2009, 60, 1, 49-51
160. **Fukuda T, Ohnishi Y, Kanai I, Emura I, Watanabe T, Kitazawa M, Okamura A** : Papillary adenoma of the lung. Histological and ultrastructural findings in two cases. *Acta Pathol Jpn*, 1992, 42, 1, 56-61

161. **Neusuess A, Claviez A, Schroeter T, Harms D, Suttorp M** : Brief report: synchronous detection of a pulmonary papillary adenoma and lung metastasis in a patient with osteosarcoma in relaps. *Med Pediatr Oncol*, 2002, 38, 125-127
162. **Yamamoto T, Horiguchi H, Shibagaki T, Kamma H, Ogata T, Mitsui K** : Encapsulated type II pneumocyte adenoma: a case report and review of the literature. *Respiration*, 1993, 60, 373-377
163. **Spencer H, Dail DH, Arneaud J** : Non-invasive bronchial epithelial papillary tumors. *Cancer*, 1980, 45, 1486-1497
164. **Burke LM, Rush WI, Khor A, Mackay B, Oliviera P, Whitsett JA, Singh G, Turnicky R, Fleming MV, Koss MN, Travis WD** : Alveolar adenoma: A histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural analysis of 17 cases. *Hum Pathol*, 1999, 30, 158-167
165. **Keylock JB, Galvin JR, Franks TJ** : Sclerosing hemangioma of the lung. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133, 820-825

4.7. KAPITOLA 7

Alveolární adenom

4.7.1 Úvod

WHO klasifikace definuje alveolární adenom plic jako solitární, dobře ohraničený nádor na periférii plíce, kde dutiny lemované jednou řadou kubických buněk vytvářejí síťovitou strukturu. Množství stromatu mezi těmito prostory je různé, od tenkých sept až po výrazněji buněčné stroma tvořené větvenými elementy, někdy se ve stromatu najde myxoidní přeměna (10). V minulosti byl tumor dlouhá léta považován za lymfangiom (11) odlišný od kongenitálních plicních lymfangiektázií.

4.7.2 Materiál a metodiky

V dostupném biotickém materiálu se nám podařilo získat 2 případy alveolárních adenomů plic. V jednom případě šlo o 42 letého muže, nádor byl objeven náhodně při vyšetřování z jiné příčiny, neměl žádnou klinickou symptomatologii. Tumor měl průměr přibližně 1 cm a byl lokalizován v subpleurální lokalizaci pravého horního plicního laloku. Druhý nádor byl objeven u 60 letého muže, který měl v anamnéze nefrektomii pro primární renální karcinom a dobře ohraničené ložisko v plíci o průměru 4 cm bylo kliniky považováno za metastázu. Oba tumory byly chirurgicky odstraněny a po dosud sledované pětileté období nemají pacienti známky recidiv.

Preparáty pro histologické vyšetření a imunohistochemické vyšetření byly připraveny zavedeným způsobem z parafinových řezů, vhodně fixovaná tkáň pro ultrastrukturální vyšetření nebyla k dispozici. Při histologickém vyšetření bylo využito rutinní barvení HE a histochemické metody PAS. Pro imunohistochemické vyšetření byl použity tyto primární protilátky : surfaktantový apoprotein, TTF-1, EMA, SMA, vimentin, cytokeratin MNF116, Ki-67, CK7, CD31, CD34, D2-40 a T4.

4.7.3 Výsledky

Oba tumory měly mikroskopicky obdobný vzhled. Byly od okolního plicního parenchymu dobře ohraničené. Tvořily je drobné cystické prostory, jejichž septa byla místy tenká, místy silnější a myxoidní, obsahovala vřetenité buňky a ojedinělé lymfocyty. V septech byla výraznější vaskularizace (Obr. 1). Většina cystických prostorů byla lemována jednou řadou buněk, některé z nich byly oploštělé, jiné měly „cvočkovitý“ vzhled, papilární struktury nebyly nikde patrné (Obr. 2). Buněčné atypie, mitotickou aktivitu ani nekrózy jsme v nádorech nepozorovali. Cystické prostory tumorů obsahovaly eosinofilní zrnité, PAS pozitivní hmoty, v jednom z nádorů se siderofágy (Obr. 3,4). Buňky vystýlající cystické prostory byly surfaktantový apoprotein pozitivní, TTF-1 pozitivní, EMA pozitivní, cytokeratin MNF116 a CK7 pozitivní, negativní bylo T4 (Obr. 5,6). Pouze zcela ojedinělé buňky byly Ki-67 pozitivní. CD31, CD34 a D2-40 byly pozitivní pouze v endotelích krevních, resp. lymfatických cév ve stromatu, kde byly místy rovněž vimentin a slabě SMA pozitivní některé vřetenité buňky.

4.7.4 Diskuze

Alveolární adenom je velmi vzácným plicním nádorem, do současnosti bylo popsáno celkem 30 případů (12). Tumor byl dlouho považován za nádor z lymfatických cév, zejména v případech, kdy byly epitelové buňky oploštělé a připomínaly endotelie. Až s nástupem imunohistochemie byl tumor zařazen v roce 1986 mezi adenomy (2,7). Nádor se většinou vyskytuje u pacientů středního věku jako asymptomatické, dobře ohraničené, periferně ležící ložisko. Ojedinělý případ tohoto nádoru byl pozorován i v živočišné říši u makaka (3). Mikroskopicky jde o multicystický nádor, jehož dutiny jsou vystlány jednou řadou kubických buněk. Množství stromatu v septech mezi dutinkami je různé. Stroma je různě buněčné, tvořené vřetenitými elementy, někdy se v něm najde myxoidní přeměna. Na základě imunohistochemických a ultrastrukturálních nálezů jsou dnes epitelové buňky vystýlající cystické prostory považovány za pneumocyty převážně II. typu a stromální elementy za fibroblasty a myofibroblasty (1,5,14). Jedná se o benigní nádor, jeho chirurgické odstranění se považuje za postačující léčebný výkon (10).

Diferenciálně diagnosticky alveolární adenom od lymfangiomu odlišuje negativní reakce výstelky cystických prostorů s protilátkami CD31, CD34, D2-40. Pozitivní reakce buněk lemujících cystické prostory s protilátkami TTF-1, surfaktantovým apoproteinem, EMA, CK7, cytokeratinem MNF116 svědčí pro původ těchto buněk v pneumocytech II. typu (9). Negativní reakce s T4 pomůže odlišit metastázu karcinomu štítné žlázy. Intrapulmonální solitární fibrózní nádor, ve kterém mohou být zavzaty plicní sklípky, vykazuje pozitivitu svých vřetenitých buněk s protilátkou CD34, sklerozující hemangiom je strukturálně dosti odlišný a pozitivní reakce s protilátkou EMA je nejen v povrchových buňkách tohoto nádoru, ale i ve stromálních elementech v solidních částech tumoru (1,15,17). Metastaticky níže maligní mikrocystický stromální sarkom dělohy pomůže odlišit reakce s protilátkami proti cytokeratinům, chybějící cytologické atypie a lepidický způsob růstu ho odlišují od atypické adenomatózní hyperplazie a bronchioloalveolárního karcinomu (1,14,16).

Histogeneza tohoto tumoru je stále nejasná, obzvláště není zřejmé, zda obě komponenty procesu - epitelální a mezenchymální by se měly považovat za nádorové (2,4,6,8). Jde jistě o benigní samostatnou jednotku, po chirurgickém odstranění u ní nikdy nebyly popsány recidivy (13). O alveolárním adenomu se uvažuje i jako o benigním protipólu bronchioloalveolárního karcinomu, ale maligní zvrát alveolárního adenomu nebyl dosud nikdy popsán (5).

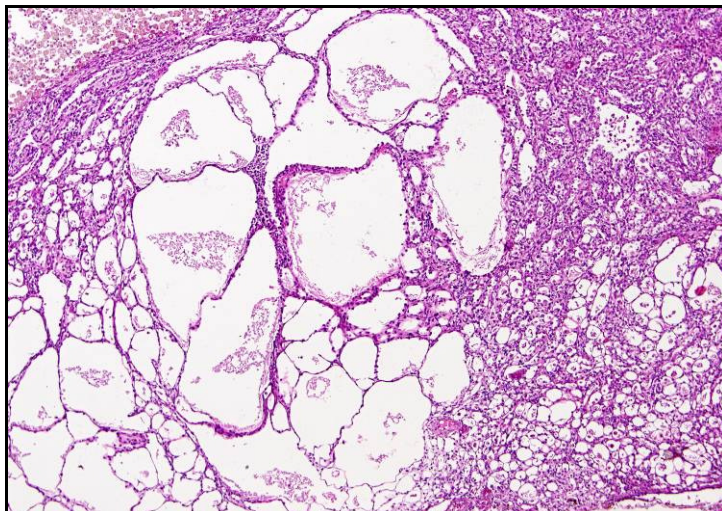
Histologický obraz a imunohistochemické nálezy u našeho případu odpovídaly vzácnému benignímu alveolárnímu adenomu plic.

4.7.5 Závěry

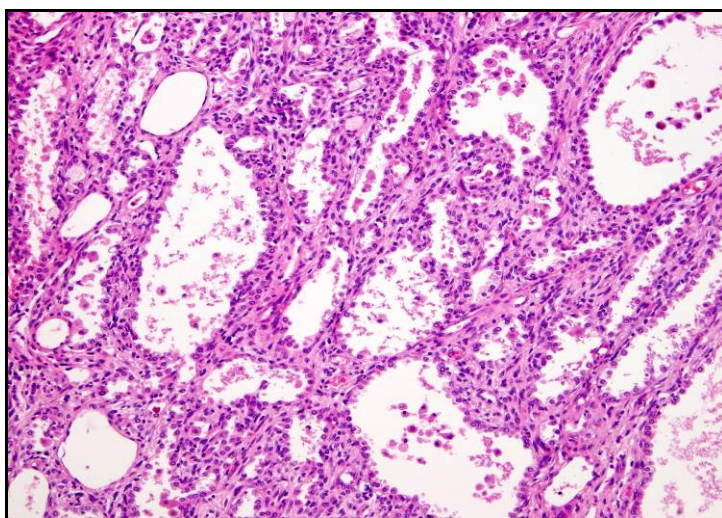
- alveolární adenom plic je velmi vzácný nádor, světové písemnictví uvádí do současnosti jen 30 publikovaných případů
- prezentujeme další 2 pozorování raritní benigního nádoru plic, který může pro svoji vzácnost působit diagnostické rozpaky
- jedná se o benigní epitelový tumor, jehož nádorové buňky mají charakter pneumocytů II. typu, ve stromatu jsou vřetenité buňky fibroblastické a myofibroblastické povahy

- diferenciálně diagnosticky je třeba především odlišit intrapulmonální solitární fibrózní tumor, sklerozující hemangiom, metastatický karcinom thyreoidey, metastázu nízce maligního mikrocystického stromálního sarkomu dělohy, atypickou adenomatózní hyperplazii a bronchioloalveolární karcinom
- chirurgické odstranění nádoru se uznává za plně postačující léčebný výkon, recidivy nejsou v literatuře uváděny

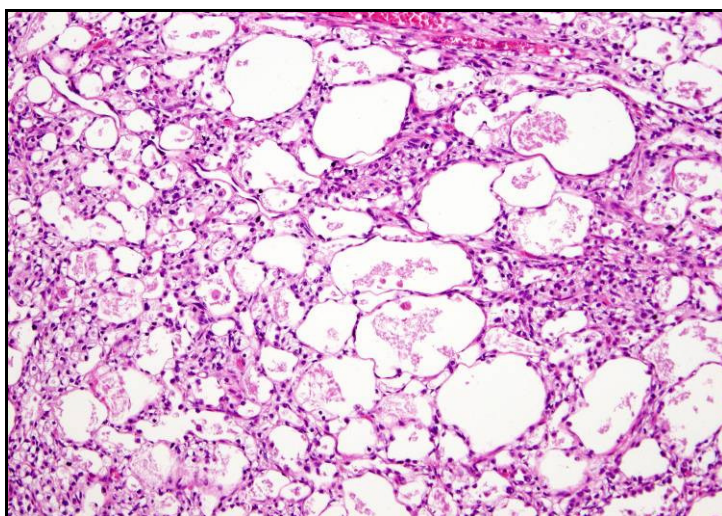
4.7.6 Fotodokumentace



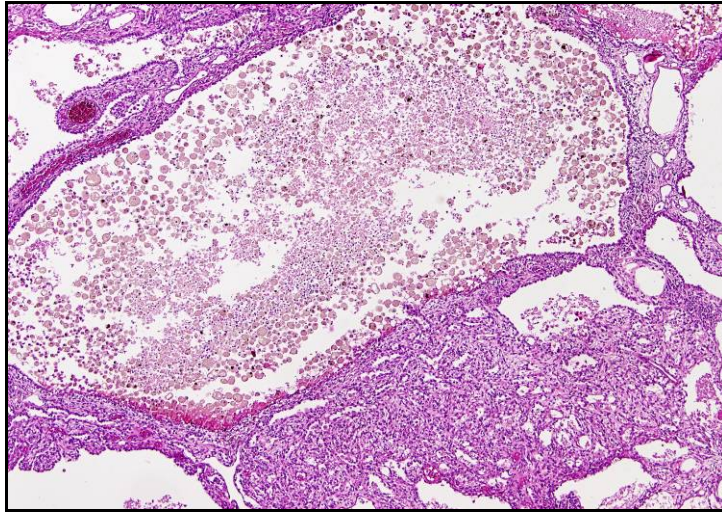
Obr. 1 Alveolární adenom tvořený většími a menšími cystickými prostory oddělenými navzájem tenkými septy (HE, x40).



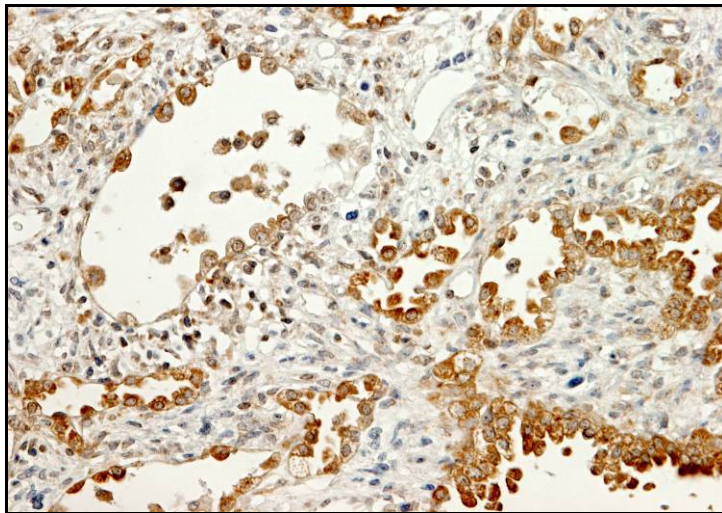
Obr. 2 Výstelka cystických prostorů alveolárního adenomu tvořená plochými a místy cvočkovitými buňkami (HE, x 200).



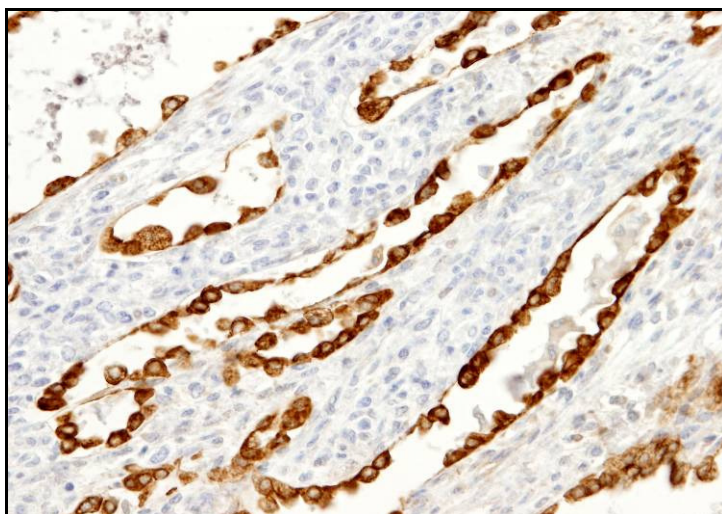
Obr. 3 Eosinofilní zrnitý materiál v cystických prostorech alveolárního adenomu (HE, x100).



Obr. 4 V některých cystických prostorech alveolárního adenomu byly kromě zrnitého materiálu hojnější makrofágy (HE, x100).



Obr. 5 Pozitivní reakce epitelálních buněk výstelky cyst alveolárního adenomu se surfaktantovým apoproteinem (SPB01, x200).



Obr. 6 Pozitivní reakce epitelálních buněk výstelky cyst alveolárního adenomu s EMA (EMA, x 200).

