

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE, LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI**

**ŠIKLŮV ÚSTAV PATOLOGIE**

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

Petr Mukenšnabl

Autoreferát dizertační práce

Doktorský studijní program : Patologie

**PLZEŇ  
2010**

Dizertační práce byla vypracována v rámci kombinované formy doktorského studijního programu v Šiklově ústavu patologie Lékařské fakulty v Plzni, Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnici Plzeň.

Uchazeč : **Petr Mukenšnabl**

Šiklův ústav patologie LF UK a FN v Plzni  
Dr.E.Beneše 13  
305 99 Plzeň

Školitel : **Prof.MUDr.František Fakan, CSc.**

Šiklův ústav patologie LF UK a FN v Plzni  
Dr.E.Beneše 13  
305 99 Plzeň

Oponenti : **Prof.MUDr.Ivo Šteiner, CSc.**

Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové

**Doc.MUDr.Josef Vodička, Ph.D.**

Chirurgická klinika LF UK a FN Plzeň  
Alej Svobody 80  
304 60 Plzeň

Stanoviska k dizertaci vypracovala Lékařská fakulta v Plzni.

Autoreferát byl rozeslán dne : 14. května 2010

Obhajoba dizertace se koná před Komisí pro obhajoby dizertačních prací v doktorském studijním programu Patologie dne 21.června 2010 ve 14:00 hodin v Šiklově ústavu patologie LF UK a FN Plzeň, Dr.E.Beneše 13, 305 99 Plzeň.

S dizertací je možné se seznámit na děkanátu LF UK v Plzni, Husova 654/3, 306 05 Plzeň.

Prof.MUDr.Alena Skálová, CSc.

Předsedkyně Komise pro obhajoby dizertačních prací v doktorském studijním oboru Patologie

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

## O B S A H :

<b>1. Předmluva</b> .....	2
1.1 Teoretický úvod.....	2
1.2 Klasifikace benigních a psdotumorózních procesů dolních cest dýchacích.....	3
1.3 Současný stav problematiky.....	3
1.4 Literatura k úvodní části práce.....	3
<b>2. Záměr studie</b> .....	4
<b>3. Materiál a metodiky</b> .....	4
3.1 Materiál.....	4
3.2 Metodiky .....	5
3.2.1 Histologické vyšetření .....	5
3.2.2 Imunohistochemické vyšetření .....	5
3.2.3 Ultrastrukturální vyšetření .....	5
<b>4. Výsledky</b> .....	6
4.1 <b>KAPITOLA 1.</b> ....	7
Recidivující mnohotný glomový nádor plic	
4.2 <b>KAPITOLA 2</b> .....	9
Plasmocelulárnímu granulomu (inflamatornímu myofibroblastickému nádoru) podobný epitelový nádor	
4.3 <b>KAPITOLA 3</b> .....	11
Chondroidní hamartom kombinovaný s karcinoidovým tumorlet tumorem	
4.4 <b>KAPITOLA 4</b> .....	13
Lymfangioleiomyomatóza plic	
4.5 <b>KAPITOLA 5.</b> ....	16
Sklerozující hemangiom (neobvyklé varianty s metastázami do lymfatických uzlin a s glandulárním papilomem a v kombinaci s karcinoidovým tumorlet tumorem)	
4.6 <b>KAPITOLA 6</b> .....	20
Papilární adenom	
4.7 <b>KAPITOLA 7</b> .....	22
Alveolární adenom	
4.8 <b>KAPITOLA 8</b> .....	24
Adenom bronchiální mucinózní žlázy (mukoidní žlázový adenom)	
4.9 <b>KAPITOLA 9.</b> ....	26
Nádor plic z granulárních buněk	
4.10 <b>KAPITOLA 10.</b> ....	28
Desmoidální fibromatóza pleury	
<b>5. Závěry</b> .....	30
<b>6. Souhrn</b> .....	31
<b>7. Summary</b> .....	31
<b>8. Seznam publikací autora tématicky se vztahující k patologii plic a pleury</b> .....	31
<b>9. Seznam nejčastěji použitých zkratk</b> .....	35

## 1. Předmluva

Tato 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 bioptickém 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.

### 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 pleure 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 bioptické 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, video-thorakoskopická chirurgie, apod. Tak jak se rozvíjejí klinické diagnostické metody, snižuje se počet benigních lézí v resekatétech 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 diferenciace 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 pseudotumorózní procesy dolních cest dýchacích**

Benigní epiteliální 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 Současný stav 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 Literatura 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** : Videothoracoscopic 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, 3<sup>rd</sup> 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, 2<sup>nd</sup> 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, 2<sup>nd</sup> 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, 3<sup>rd</sup> 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 morfológickou strukturou či chováním vymykaly běžným charakteristikám, které jsou u těchto lézí popisovány a obecně akceptovány.