4.7.7 Seznam použité literatury

166. **Burke LM, Rush WI, Khoor A, Mackay B, Oliviera P, Whitsett JA, Singh G, Turnicky R, Fleming MV, Koss MN, Travis WD** : Alveolar adenoma: A histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural analysis of 17 cases. *Hum Pathol*, 1999, 30, 158-167
167. **Yousem SA, Hochholzer L** : Alveolar adenoma. *Hum Pathol*, 1986, 17, 1066-1071
168. **Miller GF** : Bronchiolar-alveolar adenoma in a Rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Vet Pathol*, 1994, 31, 388-390
169. **Oliviera P, Moura Nunes JF, Clode AL, da Costa JD, Almeida MO** : Alveolar adenoma of the lung: further characterization of this uncommon tumour. *Virchows Arch*, 1996, 429, 101-108
170. **Haškovcová I, Povýšil C, Pafko P** : Alveolární adenom plíce (kazuistika). *Čs Patol*, 1997, 33, 2, 49-52
171. **Cavazza A, Paci M, De Marco L, Leporati G, Sartori G, Bigiani N, Rossi G** : Alveolar adenoma of the lung: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of an unusual case. *Int J Surg Pathol*, 2004, 12, 2, 155-159
172. **Al-Hilli F** : Lymphangioma (or alveolar adenoma?) of the lung. *Histopathology*, 1987, 11, 979-980
173. **Bohm J, Fellbaum C, Bautz W, Prauer HW, Hofler H** : Pulmonary nodule caused by an alveolar adenoma of the lung. *Virchows Arch*, 1997, 430, 181-184
174. **Köppl H, Freudenberg N, Berwanger I, Frenzer K, Bohm N** : Type II pneumocytic differentiation in an alveolar adenoma of the lung. An immunohistochemical study. *Pathologe*, 1996, 17, 150-153
175. **Burke LM, Flieder DB** : Alveolar adenoma. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC : Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press, Lyon, 2004, 82-83
176. **Wada A, Tateishi R, Terezawa T, Matsuda M, Hattori S** : Lymphangioma of the lung. *Arch Pathol*, 1974, 98, 211-213

177. **Glaab R, Turina M, Achermann E, Maurer R, Went P, Schöb O** : Alveolar adenoma - a rare pulmonary mass: Case report and review of the literature. *Zentralbl Chir*, 2009, 134, 5, 478-480
178. **Halldorson A, Dissanaik S, Kaye KS** : Alveolar adenoma of the lung: a clinicopathological description of a case of this very unusual tumour. *J Clin Pathol*, 2005, 58, 11, 1211-1214
179. **Sak SD, Koseoglu RD, Demirag F, Akbulut H, Gungor A** : Alveolar adenoma of the lung. Immunohistochemical and flow cytometric characteristics of two new cases and a review of the literature. *APMIS*, 2007, 115, 12, 1443-1449
180. **Khoury JD, Shephard MN, Moran CA** : Cystic sclerosing haemangioma of the lung. *Histopathology*, 2003, 43, 239-243
181. **Fraire EF, Dail DH**: Miscellaneous tumors and tumor-like proliferations of the lung. In: Tomashefski JT, Jr., Cagle PT, Farver CF, Fraire AE : Dail and Hammar`s pulmonary pathology. Vol. II: Neoplastic lung disease, 3rd ed., 2008, Springer Science+Business Media, LLC., 500-541
182. **Ordonez NG** : Localized (solitary) fibrous tumor of the pleura. *Adv Anat Pathol*, 2000, 7, 327-340

4.8 KAPITOLA 8

Adenom bronchiální mucinózní žlázy (mukoidní žlásový adenom)

4.8.1 Úvod

WHO klasifikace definuje tento adenom trachey a bronchů jako benigní převážně exofyticky rostoucí nádor seromucinózních žlázek a vývodů mající charakter hlenem vyplněných cyst, tubulů, žlásových a papilárních struktur, které mají epiteliální výstelku tvořenou vysokými cylindrickými buňkami, oploštělými kubickými buňkami, pohárkovými buňkami, onkocyty a jasnými buňkami. K synonymům uváděným v literatuře patří bronchiální cystadenom, adenom z hlenotvorných buněk, polyadenom, bronchiální adenom rostoucí v mucinózních žlázkách, v české literatuře se užívá obvykle termín mukoidní žlásový adenom. Jedná se o extrémně vzácný benigní nádor plic (1,2).

4.8.2 Materiál a metodiky

Vzhledem k naprosto ojedinělému výskytu toho tumoru máme v naší sbírce jen 1 případ mukoidního žlásového adenomu bronchu. Jedná se o 36 letého muže s klinicky diagnostikovaným tumorem levého hlavního bronchu a se známkami bronchiální stenózy. Dle zobrazovacích metod se jednalo o tumor benigního charakteru, proto byl resekován jen prstenec bronchu v délce 1 cm, v jehož průsvitu byl tumor lokalizován. Pacient je téměř 5 let po operaci bez známek recidivy tumoru.

Preparáty pro histologické vyšetření a imunohistochemické vyšetření z resekovaného bronchiálního prstence s tumorem byly připraveny obvyklým způsobem z parafinových řezů, vhodně fixovaná tkáň pro ultrastrukturální vyšetření nebyla k dispozici. Při histologickém vyšetření bylo využito rutinní barvení HE. K histochemickému vyšetření bylo použito barvení mucikarmínem. Imunohistochemické vyšetření bylo provedeno s protilátkami proti cytokeratinu CK7, EMA, CEA, SMA a Ki-67.

4.8.3 Výsledky

Nádor byl dobře ohraničený exofytický útvar vyklenující se polypoidně do průsvitu bronchu, měl průměr 0,8 cm a průsvit bronchu úplně neuzavíral. Prorůstání do stěny bronchu nebylo na řezech patrné (Obr. 1). Nádor byl měkčí konsistence, krytý normální bronchiální sliznicí, sestával z mnoha malých cystických prostorů, které byly vyplněny hlenovitým obsahem. I histologicky byl nádor dobře ohraničený, do hlubších struktur stěny bronchu neprorůstal a byl zakotven širokou stopkou v interkartilaginózní oblasti. Nádor tvořily cystické prostory poměrně těsně k sobě naléhající, vyplněné hlenovitým, mucikarmín pozitivním obsahem (Obr. 2). Výstelku cyst tvořila jedna vrstva hlenotvorných buněk někde kubických, někde oploštělých, v některých cystických či tubulárních strukturách byly vystýlající buňky vysoké, cylindrické (Obr. 3). Jádra buněk byla uniformní, kulatá nebo oválná, umístěná při bazi buněk. Nádor pokrýval prakticky v celém rozsahu normální bronchiální řasinkový epitel. Ve fibrózním hyalinizovaném stromatu mezi cystami byla fokálně intenzivnější lymfocytární infiltrace, zejména v povrchových vrstvách nádoru pod slizničním epitelem. Vaskularizace tumoru nebyla výrazná. Buňky tvořící výstelku cystických prostor nejevily známky výraznějších polymorfí, byly pravidelné, mitózy jsme nenašli a celková stavba nádoru místy připomínala strukturu normálních bronchiálních žlázek. Imunohistochemické vyšetření ukázalo pozitivitu buněk vystýlajících cystické prostory v reakci s protilátkou proti cytokeratinu CK7, fokálně byly buňky pozitivní i v reakci s CEA. Proliferační aktivita značená protilátkou Ki-67 byla v nádorových buňkách sporadická. Nádor ve vyšetřených řezech nedosahoval k okrajům resekovaného bronchiálního prstence. Na základě histologických a imunohistochemických nálezů byl nádor hodnocen jako benigní mukoidní nádor bronchiální žlázy.

4.8.4 Diskuze

Mukoidní žlázní adenom bronchu je velmi vzácným plicním nádorem, do současnosti je v literatuře prezentováno jen kolem 30 případů (1,2,7,13) . Největší soubor 10 mukoidních žlázních adenomů bronchu publikovali England a Hochholzerová v roce 1995 (3). Situaci v literatuře komplikuje fakt, že v minulosti byly k bronchiálním adenomům řazeny i nádory, které jsou dnes považovány za nádory maligní. Mukoidní žlázní adenom bronchu se vyskytuje od dětského až do staršího věku, jeho velikost nepřekračuje několik centimetrů a nemá predilekci k pohlaví pacientů (2,3). Většinou se nachází ve větších větvích bronchiálního stromu, ale byl popsán i v průdušnici nebo v menších perifernějších bronších (6,8, 12). Při CT vyšetření se nádor většinou jeví jako ostře ohraničený bronchiální útvar nebo vzácněji jako „coin“ léze plic (3,11). Z histopatologického hlediska je možné mukoidní žlázní adenomy bronchu rozdělit do 3 skupin : První skupinu tvoří nádory, které tvoří pravidelné tubulární žlázní struktury lemované jednou vrstvou hlenotvorných, většinou cylindrických buněk (5,15,16). Druhou skupinu tvoří nádory, které mají jednak cystickou a jednak papilární strukturu, z nichž jedna může převažovat. Papilární struktury jsou obvykle přítomné v povrchových částech tumoru směrem do bronchiálního průsvitu, zatímco cystické struktury jsou při bazi tumoru poblíž bronchiální chrupavky (2,6,10,14). Buňky tohoto typu tumoru jsou cylindrické, kubické nebo oploštělé, místy až dlaždicového charakteru, někteří z autorů soudí, že k dlaždicové metaplazii může docházet na podkladě chronické iritace (4,7). Třetí skupinu mukoidních žlázních adenomů bronchu tvoří nádory, které mají velice blízký vztah k mukoepidermoidním nádorům, jsou tvořeny malými cystickými prostory s buňkami intermediálního charakteru (2,9). Náš případ lze zařadit do první skupiny nádorů. V této skupině je možné pozorovat dle literárních údajů i ložiskovou onkocytární diferenciaci nádorových buněk, v našem případě jsme ji ale nenašli (17). Imunohistochemické vyšetření prokazuje pozitivitu epitelálních buněk výstelky cyst v reakci s EMA, cytokeratiny, CEA, počet buněk pozitivních v reakci s Ki-67 je obvykle velmi malý. Ve stromatu je někdy popisována pozitivní reakce s protilátkami proti S-100 proteinu a SMA, což svědčí o přítomnosti myoepiteliálních buněk (3). V našem nádoru jsme přítomnost buněk myoepiteliální povahy ve stromatu nepozorovali.

V diferenciálně diagnostické roztaze je třeba odlišit především mukoepidermoidní nádory, obzvláště cystické varianty, které mohou někdy mukoidní adenom bronchu značně napodobovat. Přítomnost dlaždicových buněk a intermediálních buněk svědčí o příslušnosti k mukoepidermoidnímu nádoru. Velmi podobné mohou být i níže maligní mucinózní adenokarcinomy, odlišit by je měla absence cytologických atypií, mitóz a nekrotizace u mukoidního adenomu. Alveolární a papilární adenom rostou na rozdíl od mukoidního adenomu v plicním parenchymu a obvykle nemají cystický charakter. V případech mukoidních adenomů bronchů, kde výstelka cyst je výrazně oploštělá, pomůže negativní imunohistochemický průkaz endoteliálních markerů k odlišení od cystických lymfangiomů (1-3,11).

Histogeneticky se předpokládá vznik tohoto adenomu z bronchiálních hlenových žlázek.

Mukoidní žláznatý adenom bronchu je benigním nádorem, laserová endobronchiální resekce či chirurgická resekce nádoru jsou považovány za adekvátní výkony. V literatuře nejsou po těchto způsobech léčby popsány žádné recidivy (1).

4.8.5 Závěry

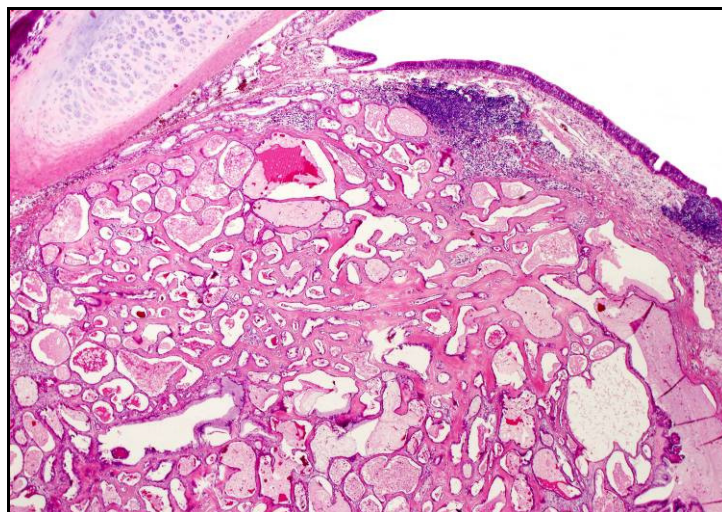
- mukoidní žláznatý adenom bronchu patří k velmi vzácným plicním nádorům
- do malého celosvětově popsaného souboru raritních mukoidních bronchiálních adenomů přidáváme naše jedno další pozorování
- nádor roste typicky endobronchiálně a vyvolává syndrom za stenózou. Proto by měl být včas odstraněn, aby se předešlo opakovaným zánětlivým změnám v plicním parenchymu.
- nádor vychází z bronchiálních hlenových žlázek, napodobuje do značné míry jejich stavbu a má benigní povahu
- diferenciálně diagnosticky se musí odlišit zejména mukoepidermoidní nádory, dobře diferencované hlenotvorné adenokarcinomy, alveolární a papilární adenomy a ve vzácnějších případech i cystické lymfangiomy

- nejvhodnější způsobem léčby je chirurgické odstranění nádoru. Pokud je úplné, nedochází k recidivám.

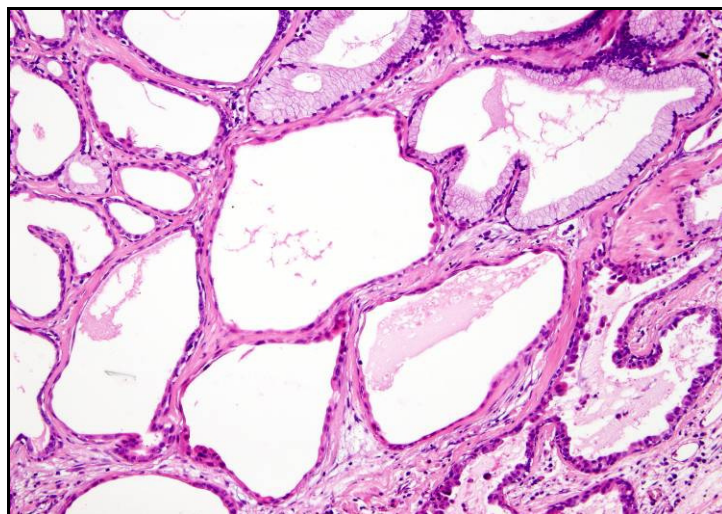
4.8.6 Fotodokumentace



Obr. 1 Histotopogram řezu bronchem s mukoidním žlázovým adenomem (HE, x10).



Obr. 2 Bazální partie tumoru, na části povrchu je patrný respirační epitel, pod ním je ve stromatu lymfocytární infiltrace (HE, x40).



Obr. 3 Cysticky rozšířené žlázy nádoru vystlané nízkým kubickým epitelem nebo vysokým cylindrickým epitelem (HE, x200).

4.8.7 Seznam použité literatury

183. **Flieder DB, Thivolet-Bejui F, Popper H** : Mucous gland adenoma. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC : Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press, Lyon, 2004, 85
184. **Fraire EF, Dail DH**: Tracheobronchial tumors of the salivary gland type. In: Tomashefski JT, Jr., Cagle PT, Farver CF, Fraire AE : Dail and Hammar`s pulmonary pathology. Vol. II: Neoplastic lung disease, 3rd ed., 2008, Springer Science+Business Media, LLC., 398-426
185. **England DM, Hochholzer L** : Truly benign “bronchial adenoma”. Report of 10 cases of mucous gland adenoma with immunohistochemical and ultrastructural findings. Am J Surg Pathol, 1995, 19, 8, 887-899
186. **Heard BE, Corrin B, Dewar A** : Pathology of seven mucous cell adenomas of the bronchial glands with particular reference to ultrastructure. Histopathology, 1985, 9, 7, 687-701
187. **Kroe DJ, Pitcock JA** : Benign mucous gland adenoma of the bronchus. Arch Pathol, 1967, 84, 5, 539-542
188. **Allen MS Jr., Marsh WL Jr., Geissinger WT** : Mucus gland adenoma of the bronchus. J Thorac Cardiovasc Surg, 1974, 67, 6, 966-968
189. **Edwards CW, Matthews HR** : Mucous gland adenoma of the bronchus. Thorax, 1981, 36, 147-148
190. **Ferguson CJ, Cleeland JA** : Mucous gland adenoma of the trachea: case report and literature review. J Thorac Cardiovasc Surg, 1988, 95, 2, 347-350
191. **Emory WB, Mitchell WT Jr., Hatch HB Jr.** : Mucous gland adenoma of the bronchus. Am Rev Respir Dis, 1973, 108, 6, 1407-1410
192. **Delpiano C, Claren R, Sironi M, Cenacchi G, Spineli M** : Cytological appearance of papillary mucous gland adenoma of the left lobar bronchus with histological confirmation. Cytopathology, 2000, 11, 193-196
193. **Kwon JW, Goo JM, Seo JB, Seo JW, Im JG** : Mucous gland adenoma of the bronchus: CT findings in two patients. J Comput Assist Tomogr, 1999, 23, 758-760

194. **Weiberger MA, Katz S, Davis EW** : Peripheral bronchial adenoma of mucous gland type: clinical and pathologic aspects. *J Thorac Surg*, 1955, 29, 626-635
195. **Payne WS, Woolner LB, Fontana RS** : Bronchial tumors originating from mucous glands : current classification and unusual manifestations. *Med Clin North Am*, 1964, 48, 945-960
196. **Spencer H** : Bronchial mucous gland tumors. *Virchows Arch (Pathol Anat)*, 1979, 383, 101-115
197. **Ramsey JH, Reimann DL** : Bronchial adenomas arising in mucous glands. Illustrative case. *Am J Pathol*, 1953, 29, 339-352
198. **Gilman RA, Klassen KP, Scarpelli DG** : Mucous gland adenoma of the bronchus. Report of a case with histochemical study of secretion. *Am J Clin Pathol*, 1956, 26, 151-154
199. **Courtin P, Janin A, Sault MC, Pruvot FR, Degreef JM, Gosselin B** : Pure bronchial adenoma. Anatomico-clinical and ultrastructural study of a case. *Ann Pathol*, 1987, 7, 4/5, 315-319

4.9 KAPITOLA 9

Nádor plic z granulárních buněk

4.9.1 Úvod

Nádor z granulárních buněk je tvořený buňkami s hojnou granulární eosinofilní cytoplasmou. Původně se předpokládal původ tohoto nádoru z příčně pruhované svaloviny, dnes se na základě imunohistochemických a ultrastrukturálních nálezů pokládá za nádor neurogení, vycházející z nervové pochvy nebo Schwannových buněk. V literatuře ho lze najít pod řadou synonym, např. myoblastický myom, myoblastom z granulárních buněk, Abrikossoffův nádor. Jeho nejčastějšími lokalizacemi jsou jazyk, kůže a podkožní tkáň, prs, genitální trakt. Tento nádor se může nalézt i v dolních dýchacích cestách (1,9,13,25).

4.9.2 Materiál a metodiky

V našem registru máme celkem 5 nádorů bronchu z granulárních buněk. Ve 3 případech jde o ženy (32, 47 a 57 let), ve 2 případech o muže (43 a 49 let). Ve 4 případech se jednalo o několikamilimetrové endobronchiálně rostoucí tumory, jedenkrát šlo u tumor o průměru 1,2 cm (žena, 32 let), který uzavíral průsvit hlavního bronchu. Všechny tumory postihovaly větší bronchy, pro plicní symptomatologii bylo provedeno bronchoskopické vyšetření a suspektní ložiska vyklenující se do průsvitu bronchu byla excidována. U další z pacientek (57 let) bylo podezření na karcinom dolního laloku levé plíce, který byl z bronchoskopického odběru histologicky potvrzen. Současně byl v pravém hlavním bronchu nalezen slizniční útvar průměru 4 mm, který byl rovněž excidován. Histologicky se u něj nepotvrdila klinicky uvažovaná metastáza karcinomu levé plíce, ale šlo o benigní nádor z granulárních buněk. Všichni pacienti po excizích a kompletním odstranění nádorů laserem přežívají bez recidiv, kromě jedné pacientky (57 let), která zemřela na základní onemocnění - generalizaci malobuněčného karcinomu plíce.

Preparáty pro histologické vyšetření a imunohistochemické vyšetření byly připraveny běžným způsobem z parafinových řezů. Pro základní histologické

vyšetření bylo využito rutinní barvení HE a metoda PAS a PAS s natrávením diastázou. K imunohistochemickému vyšetření byly použity tyto primární protilátky: S-100 protein, inhibin, NSE, CD68, vimentin a Ki-67. Materiál správně fixovaný pro ultrastrukturální vyšetření nebyl k dispozici.

4.9.3 Výsledky

Všechny nádory byly tvořeny buňkami obdobného vzhledu - byly polygonální, většinou lehce protáhlého tvaru, vytvářely poměrně velká buněčná ložiska s jen malým množstvím vaskularizovaného stromatu. Cytoplazma buněk byla objemná, eosinofilní a měla hrubě zrnitý vzhled. Jádra buněk byla pravidelná, tmavá, v buňkách uložena excentricky (Obr. 2). Cytoplazmatická granula byla většinou PAS pozitivní i po natrávení diastázou. Nikde jsme nenašli mitózy nebo nekrózy. Dva z tumorů byly v jejich excidovaném rozsahu kryty respiračním epitelem, ve zbývajících nádorech byl na jejich povrchu metaplastický dlaždicový, většinou slabě rohovějící epitel buď v celém rozsahu, nebo alespoň ložiskově (Obr. 1). U největšího tumoru byly do jeho masy zavzaty bronchiální seromucinózní žlázky, které místy jevíly atrofické změny.

Při imunohistochemickém vyšetření byly buňky všech nádorů S-100 protein pozitivní (Obr. 3), vimentin a NSE pozitivní, ve 4 tumorech byla přítomná menší či větší pozitivita reakce s protilátkou proti inhibinu, CD68 bylo pozitivní ve 3 tumorech, Ki-67 proliferační index byl v nádorech do 5%.

Charakteristická morfolgie nádorů společně s imunohistochemickými nálezy nás vedla ke stanovení diagnózy - nádor z granulárních buněk.

4.9.4 Diskuze

Nádor z granulárních buněk jako první popsal Abrikossoff již roku 1926 a považoval ho za nádor vycházející z příčně pruhované svaloviny (1). Tento původ nádoru byl akceptován po mnoho desetiletí a nádor byl nazýván myoblastickým myomem nebo myoblastickým granulárním tumorem (9,35-37). Na základě imunohistochemických studií se posléze ukázalo, že nádor není svalové povahy, ale neurogenního původu, kdy se jeho buňky odvozují z buněk nervové pochvy (13,23,24). Nádor se vyskytuje nejčastěji v jazyku, v kůži a podkoží, v prsu, v jícnu,

ale i v jiných lokalizacích včetně dolních dýchacích cest (3,4,29). Zajímavý je jeho poměrně častý výskyt v dýchacích cestách koní (27,28). Většina nádorů roste ve velkých bronších jako endobronchiální útvar, často polypózní. Obvykle jsou tumory malé s průměrem do 2 cm, největší z publikovaných případů měřil v průměru 6,5 cm (2,35). Vyskytují se převážně v mladším a středním věku, nemají pohlavní predilekci. Jeden z recidivujících nádorů průdušnice byl popsán u pacientky v souvislosti s několika po sobě jdoucími těhotenstvími, proto se někdy diskutuje i možnost hormonálních vlivů na tento nádor (2,19). Klinicky se nádory projevují dýchacími obtížemi, hemoptýzou nebo příznaky kompletní bronchiální obstrukce. Nádor může být i asymptomatický a být jen náhodným nálezem při RTG vyšetření plic (2,7,8,18,31). Mnohotný výskyt těchto tumorů není vyjímečný, může se jednat o mnohotný výskyt nádorů jen v tracheobronchiálním stromu, nebo i v jiných lokalizacích (8,12,30). Nádor z granulárních buněk je v několika případech uváděn i v souvislosti s výskytem dalších maligních tumorů jako karcinomem štítné žlázy, bronchogenním dlaždicovým karcinomem, malobuněčným plicním karcinomem, plicním adenokarcinomem, metastázami germinálního nádoru varlete do hilových lymfatických uzlin (15-17,26). V naší malé sestavě máme rovněž jeden nádor z granulárních buněk, který se vyskytoval simultánně s malobuněčným karcinomem v kontralaterální plíci. Přestože je nádor z granulárních buněk všeobecně považován za nádor benigní, objevují se v literatuře i popisy jeho maligních variant včetně primární lokalizace v plicích (20,21,38). Gomard-Menesson et al uvádějí případ původně benigního nádoru z granulární buněk mléčné žlázy lokálně chirurgicky odstraněného, který po 7 letech recidivoval za známek maligního zvratu s generalizací do podkoží a plic (38).

Histologicky nádor z granulárních buněk tvoří polygonální, oválné nebo protáhlé buňky s eosinofilní zrnitou cytoplasmou, centrálně nebo excentricky uloženými malými jádry. Cytoplazmatická granula jsou PAS pozitivní. Stroma v nádoru není hojná, mitózy se nenajdou, nebo jen vzácně. Imunohistochemicky jsou eosinofilní granulární buňky nádoru pozitivní v reakcích s protilátkami proti S-100 proteinu, NSE, inhibinu, vimentinu a CD68. Proliferační aktivita nádoru značená protilátkou Ki-67 je nízká (5,6,10,14,22). Ultrastrukturální vyšetření prokázalo cytoplazmu nádorových buněk bohatou na lysozomy (11,30). Komplikací zejména pro cytologická vyšetření je skutečnost, že až 2/3 endobronchiálních tumorů jsou

kryté metaplastickým dlaždicovým epitelem, někdy i s buněčnými atypii, což může při cytologickém vyšetření svěst k diagnostikování dlaždicobuněčné léze (2).

Diferenciálně diagnosticky je třeba od nádoru z granulárních buněk odlišit zejména onkocytární léze jako onkocytární variantu karcinoidu, metastázy granulární varianty renálního karcinomu, adenokarcinomy hlavně z prstenčitých buněk, alveolární sarkom měkkých tkání, zánětlivé procesy charakteru malakoplakie, infekci *Mycobacterium avium*. Nádor z granulárních buněk má zrnitou PAS pozitivní objemnou cytoplazmu, malá jádra, karcinoid má organoidní uspořádání a pozitivitu neuroendokrinních markerů - chromograninu a synaptofysinu a ultrastrukturálně odlišná granula v cytoplazmě. Cytologické odlišení nádoru z granulárních buněk a onkocytárního karcinoidu je ale velmi obtížné. Maligní nádorové procesy mají změněný jádroplazmový poměr, charakter růstu, event. jsou v nich přítomné nekrózy. V adenokarcinomech se prokáže hlenotvorba barvením s mucikarmínem a pozitivní imunohistochemické reakce s protilátkami proti cytokeratinům. Histiocytární léze mají spíše jemně vakuolizovanou cytoplazmu než zrnitou, dále pomůže průkaz mykobakterií, event. imunohistochemické reakce s S-100 proteinem a inhibinem (2,13,33,34). Důležité je nezaměnit případnou dlaždicovou metaplazii sliznice kryjící tumor za dlaždicový karcinom.

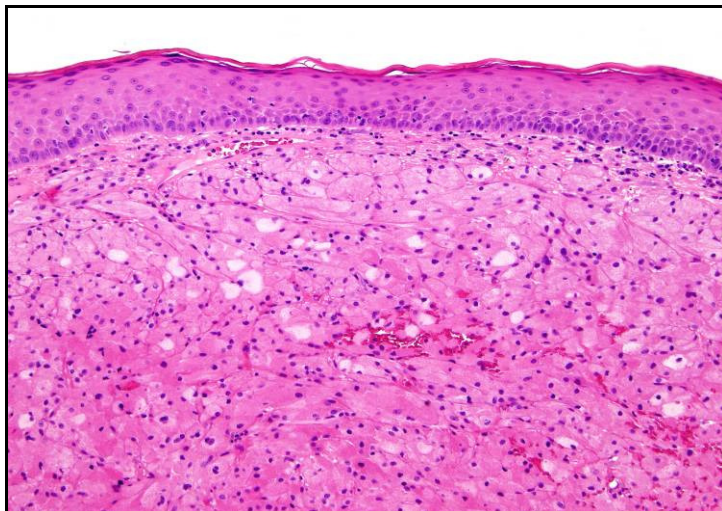
Úplné odstranění nádoru z granulárních buněk buď cestou chirurgickou nebo pomocí laseru je odpovídajícím léčebným výkonem.

4.9.5 Závěry

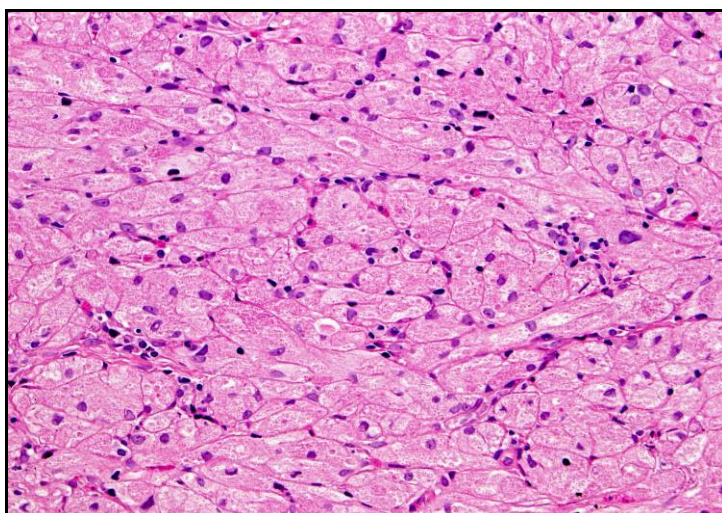
- nádor z granulárních buněk se kromě obvyklejších míst výskytu jako je jazyk, ústní dutina, kůže a podkoží, apod. může vyskytnout i v dolních cestách dýchacích
- většinou jde o menší tracheobronchiální tumory, které ale mohou způsobit i úplnou obstrukci průsvitu bronchu
- mohou být solitární, ale i mnohotné. Ve vzácnějších případech jsou popsány současně se vyskytující plicní malignity.

- nádory jsou ve velké části případů kryté metaplastickým dlaždicovým epitelem, někdy i s atypii. Nesmí se zejména při cytologickém vyšetřování zaměnit za dlaždicový karcinom.
- nádory tvoří eosinofilní buňky se zrnitou cytoplazmou, malými uniformními jádry, cytoplazmatická granula jsou PAS pozitivní, buňky nádoru jsou S-100 protein, NSE, inhibin, vimentin a CD68 pozitivní, cytokeratin negativní
- principiálně jsou nádory z granulárních buněk benigní, je ale popsán maligní zvrát při recidivě tohoto typu tumoru, velmi vzácně mohou být nádory od počátku maligní
- diferenciatně diagnosticky je třeba odlišovat zejména onkocytární léze jako onkocytomy, onkocytární plicní karcinoidy, metastázy granulární varianty renálního karcinomu, alveolární sarkom měkkých tkání, adenokarcinomy, histiocytární procesy typu malakoplakie či infekce Mycobacterium avium
- úplné chirurgické nebo laserové odstranění nádoru je postačujícím terapeutickým výkonem bez rizika vzniku recidiv

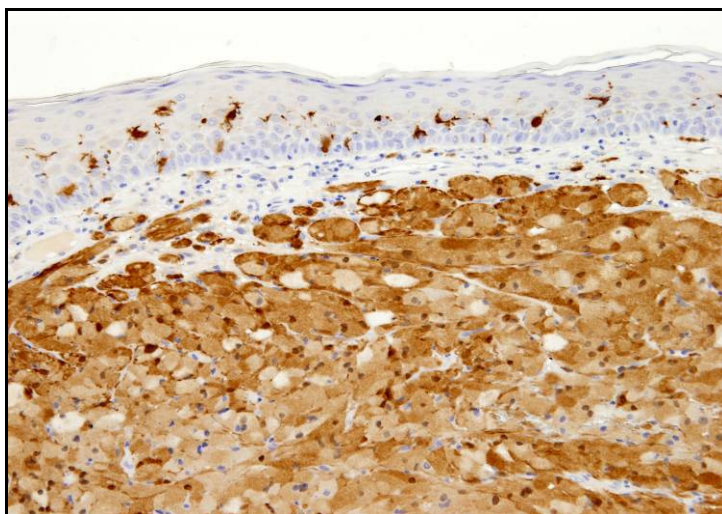
4.9.6 Fotodokumentace



Obr. 1 Nádor bronchu z granulárních buněk krytý metaplastickým slabě rohovějícím dlaždicovým epitelem (HE, x100).



Obr. 2 Buňky nádoru při větším zvětšení s patrnou objemnou granulární cytoplazmou a malými tmavými jádry (HE, x400).



Obr. 3 Cytoplazmatická pozitivita S100 proteinu v buňkách nádoru z granulárních buněk (S100-protein, x100).