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. Práce se dotýká především diferenciálně 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 diferenciální 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. Chirurgicky získaný materiál byl fixován buď přímo po odběru 10% roztokem formaldehydu nebo

v případech peroperačních vyšetření byla fixace provedena dodatečně. Údaje o věku pacienta, typu provedené operace, makroskopickém vzhledu resekované tkáně a rozměrech léze byly získány z bioptických průvodků 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.

## **3.2. Metodiky**

### **3.2.1 Histologické vyšetření**

Mikroskopické vyšetření ke stanovení základní diagnózy bylo prováděno z histologických řezů barvených hematoxylinem-eosinem (HE). Z každého parafinového bločku byly krájeny řezy o tloušťce 4 $\mu$ m. Řezy byly barveny rutinně hematoxylin-eosinem.

### **3.2.2 Imunohistochemické vyšetření**

Řezy o tloušťce 4 $\mu$ 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 dobarčovány Gillovým hematoxylinem. Preparáty byly zamontovány do solakrylu. Jednotlivé protilátky a jejich ředění jsou uvedeny v tabulce (Tab. 2).

### **3.2.3 Ultrastrukturální vyšetření**

Ultrastrukturální vyšetření bylo provedeno u jednoho nádoru (glomového nádoru plíce) 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 $\mu$ 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).



**Tab. 2 Použité protilátky v imunohistochemických studiích**

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

## 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 (4). Glomové nádory jsou velmi vzácné, tvoří necelé 2% všech nádorů měkkých tkání (2,3). 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 mnohotného primárního plicního glomového nádoru u 36 letého muže. Nádor recidivoval po 5 letech ve stejném plicním laloku a recidiva byla opět mnohotná. Preparáty pro histologické vyšetření a imunohistochemické vyšetření byly připraveny rutinním způsobem z parafinových řezů. K imunohistochemickému vyšetření byly použity tyto primární protilátky : CEA, EMA, FVIII, CD34, HMB-45, serotonin, chromogranin, S-100 protein, CAM 5.2, AE<sub>1-3</sub>, SMA, MSA a vimentin a Ki-67. Ultrastrukturální vyšetření bylo provedeno za použití standardních metod pro elektromikroskopické 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. 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. 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. Barvení podle Gömöriho ukázalo jemnou hustou retikulínovou síť. Při imunohistochemickém vyšetření byly v nádorových buňkách negativní reakce na CEA, EMA, FVIII, CD34, HMB-45, serotonin, chromogranin, S-100 protein, CAM 5.2, AE<sub>1-3</sub>, Ki-67 bylo prakticky negativní, pozitivní reakce byla s protilátkou proti SMA, MSA a vimentinu. 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. Při druhé operaci byl k bioptickému vyšetření dodán resekováný 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. Histologické a imunohistochemické vyšetření obou ložisek přineslo identické výsledky jako nálezy u 3 obdobných tumorů odstraněných při operaci 5 let předtím. Pacient je po dobu dalšího pravidelného sledování více jak 5 let po druhé operaci bez známek recidiv či metastáz.

#### 4.1.4 Diskuze

V oblasti dýchacích cest jsou nádory z glomových buněk extrémně vzácné, světové písemnictví uvádí jen několik případů výskytu v průdušnici (5) a v plicích (6,7). Glomové nádory jsou tumory solitárními, ale ve vzácných případech je popsán jejich mnohotný výskyt zejména v kůži. Mnohotný výskyt glomového nádoru, navíc recidivujícího, nebyl dosud v plicním parenchymu, kromě námi popsanému případu (8) uveden ve světové literatuře. Glomové nádory jsou v naprosté většině nádory benigní, ale jsou popisovány i případy jednoznačně maligní (9).

Histologicky lze barvením na retikulín v glomových nádorech znázornit jemnou retikulínovou 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 (10).

#### 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
- diferenciativně diagnosticky je třeba odlišit zejména hemangiopericytom, epitelioidní formy leiomyocelulárního sarkomu, maligní melanom a karcinoid
- přestože jde o velmi vzácnou lézi, je třeba o glomovém nádoru diferenciativně diagnosticky uvažovat zejména v případech suspektních nádorových metastáz v plicích při neodhalení žádného primárního tumoru

#### 4.1.6 Vybraná literatura

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. Shugart RR, Soule EH, Johnson EW : Glomus tumour. *Surg Gynecol Obstetr*, 1963, 117, 334-340
3. Gombos Z, Zhang PJ : Glomus tumor. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, 132, 1448-1452
4. Enzinger FM, Weiss SW : *Soft tissue tumors*. 3<sup>rd</sup> ed. Mosby-Year Book, Inc. 1995, 701-713
5. Shin DH, Park SS, Lee JH, Park MH, Lee JD : Oncocytic glomus tumor of the trachea. *Chest*, 1990, 98, 1021-1023
6. 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
7. 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