4.9.7 Seznam použité literatury

200. **Abrikossoff A** : Über Myome, ausgehend von der guergerstreiften willkrlichen Muskulatur. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med, 1926, 260, 213-233
201. **Fraire EF, Dail DH**: Miscellaneous tumors and tumor-like proliferations of the lung. In: Tomashefski JT, Jr., Cagle PT, Farver CF, Fraire AE : Dail and Hammar`s pulmonary pathology. Vol. II: Neoplastic lung disease, 3rd ed., 2008, Springer Science+Business Media, LLC., 500-541
202. **D`Andrea V, Ambrogi V, Biancari F, De Antoni E, Di Matteo G** : Granular cell myoblastoma (Abrikossoff tumor) of the chest wall: A never described site of a rare tumor. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994, 108, 4, 792-793
203. **De Montpréville VT, Dulmet EM** : Granular cell tumours of the lower respiratory tract. Histopathology, 1995, 27, 257-262
204. **Guillou L, Gloor E, Anani PA, Kaelin R** : Bronchial granular-cell tumor. Report of a case with preoperative cytologic diagnosis on bronchial brushing and immunohistochemical studies. Acta Cytol, 1991, 35, 4, 375-380
205. **Chen KTK** : Cytology of bronchial benign granular-cell tumor. Acta Cytol, 1991, 35, 4, 381-384
206. **Greenberg SD, Beall AC, Gonzalez-Angulo A** : Granular cell myoblastoma producing bronchial obstruction. Dis Chest, 1963, 44, 320-324
207. **Majmudar B, Thomas J, Gorelkin L, Symbas PN** : Respiratory obstruction caused by a multicentric granular cell tumor of the laryngotracheobronchial tree. Hum Pathol, 1981, 12, 3, 283-286
208. **Redjaee B, Rohatgi PK, Herman MA** : Multicentric endobronchial granular cell myoblastoma. Chest, 1990, 98, 945-948
209. **Nathrath WBJ, Remberger K** : Immunohistochemical study of granular cell tumours. Demonstration of neurone specific enolase, S 100 protein, laminin and alpha-1-antichymotrypsin. Virchows Arch (Pathol Anat), 1986, 408, 421-434

210. **Alvarez-Fernandez E, Carretero-Albinana L** : Bronchial granular cell tumor. Presentation of three cases with tissue culture and ultrastructural study. *Arch Pathol Lab Med*, 1987, 111, 1065-1069
211. **Braun OM, Neuhold N, Ulrich W, Neumeister B, Eckersberger F, Krisch K**: Granularzelltumour der Lunge. *Pathologe*, 1987, 8, 351-354
212. **Deavers M, Guinee D, Koss MN, Travis WD** : Granular cell tumors of the lung. Clinicopathologic study of 20 cases. *Am J Surg Pathol*, 1995, 19, 6, 627-635
213. **Jin Y, Kuroda N, Kakiuchi S, Yamasaki Y, Miyazaki E, Hayashi Y, Toi M, Naruse K, Hiroi M, Enzan H** : Bronchial granular cell tumor with osteopontin and osteonectin expression: A case report. *Pathol Int*, 2000, 50, 421-426
214. **Colella R, Sidoni A, Bellezza G, Cavaliere A** : A unique simultaneous occurrence of paratracheal granular cell tumor and papillary thyroid carcinoma. *Int J Surg Pathol*, 2007, 15, 1, 82-85
215. **Cutlan RT, Eltorky M** : Pulmonary granular cell tumor coexisting with bronchogenic carcinoma. *Ann Diagn Pathol*, 2001, 5, 74-79
216. **Al-Ghamdi AM, Flint JDA, Muller NL, Stewart KC** : Hilar pulmonary granular cell tumor: A case report and review of the literature. *Ann Diagn Pathol*, 2000, 4, 245-251
217. **van der Maten J, Blaauwgeers JLG, Sutedja TG, Kwa HB, Postmus PE, Wagenaar SS** : Granular cell tumors of the tracheobronchial tree. *J Thorac, Cardiovasc Surg*, 2003, 126, 740-743
218. **Ipakchi R, Zager WH, de Baca ME, Bloedon E, McCue PA, Zwillernberg D**: Granular cell tumor of the trachea in pregnancy: A case report and review of literature. *Laryngoscope*, 2004, 114, 1, 143-147
219. **Budiño-Carbonero S, Navarro-Vergara P, Rodríguez-Ruiz JA, Modelo-Sánchez A, Torres-Garzón L, Rendón-Infante JI, Fortis-Sánchez E** : Granular cell tumors: review of the parameters determining possible malignancy. *Med Oral*, 2003, 8, 294-298
220. **Jiang M, Anderson T, Nwogu C, Tan D** : Pulmonary malignant granular cell tumor. *World J Surg Oncol*, 2003, 1, 22-24
221. **Le BH, Boyer PJ, Lewis JE, Kapadie SB** : Granular cell tumor. Immunohistochemical assessment of inhibin- α , protein gene product 9.5,

- S100 protein, CD68, and Ki-67 proliferative index with clinical correlation. Arch Pathol Lab Med, 2004, 128, 771-775
222. **Abdulhamid I, Rabah R** : Granular cell tumor of the bronchus. Pediatr Pulmonol, 2000, 30, 425-428
223. **Villena V, Asencio Sanchez S, de Miguel Poch E, Hernández Blasco L, Alfaro Abreu J, Martin Escribano P** : Tracheobronchial granular cell tumors. A report of 8 cases. Arch Bronchoneumol, 1997, 33, 434-437
224. **Szczepulska-Wójcik E, Langfort R, Kupis W, Giedronowicz D, Wiatr T, Quandil N, Kamińska I, Szolkowska M** : Granular cell tumor - a rare, benign respiratory tract neoplasm in the material of the Institute of tuberculosis and lung diseases. Pneumonol Alergol Pol, 2004, 72, 5/6, 187-191
225. **Hurwitz SS, Conlan AA, Gritzman MCD, Krut LH** : Coexisting granular cell myoblastoma and squamous carcinoma of the bronchus. Thorax, 1982, 37, 392-393
226. **Ohnesorge B, Gehlen H, Wohlsein P** : Transendoscopic electrosurgery of an equine pulmonary granular cell tumor. Vet Surg, 2002, 31, 375-378
227. **Pusterla N, Norris AJ, Stacy BA, Smith P, Fielding CL, Moore PF, Watson JL** : Granular cell tumor in the lungs of three horses. Vet Rec, 2003, 153, 17, 530-532
228. **Sobel HJ, Marquet E** : Granular cells and granular cell lesions. Pathol Annu, 1974, 9, 43-79
229. **Park SH, Kim TJ, Chi JG** : Congenital granular cell tumor with systemic involvement: immunohistochemical and ultrastructural study. Arch Pathol Lab Med, 1991, 115, 934-938
230. **Hosaka T, Suzuki S, Niikawa H, Shibuya J, Suzuki T, Handa M** : A rare case of pulmonary granular cell tumor presenting as a coin lesion. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 51, 107-109
231. **Lauro S, Trasatti L, Bria E, Gelibter A, Larosa G, Vecchione A** : Malignant bronchial Abrikossoff's tumor and small cell lung cancer: A case report and review. Anticancer Res, 2001, 21, 563-566

232. **Ogino S, Al-Kaisi N, Abdul-Karim FW** : Cytopathology of oncocytic carcinoid tumor of the lung mimicking granular cell tumor. A case report. *Acta Cytol*, 2000, 44, 247-250
233. **Arora R, Mathur SR, Aron M, Verma K, Iyer VK, Arora VK, Sharma MC**: Oncocytic carcinoid tumor of the lung: a case report of diagnostic pitfall in filter membrane preparation of bronchial washings. *Acta Cytol*, 2007, 51, 6, 907-910
234. **Ostermiller WE, Comer TP, Barker WL** : Endobronchial granular cell myoblastoma. *Ann Thorac Surg*, 1970, 9, 143-148
235. **Oparah SS, Subramanian VA** : Granular cell myoblastoma of the bronchus: report of two cases and review of the literature. *Ann Thorac Surg*, 1976, 22, 199-202
236. **DeClercq D, Van der Straeten, Roels H** : Granular cell myoblastoma of the bronchus. *Eur J Respir Dis*, 1983, 64, 72-76
237. **Gomard-Menesson E, Isaac S, Freymond N, Guibert B, Pacheco Y, Devouassoux G** : Pulmonary metastases from Abrikossoff's tumour. Transformation capability of a benign granular cell tumour. *Rev Mal Respir*, 2007, 24, 7, 900-904

4.10 KAPITOLA 10

Desmoidální fibromatóza pleury

4.10.1 Úvod

Desmoidální fibromatózy jsou WHO definovány jako klonální fibroblastické proliferace rostoucí v hlubokých tkáních. Je pro ně charakteristický infiltrativní růst a tendence k lokálním recidivám, ale nemají metastatickou schopnost. K synonymům patří označení agresivní fibromatóza, muskuloaponeurotická fibromatóza a desmoid (desmoidální nádor). Termín “desmoid“ použil v literatuře jako první Muller a to již v roce 1838 (3). Hluboké fibromatózy nejsou tak časté jako povrchové (1).

4.10.2 Materiál a metodiky

Desmoidální fibromatózy pleury máme v našem registru 4 případy (3 muže a 1 ženu, věk pacientů je od 28 do 51 let). Ve 3 případech šlo o asymptomatické léze. U jednoho muže byl objemný tumor pleurální dutiny klinicky odhalen při vyšetřování těžkého úrazu po pádu z jízdního kola. V jednom případě byla postižena pleura viscerální, ve 3 případech se jednalo o postižení parietální pleury, z toho jeden nádor byl u mladé ženy (28 let) v oblasti pleurální kupuly. Šlo o trvale sledovanou pacientku léčenou 5 let před nálezem pleurální fibromatózy chemoterapií a aktinoterapií pro Hodgkinův lymfom. Velikost ložisek pleurální fibromatózy byla od nejmenšího o rozměrech 2 x 3,5 x 6 cm (nádor na viscerální pleuře) do největšího o rozměrech 17 x 21 x 13 cm a hmotnosti téměř 500 gramů, který byl dokonce do doby diagnózy bez symptomatologie.

Preparáty pro histologické vyšetření a imunohistochemická vyšetření byly připraveny rutinním způsobem a nejdříve barveny jen HE. Po stanovení pravděpodobné základní diagnózy byly pro imunohistochemické vyšetření použity tyto primární protilátky : SMA, desmin, vimentin, MSA, cytokeratin AE₁₋₃, CD34, S-100 protein. Ultrastrukturální vyšetření jsme neprováděli.

4.10.3 Výsledky

Makroskopicky byly všechny tumory neostře ohraničeny od okolních měkkých tkání nebo plicního parenchymu. Měly tuhou elastickou konsistenci, téměř bílou barvu a na řezech lesklý vzhled, připomínaly objemnou jizevnatou tkáň. Histologicky bylo špatné ohraničení ještě více markantní, byla patrná infiltrace do přiléhajících tkání. Nádory sestávaly z uniformních protáhlých, tenkých, vřetenitých buněk (Obr. 1). Jádra buněk byla lehce polymorfni, spíše tmavší. Buňky nádorů byly obklopeny různě velkým množstvím kolagenního stromatu. Kolagen měl ložiskově až keloidní charakter, jinde bylo ve stromatu patrné myxoidní prosáknutí (Obr. 2,3). Nádorové buňky vytvářely splývající svazky, v jednom případě bylo místy patrné vlnité uspořádání nádorových buněk. Ve stromatu byla různě intenzivní vaskularizace převážně tenkostěnnými, místy dilatovanými cévami. Nápadnější a četnější mitózy nebyly v nádorech patrné, žádná ložiska nekrotizace jsme nepozorovali.

Imunohistochemická vyšetření s protilátkami proti cytokeratinu AE₁₋₃, CD34 a S-100 proteinu byla ve všech nádorech negativní, naopak ve všech nádorech byla různě intenzivní pozitivní reakce s protilátkami SMA a MSA. Některá vlákna nádorů byla pozitivní v reakci s protilátkou proti desminu a všechny nádory byly v celém rozsahu pozitivní v reakci s protilátkou proti vimentinu.

4.10.4 Diskuze

Fibromatózy se rozdělují na 2 velké skupiny - 1. fibromatózy povrchové, kam se řadí např. palmární či plantární fibromatóza a 2. fibromatózy hluboké (muskuloaponeurotické), které se dále dělí na extraabdominální, abdominální a intraabdominální. Extraabdominální desmoidální fibromatózy mohou být sporadické, multicentrické a familiární. Z hlediska výskytu jsou nejčastější extrabdominální fibromatózy (60%), následují fibromatózy břišní stěny (25%) a fibromatózy intraabdominální (15%) (4,17,19,21). U 10-15% pacientů se syndromem familiární adenomatózní polypózy se nacházejí desmoidální fibromatózy s mutacemi v APC (adenomatous polyposis coli) genu v rámci Gardnerova syndromu (12,14,15,22). Výskyt fibromatóz je nejvyšší ve věkové skupině 20 - 40 let, je lehká převaha výskytu u žen v poměru 2 : 1.

Extraabdominální fibromatózy se nejčastěji vyskytují v oblasti ramene, zad a hrudní stěny (4). Léze mohou pronikat do pleurální dutiny a imitovat primární pleurální nebo plicní nádor (5,7,9). Pro klinické lékaře může být správná diagnostika desmoidální fibromatózy velmi obtížná (10). Skutečně primární pleurální nebo plicní desmoidální fibromatózy jsou extrémně vzácné (2,20). Při vzniku fibromatózy se uplatňují vlivy genetické, endokrinní, roli hrají i fyzikální faktory, jako např. trauma či záření. Desmoidální fibromatózy vznikají i v chirurgických jizvách a v místech předchozího léčebného ozařování (13). Některé studie uvádějí až 28% výskyt desmoidálních fibromátóz v místě předcházejícího traumatu (16). Desmoidální fibromatózy pleury se projevují bolestivostí v hrudníku, dechovými obtížemi, nebo mohou být i asymptomatické (20).

Histologicky jsou nádory tvořeny protáhlými fibrocyty, fibroblasty a myofibroblasty uspořádanými do buněčných svazků. Některé partie tumorů jsou buněčnější, jiné jsou myxoidně změněné, nebo hypocelulární s hojnějším kolagenem. Nádorové buňky reagují pozitivně při imunohistochemickém vyšetření s protilátkami proti vimentinu, SMA, MSA a i desminu, reakce s protilátkami proti cytokeratinům, CD34, S-100 proteinu jsou negativní (2,11,23).

Diferenciálně diagnosticky je třeba na prvním místě vyloučit solitární fibrózní tumor pleury. V maligní variantě může solitární fibrózní tumor metastazovat na rozdíl od nemetastazující desmoidální fibromatózy. Solitární fibrózní tumor nemá po odstranění tendenci recidivovat, zatímco desmoidální fibromatóza ano. Solitární fibrózní tumor souvisí s pleurou většinou stopkou, desmoidální fibromatóza nasedá na pleuru poměrně široce. Imunohistochemicky je solitární fibrózní tumor ve většině případů pozitivní v reakci s protilátkou CD34 a vždy negativní v reakci s SMA, tato reakce je naopak prakticky u všech desmoidálních fibromátóz pozitivní (6,11,18,23). Neurogenní léze např. neurofibromy pomůže odlišit negativní reakce s S-100 proteinem, fibrosarkomy mají většinou odlišnou strukturu růstu "herringbone" vzhledu, jsou celulórnější s většími buněčnými a jadernými atypii a nekrotizací. Mezoteliomy lze většinou odlišit pomocí imunohistochemických reakcí s protilátkami proti cytokeratinům a D2-40. Chronická fibrózní pleuritida má téměř vždy difuzní plošný vzhled a její kolagenní vlákna jsou uspořádána paralelně s povrchem pleury, kromě toho pleuritida nemá infiltruující charakter.

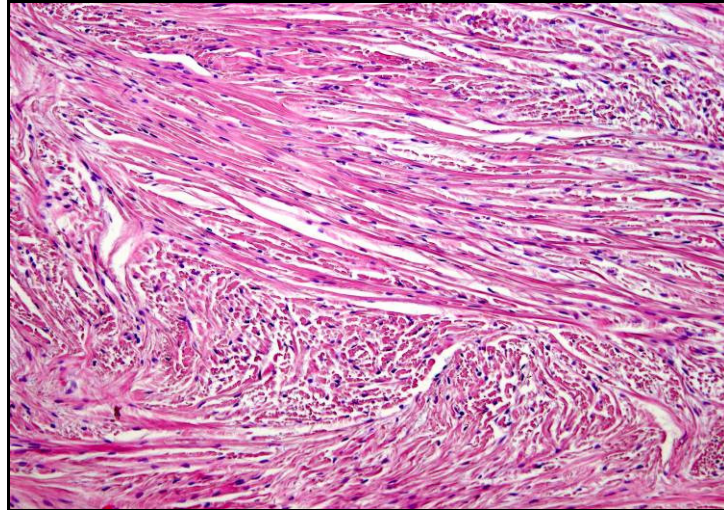
Všechna naše 4 pozorování pleurálních nádorů splňovala kritéria pro benigní desmoidální fibromatózu pleury, u žádného z pacientů nebyly nalezeny další léze, které by svědčily pro event. Gardnerův syndrom.

Léčba desmoidálních fibromátóz je chirurgická. V případech, kdy není jistota, že léze byla kompletně odstraněna, je doporučeno ozáření kvůli poměrně velké tendenci fibromatózy k recidivám (8,17).

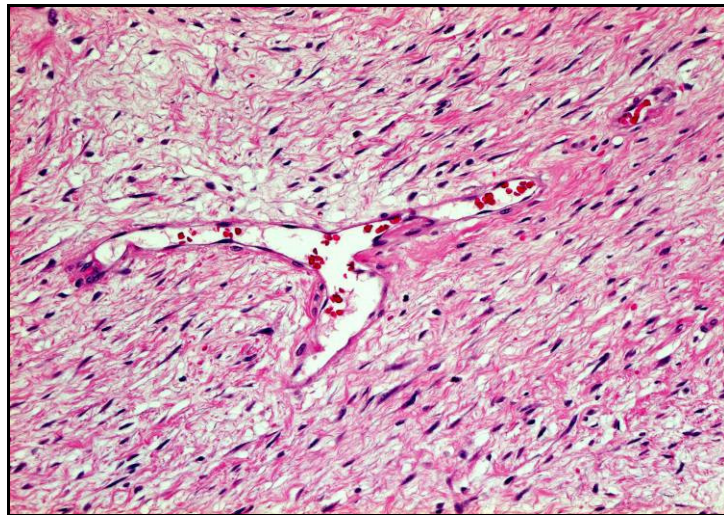
4.10.5. Závěry

- literárně je popsáno několik desítek desmoidálních fibromátóz pleury, ale ne u všech lze s jistotou tvrdit, že nešlo o desmoidální fibromatózy hrudní stěny, které se propagovaly do hrudní dutiny
- čistě pleurální desmoidální fibromatózy jsou extrémně vzácné, v této práci uvádíme naše 4 pozorování
- desmoidální fibromatóza pleury může být součástí Gardnerova syndromu, proto je na místě v případě této diagnózy provést odpovídající vyšetření pacienta
- diferenciativně diagnosticky je na 1. místě třeba odlišit solitární fibrózní nádor pleury, neurofibromy, fibrosarkomy, zejména nízké maligní, mezoteliomy a fibrózní pleuritidu
- nejvhodnější metodou léčby je chirurgické odstranění nádoru. Není-li jisté, že se ho podařilo odstranit v celém rozsahu, doporučuje se následné ozáření vzhledem ke značné schopnosti desmoidální fibromatózy recidivovat.

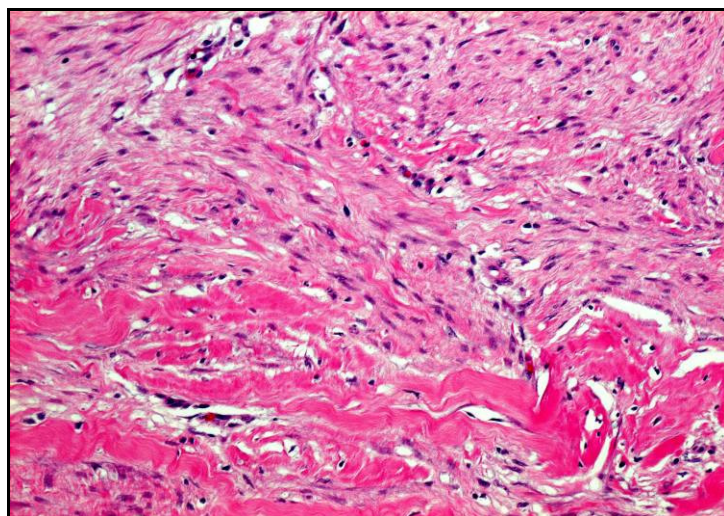
4.10.6 Fotodokumentace



Obr. 1 Protáhlé vřetenité buňky desmoidální fibromatózy tvořící propletené svazky (HE, x60).



Obr. 2 Tenkostěnná céva nádoru v okolí s myxoidním prosáknutím (HE, x100).



Obr. 3 Silná vlákna kolagenu v nádoru až keloidního charakteru (HE, x100).

4.10.7 Seznam použité literatury

238. **Goldblum J, Fletcher JA** : Desmoid-type fibromatosis. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F : Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone, World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press, Lyon, 2002, 83-84
239. **Hammar SP, Henderson DW, Klebe S, Dodson RF**: Neoplasms of the pleura. In: Tomaszewski JT, Jr., Cagle PT, Farver CF, Fraire AE : Dail and Hammar`s pulmonary pathology. Vol. II: Neoplastic lung disease, 3rd ed., Springer Science+Business Media, LLC., 2008, 558-734
240. **Muller J** : Ueber den feinem Bau und die formen den krankhaften Geschwulste. G Reimer, Berlin, 1838
241. **Enzinger FM, Weiss SW** : Soft tissue tumors. 3rd ed., Mosby-Year Book, Inc. 1995, 201-229
242. **Brodsky JT, Gordon MS, Hajdu SI, Burt M** : Desmoid tumors of the chest wall. A locally recurrent problem. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992, 104, 4, 900-903
243. **Wilson RW, Gallateau-Salle F, Moran CA** : Desmoid tumors of the pleura: A clinicopathologic mimic of localized fibrous tumor. Mod Pathol, 1999, 12, 1, 9-14
244. **Takeshima Y, Nakayori F, Nakano T, Shimizu K, Yamashita Y, Toge T, Inai K** : Extra-abdominal desmoid tumor presenting as an intrathoracic tumor: Case report and literature review. Pathol Int, 2001, 51, 824-828
245. **Allen PJ, Shriver CD** : Desmoid tumors of the chest wall. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 1999, 11, 3, 264-269
246. **Kim NA, Chung DH, Lee JI, Jeong SH, Ha SY** : Intrathoracic desmoid tumor mimicking pleural mass: A case report. Tuberc Respir Dis, 2009, 67, 449-453
247. **Privette A, Fenton SJ, Mone MC, Kennedy AM, Nelson EW** : Desmoid tumor: A case of mistaken identity. Breast J, 2005, 11, 1, 60-64
248. **Andino L, Cagle PT, Murer B, Lu L, Popper HH, Galateau-Salle F, Sienko AE, Barrios R, Zander DS** : Pleuropulmonary desmoid tumors. Immunohistochemical comparison with solitary fibrous tumors and assessment of β -catenin and cyclin D1 expression. Arch Pathol Lab Med, 2006, 130, 1503-1509

249. **Schwartz RA, Trovato MJ, Lambert PC** : The desmoid tumor - a locally aggressive neoplasm. *Čes-slov Derm*, 2007, 82, 1, 34-38
250. **Pettit VD, Chamness JT, Ackerman LV** : Fibromatosis and fibrosarcoma following irradiation therapy. *Cancer*, 1954, 7, 149-154
251. **Miyoshi Y, Iwao K, Nawa G, Yoshikawa H, Ochi T, Nakamura Y** : Frequent mutations in the beta-catenin gene in desmoid tumors from patients without familial adenomatous polyposis. *Oncol Res*, 1998, 10, 591-594
252. **Giarola M, Wells D, Mondini P, Pilotti S, Sala P, Azzarelli A, Bertario L, Pierotii MA, Delhanti JD, Radice P** : Mutations of adenomatous polyposis coli (APC) gene are uncommon in sporadic desmoid tumours. *Br J Cancer*, 1998, 78, 582-587
253. **Lopez R, Kemalyan N, Moseley HS, Dennis D, Vetto RM** : Problems in diagnosis and management of desmoid tumors. *Am J Surg*, 1990, 159, 450-453
254. **Reitamo JJ, Scheinin TM, Hayry P** : The desmoid syndrome: new aspects in the cause, pathogenesis, and treatment of the desmoid tumor. *Am J Surg*, 1986, 151, 230-237
255. **Bittenglová R, Mukenšnabl P, Důrová J, Kreuzberg B** : Lokalizovaný fibrózní tumor pleury. *Stud Pneumol Phthiseol*, 1994, 54, 6, 434-441
256. **Kreuzberg B, Koudelová J, Ferda J, Špidlen V, Mukenšnabl P** : Různé lokalizace extraabdominálního desmoidu. *Čes Radiol*, 2002, S11, 56, 83
257. **Vodička J, Špidlen V, Mukenšnabl P** : Méně obvyklé nádorové procesy v pleurální dutině. *Rozhl Chir*, 2003, 82, 2, 88-94
258. **Kreuzberg B, Koudelová J, Ferda J, Třeška V, Špidlen V, Mukenšnabl P** : Diagnostic problems of abdominal desmoid tumors in various locations. *Eur J Radiol*, 2007, 62, 180-185
259. **Michal M, Boudová L, Mukenšnabl P** : Gardner`s syndrome associated fibromas. *Pathol Int*, 2004, 54, 523-526
260. **Granville L, Laga AC, Allen TC, Dishop M, Roggli VL, Churg A, Zander DS, Cagle PT** : Review and update of uncommon primary pleural tumors. A practical approach to diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*, 2005, 129, 1428-1443

5. Závěry

V práci uvedené a popsané benigní nádorové jednotky mohou přijít v úvahu při diferenciální diagnostice plicních a pleurálních nádorových afekcí. Dílčí závěry jsou vždy uvedeny v jednotlivých kapitolách spisu u příslušné popisované nádorové jednotky.

6. Seznam publikací autora tématicky se vztahujících k patologii plic a pleury

1. Hlad J, **Mukenšnabl P**, Suchý M, Čermák Z, Špelina V, Liška J : Mukoepidermoidní nádor jako méně obvyklá forma bronchiálního adenomu. Čs Pediatr, 1989, 44, 10, 631-632
2. **Mukenšnabl P** : Elektronmikroskopické nálezy u některých typů plicních karcinomů. Plzeň Lék Sborn, 1989, 58, 41-50
3. Bittenglová R, **Mukenšnabl P**, Důrová J, Kreuzberg B : Lokalizovaný fibrózní tumor pleury. Stud Pneumol Phthiseol, 1994, 6, 54, 434-441
4. Čertíková G, Důrová J, Novák K, **Mukenšnabl P** : Neobvyklý případ postižení hrudní stěny fibrózní dysplazií. Stud Pneumol Phthiseol, 1996, 1, 56, 22-24
5. Eliasová B, Pešek M, **Mukenšnabl P** : Zhoubný nádor mezihrudí nejasného původu. Stud Pneumol Phthiseol, 1997, 5, 57, 221-224
6. Pešek M, Eliasová B, Brůha F, Novák K, **Mukenšnabl P** : Následky aspirace tablety síranu železa. Stud Pneumol Phthiseol, 1998, 1, 58, 34-36
7. Pešek M, Brůha F, Novák K, **Mukenšnabl P** : Indukční předoperační chemoterapie plicní rakoviny. Prakt Lék, 1998, 5, 78, 253-255
8. Hájek M, Novák K, **Mukenšnabl P**, Brůha F, Pešek M : Vzácny případ mukopidermoidního nádoru bronchu. Rozhl Chir, 1998, 8, 777, 339-342
9. Pešek M, Brůha F, Čertíková G, Důrová J, Eliasová B, Fínek J, **Mukenšnabl P**, Novák K : Kombinovaná léčba bronchogenního karcinomu v letech 1990-1998. Zkušenosti s cytostatiky III. generace. Plzeň Lék Sborn, 1999, Suppl. 73, 5-51

10. Tauchman A, Pešek M, Novák K, **Mukenšnabl P**, Chudáček Z : Maligní pleurální mezoteliom-přežití dříve a nyní. Stud Pneumol Phthiseol, 2000, 60, 4, 174-176
11. Varvařovská J, Slípka J, Kůsová J, **Mukenšnabl P** , Stožický F, Honomichl P : Papilom hrtanu, Čes-slov Pediat, 2000, 55, 7, 460-462
12. Dubová V, Pešek M, **Mukenšnabl P** : Koincidence TBC a plicní rakoviny, Stud Pneumol Phthiseol, 2000, 60, 1, 29-32
13. Kreuzberg B, Ferda J, **Mukenšnabl P** : Kazuistiky. Čes Radiol, 2000, 54, Suppl. 1, 152-155
14. **Mukenšnabl P** : Nová WHO klasifikace nádorů plic a pleury. Respirace, 2000, 6, Suppl. 2, 12
15. Čertíková G, Pechman V, Pešek M, Matějovič M, Marková A, **Mukenšnabl P** : Epidemiologie a klinický obraz tuberkulózy v letech 1995-1998 na Klinice tuberkulózy a respiračních nemocí Fakultní nemocnice Plzeň. Stud Pneumol Phthiseol, 2001, 61, 3, 115-119
16. Homolka J, Tománková J, Polák J, Haškovcová I, Povýšil C, Pechman V, Pešek M, **Mukenšnabl P**, Chudáček Z : Lymfangioleiomyomatóza - pozorování 4 nemocných. Stud Pneumol Phthiseol, 2001, 61, 1, 27-32
17. Šilhánková K, Pešek M, Špidlen V., **Mukenšnabl P** : Survival of patients resected for lung cancer in period 1986-1997, sensitivity of staging, prognostic factors, impact of adjuvant chemotherapy and radiotherapy on survival. Lung Cancer Current Topics, Bologna: Monduzzi Editore S.p.A, 2001, 259-266
18. **Mukenšnabl P**, Michal M, Dvořáčková J : Multiple glomangioma of the lung. Virchows Arch, 2001, 439, 353

19. **Mukenšnabl P** : Neobvyklý plicní hamartom. Biomedical Papers, 2001, 145, 1, 41
20. Bittenglová R, Pešek M, **Mukenšnabl P**, Chudáček Z, Homolka J, Povýšil C : Granulomatóza z Langerhansových buněk. Stud Pneumol Phthiseol, 2002, 5, 196-202
21. Michal M, **Mukenšnabl P** : Epithelial plasma cell granuloma-like tumors of the lungs. A hitherto unrecognized tumor. Pathol Res Pract, 2002, 198, 311-316
22. Pešek M, Fínek J, **Mukenšnabl P** : Management diagnostiky a terapie bronchogenního karcinomu - I. díl. Interní Medicína, 2002, 3, 108-112
23. Pešek M, Fínek J, **Mukenšnabl P** : Management diagnostiky a terapie bronchogenního karcinomu - II. díl. Interní Medicína, 2002, 4, 27-30
24. **Mukenšnabl P**, Hadravská Š : Unusual pulmonary chondroid hamartoma. Histopathology, 2002, 41, Suppl. 1, 10
25. Kreuzberg B, Koudelová J, Ferda J, Špidlen V, **Mukenšnabl P** : Různé lokalizace extraabdominálního desmoidu. Čes Radiol, 2002, S1, 56, 83
26. Vodička J, Špidlen V, **Mukenšnabl P**, Michal M : Méně obvyklé nádorové procesy v pleurální dutině. Rozhl Chir, 2003, 82, 2, 88-94
27. Plicková K, Špidlen V, Pešek M, **Mukenšnabl P** : Analýza přežití pacientů operovaných pro bronchogenní karcinom v letech 1986-1997. Rozhl Chir, 2003, 82, 6, 293-296
28. Pešek M, Homolka J, Bittenglová R, Svobodová L, **Mukenšnabl P**, Chudáček Z : Idiopatická intersticiální pneumonie a karcinom plic. Zkušenosti ze dvou českých pneumologických klinik. Stud Pneumol Phthiseol, 2003, 63, 1, 8-14

29. Vodička J, Špidlen V, Tauchman A, Chudáček Z, Ferda J, **Mukenšnabl P** :
Intralobäre Lungensequestration. Zentralbl Chir, 2003, 128, 977-980
30. **Mukenšnabl P**, Havel D, Špidlen V, Bittenglová R, Chudáček Z, Pešek M :
A case of neuroblastoma in subpleural localisation in a 56-year-old man.
Vichows Arch, 2003, 443, 3, 337
31. Klečka J, Vodička J, Špidlen V, Šimánek V, Křížan J, Pešek M,
Mukenšnabl P: Kongenitální brániční hernie - ojedinělá manifestace
Morgagniho hernie v dospělosti. Stud Pneumol Phthiseol, 2004, 64, 1, 24-27
32. Pešek M, Špidlen V, **Mukenšnabl P** : Induction chemotherapy before lung
cancer resection: Experiences and perspectives. Lung Cancer, 2004, 3, 695
33. **Mukenšnabl P**, Pešek M, Minárik M, Špidlen V, Hadravská Š, Chudáček Z
: Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung and
bronchioloalveolar carcinoma in a young woman. Virchows Arch, 2005,
447, 2, 309-310
34. Pužman P, Teřl M, **Mukenšnabl P** : Miniinvazivní videothoroskopie
v diagnostice a léčbě pohrudničních výpotků. Vnitř Lék, 2006, 52, 4, 321-
327
35. Šimánek V, Třeška V, **Mukenšnabl P**, Fikrle A, Klečka J, Skalický T,
Sutnar A, Špidlen V, Vodička J, Šafránek J : Metastáza sterna jako první
projev hepatocelulárního karcinomu. Kazuistiky v alergologii, pneumologii
a ORL, 2006, 3, 2/3, 24-27
36. Kreuzberg B, Koudelová J, Ferda J, Třeška V, Špidlen V, **Mukenšnabl P** :
Diagnostic problems of abdominal desmoid tumors in various locations. Eur
J Radiol, 2007, 62, 180-185

37. Vodička J, Špidlen V, Ferda J, **Mukenšnabl P**, Šafránek J, Šimánek V :
Elektivní videotorakoskopie jako prevence vzniku primárního spontánního
pneumothoraxu - ano či ne ? *Rozhl Chir*, 2008, 87,5, 228-232
38. Kunová M, Barcal J, Cendelín J, Hes O, Korelusová I, Kostrouch T,
Mand'áková P, Markvartová V, **Mukenšnabl P**, Tonar Z, Topolčan O,
Vožeh F, Vrzalová J, Žalud V : Ovlivňuje prostředí pilotní kabiny neuro-
behaviorální, endokrino-imunitní a orgánové charakteristiky mutantních
myši Lurcher ? *Plzeň Lék Sborn*, 2008, 74, 23-25
39. Minárik M, Benešová L, Belšánová B, **Mukenšnabl P**, Brůha F, Pešek M :
Vliv mutací genů EGFR a KRAS na prognózu přežití u pacientů
s nemalobuněčným karcinomem plic, léčených inhibitory tyrosin-kináz
(srovnání výsledků léčby gefitinibem a erlotinibem). *Stud Pneumol
Phthiseol*, 2009, 69, 3, 96-104
40. Pešek M, Benešová L, Belšánová B, **Mukenšnabl P**, Brůha F, Minárik M :
Dominance of EGFR and insignificant KRAS mutations in prediction of
tyrosin-kinase therapy for NSCLC patients stratified by tumor subtype and
smoking status. *Anticancer Res*, 2009, 29, 2767-2774
41. Vodička J, Špidlen V, Kravec M, Ferda J, **Mukenšnabl P** : Synchronní
oboustranný spontánní pneumothorax - chybný a správný léčebný postup.
Čas Lék čes, 2009, 148, 7, 323-325
42. Krákorová G, Holubec L, Jr., **Mukenšnabl P**, Chudáček Z, Pešek M,
Topolčan O : Chromogranin A and 5-hydroxyindole-3-acetic acid in
neuroendocrine lung tumor patients - the role in the clinical practice.
Anticancer Res, v tisku
43. Šafránek J, Špidlen V, Klečka J, Vodička J, **Mukenšnabl P**, Šafránková Z :
Chirurgická léčba plicní aspergilózy, vybrané případy. *Stud Pneumol
Phthiseol*, v tisku

Vědecké monografie

1. Vodička J, Altmann P, Ferda J, Honomichl P, **Mukenšnabl P**, Štengl M, Teřl
M: Spontánní pneumothorax. Praha, Maxdorf, 2007, 264 s., ISBN 978-80-7345-126-4
2. Helbich P, Pešek M, Brůha F, **Mukenšnabl P**, Teřl M, Kolek V, Skřičková J, Kolaříková R, Homolka J, Minárik M, Korabečná M, Trojanec R, Hajdúch M, Lošťáková V: Atlas pneumologické cytologie. Plzeň, Euroverlag, Ed. Havel D., 2008, ISBN 978-80-7177-007-7

Kapitoly v monografiích

1. Povýřil C, Helbich P, **Mukenšnabl P**: Biopstická diagnostika bronchogenního karcinomu. In: Pešek M, a kol.: Bronchogenní karcinom. Galén, 2002, tisk GLOS Semily, 17-24, ISBN 80-7262-115-7
2. **Mukenšnabl P**, Hadravská Š : Nádorové multiplicity při bronchogenních karcinomech. In: Pešek M, a kol.: Bronchogenní karcinom. Galén, 2002, tisk GLOS Semily, 186-189, ISBN 80-7262-115-7

7. Seznam přednášek autora tématicky se vztahujících k patologii plic a pleury

1. **Mukenšnabl P.:** K otázce prognózy u operovaných nemocných s karcinomem plic. III. pracovní den mladých lékařů Plzeň - Gera, 31.5.1983, Plzeň
2. **Mukenšnabl P.:** Statistický rozbor a morfologická klasifikace rakoviny plic v Šiklově ústavu v letech 1950 - 1983. Přednáškový večer Šiklova patologicko anatomického ústavu FN a LF Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 23.5.1984, Plzeň
3. **Mukenšnabl P.:** Karcinomy plic v Šiklově patologicko-anatomickém ústavu Plzeň za léta 1950 - 1983. Celokrajský onkologický den, 22.6.1984, Plzeň
4. Hlad J., Liška J., Černý J., Čermák Z., Šimeček C., Novotný V., Špelina V., **Mukenšnabl P.:** Mukoepidermoidní nádor bronchu jako méně obvyklá forma bronchiálního adenomu. Přednáškový večer Dětské kliniky FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 23.4.1986, Plzeň
5. Důra J., **Mukenšnabl P.:** Maligní mezoteliom pleury. Přednáškový večer Šiklova patologicko-anatomického ústavu FN a LF Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 7.5.1986, Plzeň
6. Důra J., **Mukenšnabl P.:** Maligní pleurální mezoteliom. XIV. vědecký sjezd českých patologů, 5.- 6.6.1986, Plzeň
7. **Mukenšnabl P.:** Elektronmikroskopické nálezy u některých typů plicních karcinomů. Přednáškový večer Šiklova patologicko-anatomického ústavu FN a LF Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 20.5.1987, Plzeň

8. **Mukenšnabl P.:** Nádorové multiplicity při plicních karcinomech. Přednáškový večer Šiklova patologicko-anatomického ústavu FN a LF Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 4.5.1988, Plzeň
9. **Mukenšnabl P.:** Plicní karcinomy při maligních nádorových multiplicitách
v pitevním materiálu Šiklova patologicko-anatomického ústavu v Plzni. XL.celoštátní zjazd československých patológov, 22. - 24.11.1989, Nové Zámky, Slovensko
10. **Mukenšnabl P.,** Michal M.: Pseudomaligní rysy plasmocelulárního granulomu plic. XLII. celostátní vědecký sjezd československých patológů s mezinárodní účastí, 11. – 13.9.1991, Olomouc
11. Bittenglová R., Důrová J., **Mukenšnabl P.:** Pleurální fibrom. Přednáškový večer Kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 29.9.1993, Plzeň
12. Vyskočil V., Vyskočilová J., **Mukenšnabl P.:** Morbus Paget v koincidenci se sarkoidózou plic. Přednáškový večer Ortopedické kliniky FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 9.3.1994, Plzeň
13. Hassan A., **Mukenšnabl P.,** Pešek M.: Alveolární proteinóza - kasuistika. Přednáškový večer Kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 21.9.1994, Plzeň
14. **Mukenšnabl P.:** Solitární fibrózní tumory pleury. Klinicko-patologický seminář Šiklova patologicko-anatomického ústavu a Bioptické laboratoře v Plzni, 12. - 14.4.1995, Kubova Huť

15. **Mukenšnabl P.:** Morfologické spektrum solitárního fibrózního tumoru pleury. Přednáškový večer Šiklova patologicko-anatomického ústavu FN a LF Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 11.5.1994, Plzeň
16. **Hassan A., Mukenšnabl P., Pešek M., Kreuzberg B.:** Alveolární proteinóza. VI. deň mladých pneumológov a ftizeológov, 16.3.1995, Bratislava, Slovensko
17. **Bursová J., Mukenšnabl P., Pešek M., Kreuzberg B.:** Perforující teratomy mediastina. Přednáškový večer Kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 3.5.1995, Plzeň
18. **Čertíková G., Důrová J., Špidlen V., Mukenšnabl P.:** Neobvyklý případ postižení hrudní stěny. Přednáškový večer Kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 3.5.1995, Plzeň
19. **Mukenšnabl P., Michal M.:** Deciduoidní mesoteliom. Přednáškový večer Šiklova patologicko-anatomického ústavu FN a LF Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 15.5.1996, Plzeň
20. **Eliasová B., Pešek M., Brůha F., Mukenšnabl P.:** Neobvyklá plicní komplikace léčení chudokrevnosti. Vědecko-vzdělávací schůze České pneumologické a ftizeologické společnosti, 6.12.1996, Praha
21. **Hassan A., Houdek J., Mukenšnabl P.:** Systémové onemocnění nebo generalizace nádoru ? Vědecko-vzdělávací schůze České pneumologické a ftizeologické společnosti, 6.12.1996, Praha
22. **Mukenšnabl P., Bittenglová R.:** Mukoepidermoidní nádor bronchu. Přednáškový večer Šiklova patologicko-anatomického ústavu FN a LF Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 7.5.1997, Plzeň

23. Eliasová B., Pešek M., Brůha F., Novák K., **Mukenšnabl P.**: Aspirace tablety síranu železa - život ohrožující událost. Přednáškový večer Kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 22.10.1997, Plzeň
24. Pešek M., Brůha F., Novák K., **Mukenšnabl P.**: Indukční předoperační chemoterapie plicní rakoviny. IX. Český a slovenský pneumoftizeologický kongres s mezinárodní účastí, 18.- 22.6.1998, Plzeň
- 25. Tauchman A., Švábková A., Mukenšnabl P.: Maligní mezoteliom - chemoterapie a délka života. Přednáškový večer Kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 2.12.1998, Plzeň**
26. Tauchman A., Pešek M., Novák K., **Mukenšnabl P.**: Malignant pleural mesothelioma - former and present survival. Congress "Malignant pleural mesothelioma" , March 18-19, 1999, Lignano Sabbiadoro, Italy
27. Bittenglová R., Pužman P., **Mukenšnabl P.**: Histiocytóza X. VIII. deň mladých pneumológov a ftizeológov, 23.- 25.4.1999, Bratislava, Slovensko
28. Dubová V., Pešek M., **Mukenšnabl P.**: Koincidence tuberkulózy a plicní rakoviny. VIII. deň mladých pneumológov a ftizeológov, 23.- 25.4.1999, Bratislava, Slovensko
29. Tauchman A., Pešek M., Novák K., **Mukenšnabl P.**: Maligní pleurální mezoteliom - přežití dříve a nyní. VIII. deň mladých pneumológov a ftizeológov, 23.- 25.4.1999, Bratislava, Slovensko
30. **Mukenšnabl P.**, Pechman V., Chudáček Z., Vodička J.: Lymfagioliomyomatóza plic. Přednáškový večer Šiklova patologicko-anatomického ústavu FN a LF Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 5.5.1999, Plzeň

31. Dubová V., Pešek M., **Mukenšnabl P.**: Koincidence tuberkulózy a plicní rakoviny. Mezioblastní pneumologické dny, 27.- 29.5.1999, Srní
32. Pechman V., **Mukenšnabl P.**, Chudáček Z.: Lymfangioleiomyomatóza. Mezioblastní pneumologické dny, 27.- 29.5.1999, Srní
33. **Mukenšnabl P.**, Pechman V., Chudáček Z., Vodička J.: Lymfangioleiomyomatóza plic. VII. sjezd českých a slovenských patologů, 29.9.- 1.10.1999, České Budějovice
34. **Mukenšnabl P.**: Nádory plic z pohledu patologa. VI. Jihočeské onkologické dny, 14.- 17.10.1999, Český Krumlov
35. **Mukenšnabl P.**, Hadravská Š.: Nádorové multiplicity při tumorech plic. VI. Jihočeské onkologické dny, 14.- 17.10.1999, Český Krumlov
36. Dubová V., Pešek M., **Mukenšnabl P.**: Koincidence tuberkulózy a plicní rakoviny. Česká a slovenská studentská vědecká konference, 5.11.1999, Brno
37. Bittenglová R., Dubová V., **Mukenšnabl P.**: Neobvyklá pozorování pacientů se syndromem Churg-Straussové. Přednáškový večer Kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 1.12.1999, Plzeň
38. **Mukenšnabl P.**: **Nová WHO klasifikace nádorů plic a pleury. X. Jubilejní moravskoslezské dny s mezinárodní účastí, 8.- 9.9.2000, Olomouc**
39. **Novák K., Pešek M., Tauchman A., Mukenšnabl P., Bürger J.**: **Jak radikálně operovat po indukční chemoterapii bronchogenního karcinomu ? XVIII. Petřivaldského-Rapantův den, říjen 2000, Olomouc**

40. Fakan F., **Mukenšnabl P.**, Pešek M., Boudová L.: MALT lymfom plíce - kazuistika. VIII. Slovensko-česká vedecká konferencia patológov s medzinárodnou účasťou, 18.- 21.10.2000, Podbanské, Slovensko
41. **Mukenšnabl P., Michal M.: Glomangiom plíce imitující metastatický proces. VIII. Slovensko-česká vedecká konferencia patológov s medzinárodnou účasťou, 18.- 21.10.2000, Podbanské, Slovensko**
42. Michal M., **Mukenšnabl P.:** Plasmocytárnímu granulomu podobný benigní epiteliální tumor plic. VIII. Slovensko-česká vedecká konferencia patológov s medzinárodnou účasťou, 18.- 21.10.2000, Podbanské, Slovensko
43. Bittenglová R., Tauchman A., **Mukenšnabl P.:** Morfologická verifikace intersticiálních plicních procesů a vývoj onemocnění v závislosti na délce léčby Přednáškový večer Kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 29.11.2000, Plzeň
44. Šilhánková K., Špidlen V., **Mukenšnabl P.:** Přežití pacientů operovaných pro karcinom plic. Přednáškový večer Kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 29.11.2000, Plzeň
45. **Holá V., Mukenšnabl P., Chudáček Z., Špidlen V.: Maligní fibrózní histiocytom - kazuistika. Přednáškový večer Kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 29.11.2000, Plzeň**
46. Kreuzberg B., Ferda J., **Mukenšnabl P.:** 6 kasuistik. XXXII. český radiologický kongres, Film reading session, 9.- 11.11.2000, Mariánské Lázně
47. Brůha F., Pešek M., **Mukenšnabl P.:** Místo lokální terapie v léčbě bronchiálního karcinoidu. VIII. Tománkovy dny bronchologů, 27.- 30.ledna 2001, Karlova Studánka

48. Holá V., **Mukenšnabl P.**, Špidlen V.: Bronchioloalveolární karcinom - zkušenosti s diagnostikou a léčbou. IX. den mladých pneumologů, 5.4.2001, Praha
49. Bittenglová R., Pešek M., **Mukenšnabl P.**, Chudáček Z.: Symptomy a příčiny ruptur mediastinálních teratomů. IX. den mladých pneumologů, 5.4.2001, Praha
50. Tauchman A., **Mukenšnabl P.**, Vodička J., Chudáček Z.: Extraabdominální fibromatóza. IX. den mladých pneumologů, 5.4.2001, Praha
51. Šilhánková K., Pešek M., **Mukenšnabl P.**, Špidlen V.: Přežití pacientů operovaných pro bronchogenní karcinom v letech 1986-1998. IX. den mladých pneumologů, 5.4.2001, Praha
52. **Mukenšnabl P.**, Vodička J., Michal M., Tauchman A.: **Desmoidální fibromatóza hrudní stěny. XXVIII. Sjezd společnosti patologů, 9.6.2001, Benešov**
53. **Mukenšnabl P.**, Jirásek A.: Morfologická diagnostika Jakobovy-Creutzfeldtovy nemoci. XXVIII. sjezd společnosti patologů, 9.6.2001, Benešov
54. **Mukenšnabl P.**, Vodička J., Michal M., Špidlen V., Tauchman A.: Desmoid hrudní stěny. Přednáškový večer Šiklova patologicko-anatomického ústavu FN a LF Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 13.6.2001, Plzeň
55. **Mukenšnabl P.**, Michal M., Dvořáčková J.: Multiple glomangioma of the lung. 18th European congress of pathology, 8.- 13.9.2001, Berlin, Germany

56. **Mukenšnabl P.**: Neobvyklý hamartom plíce. VIII. sjezd českých a slovenských patologů s mezinárodní účastí, 25.- 27.9.2001, Hradec nad Moravicí
57. Šilhánková K., Pešek M., Špidlen V., Novák K., Šebor J., **Mukenšnabl P.**: Analýza přežití pacientů operovaných pro bronchogenní karcinom v letech 1986 - 1997. IX. západočeský pneumoonkologický den, 26.10.2001, Plzeň
58. Havel D., Bittenglová R., Pešek M., **Mukenšnabl P.**, Chudáček Z., Záhlava J.: Neuroblastom v dospělosti. Přednáškový večer Kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 5.12.2001, Plzeň
59. Pešek M., Homolka J., Bittenglová R., Svobodová L., **Mukenšnabl P.**, Chudáček Z.: Kryptogenní fibrotizující alveolitida - koincidence s bronchogenním karcinomem. Přednáškový večer Kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 5.12.2001, Plzeň
60. Ferda J., Kos S., Skála V., Ferdová E., **Mukenšnabl P.**: Tuberculosis pulmonum. Aktuální diagnóza na přelomu tisíciletí. Plzeňský lednový den RDG kliniky FN Lochoťín, 24.1.2002, Plzeň
61. **Mukenšnabl P.**, Hadravská Š., Brůha F., Tauchman A., Bittenglová R., Pešek M., Eliasová B., Holá V., Vodička J., Špidlen V., Ferda J.: Méně obvyklé tumorózní procesy plic, pleury a mediastina. Setkání pneumologů Plzeňského, Karlovarského, Ústeckého, Libereckého a Jihočeského kraje, 9. - 11.5.2002, Srní
62. **Mukenšnabl P.**, Vodička J., Pešek M.: Plicní chondroidní hamartom s tumorlet tumorem. Přednáškový večer Šiklova patologicko-anatomického ústavu FN a LF Plzeň (Večer ČLS JEP- Spolku lékařů v Plzni), 29.5.2002, Plzeň

63. Chudáček Z., Brůha F., **Mukenšnabl P.**: Úloha odběrů Core jehlou u plicních onemocnění. XI. Kongres České a Slovenské pneumologické a ftizeologické společnosti, 20.- 23.6.2002, Olomouc
64. **Mukenšnabl P.**, Kinkor Z., Michal M., Hadravská Š., Fakan F., Vodička J.: Světlobuněčný nádor plic. IX. zjazd slovenských a českých patologův, 12.- 14.9.2002, Martin, Slovensko
65. **Mukenšnabl P.**, Hadravská Š.: Unusual pulmonary chondroid hamartoma. XXIV. International Congress of The International Academy of Pathology, October 5 - 10,2002, Amsterdam, The Netherlands
66. Kreuzberg B., Koudelová J., Ferda J., Špidlen V., **Mukenšnabl P.**: Různé lokalizace abdominálního desmoidu. Přednáškový večer Radiodiagnostické kliniky FN Lochotín (Večer ČLS JEP- Spolku lékařů v Plzni), 27.11.2002, Plzeň
67. Plicková K., Chudáček Z., Špidlen V., **Mukenšnabl P.**, Pešek M.: Koincidence méně obvyklého plicního tumoru a idiopatické intersticiální pneumonie aneb "Zrádná pneumonie středního laloku". Vědeckovzdělávací schůze ČPFS, Kazuistická sdělení, 6.12.2002, Praha
68. Tauchmann A., Vodička J., Chudáček Z., **Mukenšnabl P.**: Intralobární plicní sekvestrace. Vědeckovzdělávací schůze ČPFS, Kazuistická sdělení, 6.12.2002, Praha
69. Havel D., Bittenglová R., **Mukenšnabl P.**, Pešek M.: Neobvyklý subpleurálně lokalizovaný tumor u muže středního věku. Vědeckovzdělávací schůze ČPFS, Kazuistická sdělení, 6.12.2002, Praha
70. Blažková P., Brůha F., Klečka J., **Mukenšnabl P.**: Neobvyklá diagnóza u pacienta s anamnézou práce v uranových dolech. Vědeckovzdělávací schůze ČPFS, Kazuistická sdělení, 6.12.2002, Praha
71. Holá V., Pešek M., **Mukenšnabl P.**, Koza V., Chudáček Z.: Koincidence dvou vzácných tumorů - plicního karcinoidu a extraoseálního

plasmocytomu. Vědeckovzdělávací schůze ČPFSS, Kazuistická sdělení,
6.12.2002, Praha

72. Brůha F., Pešek M., **Mukenšnabl P.**: Místo lokální terapie v léčbě bronchiálního karcinoidu. Přednáškový večer Kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 11.12.2002, Plzeň
73. Mírka H., Ferda J., Vokurka S., Karas M., Jindra P., **Mukenšnabl P.**: Plicní aspergilóza u nemocných s poruchou imunity. Plzeňský lednový den RDG kliniky FN Plzeň Lochotín, 23.1.2003, Plzeň
74. Blažková P., Brůha F., Klečka J., **Mukenšnabl P.**: Neobvyklá diagnóza u pacienta s anamnézou práce v uranových dolech. X. Deň mladých pneumológov a ftizeológov, 4.4.2003, Bratislava, Slovensko
75. **Mukenšnabl P.**, Havel D., Špidlen V., Bittenglová R., Chudáček Z., Pešek M.: A case of neuroblastoma in subpleural localisation in a 56-year-old man. 19th European Congress of Pathology, September 6 - 11, 2003, Ljubljana, Slovenija
76. Vodička J., Špidlen V., Tauchmann A., Ferda J., **Mukenšnabl P.**: Intralobární plicní sekvestrace. IX. Tománkovy dny, 11.- 12.9.2003, Zlín
77. Pešek M., Brůha F., Špidlen V., Chudáček Z., **Mukenšnabl P.**: Komplexní terapie aspergilomu plic. IX. Tománkovy dny, 11.- 12.9.2003, Zlín
78. **Mukenšnabl P.**: Neuroendokrinní nádory plic - poznámky ke klasifikaci. XI. sjezd českých a slovenských patologů, 24.- 26.9.2003, Hradec Králové
79. **Mukenšnabl P.**, Šubrtová L., Fajfrlík K., Klečka J., Pešek M.: Plicní forma echinokokósy. XI. sjezd českých a slovenských patologů, 24.- 26.9.2003, Hradec Králové

80. **Mukenšnabl P.** : Klasifikace neuroendokrinních proliferací a nádorů plic. XII. Moravskoslezské dny, 24.- 25.10.2003, Ostrava
81. Mírka H., Ferda J., Vokurka S., Karas M., Jindra P., **Mukenšnabl P.**: Plicní aspergilóza u nemocných s poruchou imunity. Přednáškový večer Radiodiagnostické kliniky FN Plzeň Lochotín (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 19.11.2003, Plzeň
82. Pešek M., Špidlen V., Vodička J., **Mukenšnabl P.**: Indukční chemoterapie před resekci karcinomu plic - zkušenosti a perspektivy. XI. Západočeský pneumoonkologický den, 21.11.2003, Plzeň
83. Vodička J., Špidlen V., Ferda J., Tauchman A., **Mukenšnabl P.**, Chudáček Z.: Intralobární plicní sekvestrace. Přednáškový večer Kliniky tuberkulózy a nemocí respiračních FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 26.11.2003, Plzeň
84. Brůha F., Pešek M., **Mukenšnabl P.**, Klečka J., Fajfrlík K., Chudáček Z.: Parazitární plicní cysta - kazuistika. Přednáškový večer Kliniky tuberkulózy a nemocí respiračních FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 26.11.2003, Plzeň
85. Břachová K., Bittenglová R., Pešek M., Vodička J., Haas M., **Mukenšnabl P.**: Dvojí infekce v atypické bronchiektazii ? Vědeckovzdělávací schůze ČPFS, Kazuistická sdělení, 19.12.2003, Praha
86. Brůha F., Pešek M., **Mukenšnabl P.**, Klečka J., Fajfrlík K., Chudáček Z.: Parazitární plicní cysta. Vědeckovzdělávací schůze ČPFS, Kazuistická sdělení, 19.12.2003, Praha
87. **Mukenšnabl P.**, Brůha F., Vodička J., Chudáček Z. : Nádorové bronchiální obstrukce. Postgraduální lékařské dny-Plzeň 2004, 12.- 13.2.2004, Plzeň

88. **Mukenšnabl P.**, Tauchman A., Ferda J., Špidlen V., Mírka H., Pešek M.
: Méně obvyklá postižení plicního parenchymu vedoucí k respirační
insuficienci. Postgraduální lékařské dny-Plzeň 2004, 12.- 13.2.2004,
Plzeň
89. **Mukenšnabl P.**, Bittenglová R., Vodička J., Ferda J., Pešek M.: Soudobý
pohled na idiopatické intersticiální pneumonie. Postgraduální lékařské
dny-Plzeň 2004, 12.- 13.2.2004, Plzeň
90. **Mukenšnabl P.**, Vodička J., Tauchman A., Ferda J., Chudáček Z.: Plicní
sekvestrace ? Přednáškový večer Šiklova patologicko-anatomického
ústavu FN a LF Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni),
21.4.2004, Plzeň
91. Mírka H., Ferda J., Vokurka S., Jindra P., Karas M., **Mukenšnabl P.**,
Kroužek A. : Význam HRCT v diagnostice invazivní plicní
aspergilózy. XVIII. Olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí,
2. - 5.6.2004, Olomouc
92. Vodička J., Špidlen V., Ferda J., Hassan A., **Mukenšnabl P.**, Pafko P.:
Nádorové procesy pohrudniční dutiny - zkušenosti s diagnostikou a
léčbou. XII. Kongres Slovenskej a Českej pneumologickej a
ftizeologickej spoločnosti, 17.- 20.júna 2004, Nitra, Slovensko
93. Pešek M., Špidlen V., Teřl M., **Mukenšnabl P.**: Irinotecan s cisplatinou
v léčbě malobuněčného karcinomu plic. XII. Kongres Slovenskej a
Českej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti, 17. - 20.júna 2004,
Nitra, Slovensko
94. Pešek M., Špidlen V., Teřl M., **Mukenšnabl P.**: Indukční chemoterapie
před operací pro bronchogenní karcinom. Zkušenosti a perspektivy. XII.
Kongres Slovenskej a Českej pneumologickej a ftizeologickej
spoločnosti, 17.- 20.júna 2004, Nitra, Slovensko

95. Havel D., Helbich P., Pešek M., **Mukenšnabl P.**, Brůha F.: Představení multimediálního atlasu pneumologické cytologie. XII. Kongres Slovenskej a Českej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti, 17.-20.júna 2004, Nitra, Slovensko
96. **Mukenšnabl P.**, Vodička J., Špidlen V., Ferda J., Mírka H.: Plicní sekvestrace. XII.Vedecká konferencia slovenských a českých patológov s medzinárodnou účasťou, 8. - 10.9.2004, Bratislava, Slovensko
97. Šafránek J., Vodička J., Špidlen V., Bittenglová R., **Mukenšnabl P.**: Thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. Annual Congress of the European Respiratory Society, September 4 - 8, 2004, Glasgow, Scotland
98. **Mukenšnabl P.**, Vodička J., Pešek M., Chudáček Z.: Kongenitální cystická adenomatoidní malformace plic a bronchioloalveolární karcinom u mladé ženy. XIII. Moravskoslezské dny, 22.- 23.10.2004, Brno
99. Pešek M., Minárik M., Benešová L., **Mukenšnabl P.**, Brůha F.: Predikce odpovědi na léčbu gefitinibem u nemalobuněčného karcinomu plic podle vyšetření genových mutací tyrozinkinázového receptoru. XII. Západočeský pneumoonkologický den, 19.11.2004, Plzeň
100. Bittenglová R., Pešek M., Špidlen V., Chudáček Z., **Mukenšnabl P.**: Raritní pozorování cystické plicní malformace u mladé ženy. Vědeckovzdělávací schůze ČPFŠ, Kazuistická sdělení, 10.12.2004, Praha
101. **Mukenšnabl P.**: Někteří úskalí bioptické diagnostiky plicních karcinomů pohledu patologa. Postgraduální lékařské dny - Plzeň 2005, 17. - 18.2.2005, Plzeň

102. Pešek M., Minárik M., Benešová L., Brůha F., **Mukenšnabl P.**: Význam mutací genu pro receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) pro předpověď účinnosti léčby nemalobuněčného karcinomu plic gefitinibem. Postgraduální lékařské dny - Plzeň 2005, 17.- 18.2.2005, Plzeň
103. **Mukenšnabl P.**, Popper H., Vodička J., Pešek M., Minárik M., Chudáček Z.: Mucinózní bronchioloalveolární karcinom u kongenitální cystické adenomatoidní malformace plic. Přednáškový večer Šiklova patologicko-anatomického ústavu FN a LF UK Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 27.4.2005, Plzeň
104. Benešová L., Minárik M., Pešek M., Jelínková M., Brůha F., **Mukenšnabl P.**: Investigation of molecular-genetic predictors in selection of personalized therapy for non-small cell lung cancer. European Society of Human Genetics Conference 2005, May 6-10, 2005, Prague, Czech Republic
105. Pešek M., Benešová-Mináriková L., Jelínková M., Brůha F., **Mukenšnabl P.**, Minárik M.: Význam vyšetření mutací genu EGFR pro nasazení gefitinibu (Iressy) při léčbě nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic. XXIX. Brněnské onkologické dny, 26.- 28.5.2005, Brno
106. **Mukenšnabl P.**: Někteří úskalí bioptické diagnostiky plicních procesů z pohledu patologa. XXXI. Setkání pneumologů Plzeňského, Karlovarského, Ústeckého, Libereckého a Jihočeského kraje, 16.- 18.června 2005, Přimda
107. Mírka H., Ferda J., Ohlídálová K., Vokurka S., Lysák D., Karas M., Brůha F., Hassan A., **Mukenšnabl P.**: Možnosti HRCT v diagnostice plicních komplikací hematoonkologických onemocnění. XXXI. Setkání pneumologů Plzeňského, Karlovarského, Ústeckého, Libereckého a Jihočeského kraje, 16.- 18.června 2005, Přimda

108. Pešek M., Benešová L., Jelínková M., Brůha F., **Mukenšnabl P.**, Minárik M.: Možnost využití molekulárně genetických prediktorů v diagnostice a léčbě bronchogenního karcinomu. XXXI. Setkání pneumologů Plzeňského, Karlovarského, Ústeckého, Libereckého a Jihočeského kraje, 16.- 18.června 2005, Přimda
109. Pešek M., Benešová-Mináriková L., Jelínková M., Brůha F., **Mukenšnabl P.**, Teřl M., Minárik M.: Mutations and polymorphism in EGFR and ERCC2 genes in Czech lung cancer patients treated within the gefitinib EAP. 11th World conference on lung cancer, 3 - 6 July, 2005, Barcelona, Spain
110. Pešek M., Benešová-Mináriková L., Jelínková M., Brůha F., **Mukenšnabl P.**: Význam vyšetření mutací genu EGFR pro nasazení gefitinibu (Iressy) při léčbě nemocných s NSCLC. Česko-slovenské diskusní soustředění v oboru tuberkulózy a respiračních onemocnění, 23. - 24.7.2005, Praha
111. **Mukenšnabl P.**, Pešek M., Minárik M., Špidlen V., Hadravská Š., Chudáček Z.: Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung and bronchioloalveolar carcinoma in a young woman. 20th European Congress of Pathology, September 3 - 8, 2005, Paris, France
112. Sloup M., Špidlen V., Šafránek J., **Mukenšnabl P.**: Neobvyklá příčina hemoptýzy. Přednáškový večer Kliniky nemocí plicních a tuberkulózy FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 7.9.2005, Plzeň
113. Vyskočilová J., Štěrbač M., **Mukenšnabl P.**, Mudra R., Chudáček Z., Amlerová J.: Bovinní mykobakteriíza. Přednáškový večer Kliniky nemocí plicních a tuberkulózy FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 7.9.2005, Plzeň
114. Brůha F., Pešek M., **Mukenšnabl P.**: Bronchiální karcinoidy - vlastní přehled za 35 let. Přednáškový večer Kliniky nemocí plicních a tuberkulózy FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 7.9.2005, Plzeň

115. Pešek M., Benešová-Mináriková L., Jelínková M., Brůha F., **Mukenšnabl P.**, Minárik M., Teřl M.: Biologicky cílená léčba zaměřená na inhibici receptoru pro EGFR. Přednáškový večer Kliniky nemocí plicních a tuberkulózy FN Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 7.9.2005, Plzeň
116. Pešek M., Benešová L., Jelínková M., Brůha F., **Mukenšnabl P.**: Evaluation of EGFR mutations and ERCC2 polymorphism in treatment of non-small cell lung cancer. 15th European Respiratory Society Annual Congress, 17-21 September 2005, Copenhagen, Denmark
117. **Mukenšnabl P.**, Michal M.: Některé vzácnější benigní nádory plic a jejich diferenciální diagnostika. Slavnostní vědecká konference k 60.výročí LF UK Plzeň, 20.10.2005, Plzeň
118. Motáň J., **Mukenšnabl P.**, Roušarová M.: Dialyzování nemocní a nádory plic. XIII. Západočeské pneumoonkologické dny, 10.- 11.11.2005, Plzeň
119. **Mukenšnabl P.**: Neuroendokrinní nádory plic a jejich klasifikace - včera a dnes. XIII. Západočeské pneumoonkologické dny, 10.- 11.11.2005, Plzeň
120. Bednářová V., Pešek M., Vozobulová V., **Mukenšnabl P.**, Mírka H.: Non-hodgkinský lymfom v plicní lokalizaci. XIII. Západočeské pneumoonkologické dny, 10.- 11.11.2005, Plzeň
121. Sloup M., Pešek M., Špidlen V., Šafránek J., **Mukenšnabl P.**, Chudáček Z.: Neobvyklá příčina hemoptýzy. Vědeckovzdělávací schůze ČPFS, Kazuistická sdělení z pneumologie a ftizeologie, 2.12.2005, Praha
122. Bednářová V., Pešek M., Chudáček Z., Špidlen V., **Mukenšnabl P.**: Obrovský tumor vycházející z pohrudniční dutiny. Vědeckovzdělávací schůze ČPFS, Kazuistická sdělení z pneumologie a ftizeologie, 2.12.2005, Praha

123. Růžičková-Kirchnerová O., Pužman P., **Mukenšnabl P.** : Tuberkulóza v intenzivní péči. Vědeckovzdělávací schůze ČPFS, Kazuistická sdělení z pneumologie a ftizeologie, 2.12.2005, Praha
124. Babáčková P., Havel D., **Mukenšnabl P.**: Zajímavý případ tuberkulózy plic u zdravotníka. Vědeckovzdělávací schůze ČPFS, Kazuistická sdělení z pneumologie a ftizeologie, 2.12.2005, Praha
125. Hrabíková M., Benešová-Mináriková L., Belšánová B., Brůha F., Teřl M., **Mukenšnabl P.**, Minárik M., Pešek M.: Vyšetřování somatických mutací genů k-ras a EGFR u archivovaných tkáňových vzorků onkologických pacientů. 9. celostátní konference DNA diagnostiky, 8.- 9.12.2005, Praha
126. Minárik M., Benešová-Mináriková L., Hrabíková M., Brůha F., Teřl M., **Mukenšnabl P.**, Pešek M.: Experimentální aspekty vyšetřování molekulárních prediktorů nádorové léčby. Dny diagnostické, prediktivní a experimentální onkologie, 9.- 10.12.2005, Olomouc
127. Mírka H., Ohlídalová K., Ferda J., Brůha F., **Mukenšnabl P.**, Baxa J.: Virtuální bronchoskopie - korelace s optickou bronchoskopií. Plzeňský lednový den Radiologické společnosti ČLS JEP, 26.1.2006, Plzeň
128. **Mukenšnabl P.**, Kopřivová M., Maňáková T., Mírka H., Kreuzberg B.: Benigní metastazující meningiom. Přednáškový večer Šiklova patologicko-anatomického ústavu FN a LF UK Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 10.5.2006, Plzeň
129. Bittenglová R., Havel V., **Mukenšnabl P.**: Diagnostika intersticiálních plicních procesů pomocí (HR)CT . XIII. Kongres České a Slovenské pneumologické a ftizeologické společnosti, 15.- 18.6.2006, Hradec Králové
130. Šimánek V., Třeška V., Skalický T., **Mukenšnabl P.**, Klečka J., Špidlen V., Vodička J., Sutnar A., Šafránek J. : Metastáza sterna jako první projev hepatocelulárního karcinomu. XIII. Kongres České a Slovenské pneumologické a ftizeologické společnosti, 15. - 18.6.2006, Hradec Králové

131. Mírka H., Ferda J., Ohlídálová K., Kreuzberg B., Jindra P., Karas M., Lysák D., **Mukenšnabl P.**: Možnosti HRCT v diagnostice invazivní plicní aspergilózy u nemocných s hematologickými malignitami. 35. Český radiologický kongres, 12.-14. října 2006, Český Krumlov
132. Kusenda L., Šimánek V., Špidlen V., **Mukenšnabl P.**, Ondič. O.: Diferenciální diagnostika zastření na skiagramu hrudníku u mladého muže. XV. Moravskoslezské dny pneumologů, 13. - 14. října 2006, Ostrava
133. Mírka H., Ohlídálová K., Ferda J., Brůha F., Kos S., Houdek J., **Mukenšnabl P.**, Baxa J.: Detekce intrabronchiálních lézí pomocí virtuální bronchoskopie se submilimetrovou kolimací, srovnání s flexibilní optickou bronchoskopií. Přednáškový večer Radiodiagnostické kliniky FN Plzeň Lochotín (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 8.11.2006, Plzeň
134. **Mukenšnabl P.**: Histomorfologické a imunohistochemické prognostické ukazatele maligních nádorů plic. XIV. Západočeské pneumoonkologické dny, 9.- 11.11.2006, Darová
135. Pešek M., Benešová L., Belšánová B., Brůha F., **Mukenšnabl P.**, Jančaříková D., Krejčí J., Minárik M.: Mutace k-ras onkogenu v predikci účinnosti terapie inhibitory tyrosinkinázy (EGFR) u nemalobuněčného karcinomu plic. II. dny diagnostické, prediktivní a experimentální onkologie, 7. - 9.12.2006, Olomouc
136. Krákorová G., Důrová J., Pešek M., **Mukenšnabl P.**: Efekt léčby somatostatinovými analogy u nemocného s generalizovaným karcinoidem plic. Kazuistická sdělení z pneumologie a fizeologie, 1.12.2006, Praha
137. Brůha F., Pešek M., **Mukenšnabl P.**: Bronchiální karcinoidy - vlastní dlouhodobý přehled. X. Tománkovy dny bronchologie, 30.- 31.3.2007, Olomouc
138. Krejčí J., Pešek M., Benešová L., Brůha F., **Mukenšnabl P.**, Belšánová B., Jančaříková D., Minárik M.: Zhodnocení vlivu mutace k-ras na prognózu a

přežití u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic. XII. Deň mladých pneumológov a ftizeológov, 13.4.2007, Bratislava, Slovensko

139. Pešek M., Benešová L., Belšánová B., Brůha F., **Mukenšnabl P.**, Jančaříková D., Krejčí J., Minárik M.: Mutations of EGFR and k-ras oncogene as predictors of tyrosinkinase inhibitors therapeutic outcome in NSCLC patients. 12th World Conference of Lung Cancer–IASLC, September 2 - 6, 2007, Soul, Korea
140. Pešek M., Benešová L., Belšánová B., Brůha F., **Mukenšnabl P.**, Jančaříková D., Krejčí J., Minárik M.: Mutace EGFR a k-ras onkogenů jako prediktorů účinnosti tyrozinkinázových inhibitorů u pacientů s NSCLC. XV. Západočeské pneumoonkologické dny, 8.- 9.11.2007, Darová
141. Pešek M., Benešová L., Belšánová B., Brůha F., **Mukenšnabl P.**, Jančaříková D., Krejčí J., Minárik M.: Mutace EGFR jsou prediktorem účinnosti tyrozinkinázových inhibitorů na rozdíl od mutací k-ras onkogenů u adenokarcinomu plic. III. dny diagnostické, prediktivní a experimentální onkologie, 28.- 30.11.2007, Olomouc
142. Mírka H., Ferda J., Ohlídálová K., Kreuzberg B., Jindra P., Karas M., **Mukenšnabl P.**: Vývoj mykotických plicních infiltrátů v době reparační neutropenie. Plzeňský lednový den Radiologické společnosti ČLS JEP, 24.1.2008, Plzeň
143. Pešek M., Benešová L., Brůha F., Belšánová B., **Mukenšnabl P.**, Vaněček T., Minárik M.: Mutations of EGFR and k-ras genes and TK inhibitors. Are there differences between gefitinib and erlotinib? Cechtuma 2008, 30.3.- 1.4.2008, Plzeň
144. **Mukenšnabl P.**, Bittenglová R., Ferda J., Vodička J., Mírka H.: Fokální organizující se pneumonie - diagnostický problém. Přednáškový večer Šiklova patologicko-anatomického ústavu FN a LF UK Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 14.5.2008, Plzeň

145. Homolka J., Pešek M., Svobodová R., Bittenglová R., Demeš R., Povýšil C., **Mukenšnabl P.**: Výskyt bronchogenního karcinomu u kryptogenní fibrotizující alveolitidy. XIV. Kongres Slovenskej a Českej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti, 12. - 15.6.2008, Bardejovské kúpele, Slovensko
146. Pešek M., Benešová L., Brůha F., Belšánová B., **Mukenšnabl P.**, Vaněček T., Minárik M.: Mutace genů EGFR a k-ras u NSCLC a TK inhibitory. Jsou rozdíly v jejich prediktivní hodnotě mezi gefitinibem a erlotinibem? XIV. Kongres Slovenskej a Českej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti, 12. - 15.6.2008, Bardejovské kúpele, Slovensko
147. Bittenglová R., Havel D., **Mukenšnabl P.**: Korelace HRCT obrazu a výsledku plicní biopsie při diagnostice idiopatické plicní fibrózy. XIV. Kongres Slovenskej a Českej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti, 12. - 15.6.2008, Bardejovské kúpele, Slovensko
148. Tichý T., Musilová K., Kučerová L., Tichý M., Fakan F., **Mukenšnabl P.**, Lošťáková V., Hutyrková B., Kolek V.: Obrovskobuněčná pneumonie s lymfoidní hyperplazií. 35. Sjezd českých patologů, 18. - 19. června 2008, Brno
149. Pešek M., Benešová L., Brůha F., Belšánová B., **Mukenšnabl P.**, Vaněček T., Minárik M.: Mutations of EGFR and k-ras genes and TK inhibitors. Are there differences between gefitinib and erlotinib? European Respiratory Society Annual Congress, October 4 - 8, 2008, Berlin, Germany
150. Vodička J., Špidlen V., Klečka J., **Mukenšnabl P.**, Brůha F., Ferda J., Šimánek V., Šafránek J.: Chirurgická léčba plicních karcinoidů - osmileté zkušenosti. V. Český chirurgický sjezd, 8.- 10. října 2008, Praha
151. **Mukenšnabl P.**: Histologické aspekty odlišení epidermoidních a ostatních typů bronchogenního karcinomu. XVI. Západočeské pneumoonkologické dny, 13.-14.11.2008, Darová

152. Krákorová G., Pešek M., **Mukenšnabl P.**, Chudáček Z.: Diarrhoe jako paraneoplastický projev. Kazuistická sdělení z pneumologie a ftizeologie, 5.12.2008, Praha
153. Bittenglová R., Brůha F., Kubecová M., Ferda J., **Mukenšnabl P.**: Obtížná diagnostika atypického plicního tumoru. Kazuistická sdělení z pneumologie a ftizeologie, 5.12.2008, Praha
154. Braunová J., Sedláček D., Matoušková D., **Mukenšnabl P.**, Chudáček Z.: Atypická mykobakteriíza u HIV pozitivního pacienta. Postgraduální lékařské dny - Plzeň 2009, 10. - 12.2.2009, Plzeň
155. Jančaříková D., Pešek M., **Mukenšnabl P.**, Pavel V.: Vícečetné plicní tumory. XIII. Den mladých pneumologů a ftizeologů, 13.3.2009, Praha
156. Krejčí J., Pešek M., Minárik M., Brůha F., **Mukenšnabl P.**: Výsledky čtyřletého podávání erlotinibu u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem. XIII. Den mladých pneumologů a ftizeologů, 13.3.2009, Praha
157. Vodička J., Špidlen V., Klečka J., **Mukenšnabl P.**, Brůha F., Ferda J., Šimánek V., Šafránek J.: Chirurgická léčba plicních karcinoidů - osmileté zkušenosti. Přednáškový večer Chirurgické kliniky FN a LF UK Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 8.4.2009, Plzeň
158. Šafránek J., Špidlen V., Vodička J., Klečka J., Šimánek V., **Mukenšnabl P.**, Haas M.: Plicní aspergilóza. Přednáškový večer Chirurgické kliniky FN a LF UK Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 8.4.2009, Plzeň
159. Krejčí J., Pešek M., Minárik M., Brůha F., **Mukenšnabl P.**, Pavlík T.: Four years of treatment of patients with non-small cell lung cancer with erlotinib. 13th World Conference on Lung Cancer, July 31 - August 4, 2009, San Francisco, CA, USA
160. Šafránek J., Špidlen V., Klečka J., **Mukenšnabl P.**, Šafránková Z.: Plicní aspergilóza, chirurgická léčba. XVIII. Moravskoslezské dny pneumologie, 9.-10. října 2009, Ostrava

161. **Mukenšnabl P.** : Současné možnosti patologie v diagnostice nádorů plic a pleury. XVI. Jihočeské onkologické dny, 22. - 24.10.2009, Český Krumlov
162. Pešek M., Benešová L., Belšánová B., Krákorová G., Bittenglová R., Brůha F., **Mukenšnabl P.**, Minárik M.: Zhodnocení vlivu klinických a genetických faktorů pro biologickou léčbu nemalobuněčného karcinomu plic: Zkušenosti s predikcí a prognózou u gefitinibu a erlotinibu. XVI. Jihočeské onkologické dny, 22.- 24.10.2009, Český Krumlov
163. Krejčí J., Pešek M., Brůha F., **Mukenšnabl P.**, Minárik M.: Biologická léčba u pacientů s NSCLC a vliv genetických mutací. XVI. Jihočeské onkologické dny, 22. - 24.10.2009, Český Krumlov
164. Krejčí J., Pešek M., Brůha F., **Mukenšnabl P.**, Minárik M.: Biologická léčba a vliv genetických mutací u pacientů s NSCLC (non small cell lung cancer - nemalobuněčný plicní karcinom) naše pětileté zkušenosti. Přednáškový večer Kliniky nemocí plicních a tuberkulózy FN a LF UK Plzeň (Večer ČLS JEP - Spolku lékařů v Plzni), 4.11.2009, Plzeň
165. **Mukenšnabl P.**: Nová TNM klasifikace a připravované změny klasifikace nádorů plic dle WHO - nejdůležitější aspekty pro patology. XVII. Západočeské pneumoonkologické dny, 12. - 13.11.2009, Darová
166. Bittenglová R., Fiala O., **Mukenšnabl P.**, Hes O.: Poléková plicní toxicita. Kazuistická sdělení z pneumologie a ftizeologie, 4.12.2009, Praha
167. Krejčí J., Pešek M., Brůha F., **Mukenšnabl P.**, Minárik M.: Biologicky cílená léčba u nemalobuněčného plicního karcinomu - naše zkušenosti. Postgraduální lékařské dny - Plzeň 2010, 9. - 11.2.2010, Plzeň
168. Vodička J., Špidlen V., Klečka J., Šimánek V., **Mukenšnabl P.**, Fichtl J., Roušarová M.: Chirurgická léčba plicních metastáz - desetileté zkušenosti. 4. setkání hrudních chirurgů, 3. června 2010, Plzeň

169. Pešek M., Benešová L., Brůha F., **Mukenšnabl P.**, Minárik M.: Epigenetická vyšetření u nemalobuněčného karcinomu plic. XVI. Kongres Slovenskej a Českej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti, 17. - 19.6.2010, Bratislava, Slovensko

8. Seznam nejčastěji použitých zkratk

WHO	světová zdravotnická organizace
CT	počítačová tomografie
PET	pozitronová emisní tomografie
HRCT	počítačová tomografie s vysokým rozlišením
APC	adenomatous polyposis coli
AE1-AE3	cytokeratin
CAM 5.2	cytokeratin
CEA	karcinoembryonální antigen
D2-40	antigen proti mezotelíím a endotelu lymfatických cév
EMA	epiteliální membránový antigen
ER	estrogenový receptor
FVIII	faktor VIII
GFAP	gliální fibrilární acidický protein
HE	hematoxylin-eosin
Ki-67	marker buněčné proliferace
LAM	lymfangiroleiomyomatóza
MNF116	cytokeratin
MSA	muscle specific actin
NSE	neuron specifická enoláza
PAS	periodic-acid Shiff
PEC	perivascular epithelioid cell
PGEN	plasmocelulárnímu granulomu podobný epitelový nádor
PR	progesteronový receptor
SPB01	surfaktantový apoprotein
SMA	smooth muscle actin
TTF-1	thyroid transcription factor
T4	thyreoglobulin