8. Mukenšnabl P, Michal M, Dvořáčková J : Multiple glomangioma of the lung. Virchows Arch, 2001, 439, 353
9. 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
10. Nuovo MA., Grimes MM, Knowles DM : Glomus tumors: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of forty cases. Surg Pathol, 1990, 3, 31-39

## 4.2 KAPITOLA 2

### **Plasmocelulárnímu granulomu (inflamatornímu myofibroblastickému nádoru) podobný epitelový nádor**

#### 4.2.1 Úvod

V nám dostupném bioptickém materiálu jsme našli 2 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

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

#### 4.2.3 Výsledky

Oba nádory 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. 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 cytoplasmy plasmatických buněk. Nádory byly řídko infiltrovány malými lymfocyty, v jednom z tumorů byla navíc fokální nevelká příměs xantomových buněk. Periferie obou nádorů jevíly známky fibrotizace, místy až hyalinizace. V těchto částech nádorů byly nádorové buňky seskupeny do řad a neúplně vytvořených trabekulárních struktur, odhalujících tak jejich pravděpodobnou epitelovou povahu. Nepodařilo se ale nikde nalézt jednoznačné tubulární nebo žlázové struktury. 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. 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

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

Diferenciálně diagnosticky je třeba námi popsané PGEN (1) odlišit od plasmocelulárního granulomu (inflamatorního myofibroblastického tumoru plic) (2,3), meningoteliálních tělísek (4), mikronodulární hyperplazie pneumocytů, která bývá obvykle patrná ve spojení s komplexem tuberózní sklerózy (5), sklerozujícího hemangiomu (pneumocytomu), alveolárního adenomu a atypické adenomatózní hyperplazie (6). PGEN se od skutečného 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. Naše oba tumory byly solidní a neobsahovaly žádné atypické buňky.

#### 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 epitelialním
- 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 Vybraná literatura

1. Michal M, Mukenšabl P : Epithelial plasma cell granuloma-like tumors of the lungs. A hitherto unrecognized tumor. *Pathol Res Pract*, 2002, 198, 311-316
2. 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
3. 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
4. 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

5. 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
6. 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

### 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 šterbinovité prostory vystlané respiračním epitelem. Nejčastěji jde o chondroidní hamartom, kde je v převaze chrupavčitá tkáň (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 plicí bylo z klinického hlediska suspektně metastatického původu, protože pacientka před několika lety před nálezem plicního solitárního ložiska prodělala levostrannou nefrektomii pro renální karcinom. 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 AE<sub>1-3</sub>, 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 tkáň 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. Větší zvětšení ukázalo hyalinní chrupavku jako převažující část tumoru, dále fibromyxoidní pojivovou tkáň, tukovou tkáň a hluboce invaginující šterbinovité 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. Tyto buňky měly malé nebo střední množství eosinofilní cytoplazmy, pravidelná jádra s jemně granulárním chromatinem. 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 AE<sub>1-3</sub>. Morfologický vzhled a imunohistochemické nálezy těchto buněčných ložisek odpovídaly neuroendokrinním buňkám. Rozměry a uspořádání ložisek neuroendokrinních buněk byly charakteristické pro plicní karcinoidový tumorlet tumor. Plicní nádor jsme klasifikovali jako plicní chondroidní hamartom kombinovaný s karcinoidovým tumorlet tumorem, nádorovou jednotku do té doby ve světové literatuře nepopsanou.

#### 4.3.4 Diskuze

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. Štěrby 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). Plicní hamartomy jsou většinou solitární, ale je popsán i jejich mnohotný výskyt (3). Hamartomy plic jsou benigní nádory, přesto se zejména ve starší literatuře spekuluje o možnosti jejich maligního zvratu nebo maligní povahy některých případů vůbec (4). Hledají se i možné souvislosti mezi plicními hamartomy a výskytem jiných maligních nádorů, zejména plicních (5). Ve většině případů není jasné, zda plicní hamartomy jsou jen rizikovým faktorem nebo doprovodným fenoménem (6). Chondroidní hamartomy se ale mohou stát dokonce výhradními příjemci metastáz maligních nádorů. 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 (7). 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 plíce v kombinaci s karcinoidovým tumorlet tumorem (8,9). Až za 4 roky po našem pozorování se v literatuře objevil další obdobný případ, do současnosti nebylo více takových pozorování dle našich vědomostí zaznamenáno (10).

#### 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

- diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit zejména plicní chondrom (možnost Carneyovy triasy), ostatní benigní nebo maligní primární či metastatické nádory

#### 4.3.6. Vybraná literatura

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, 3<sup>rd</sup> ed., 2008, Springer Science+Business Media, LLC., 462-499
3. 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
4. Basile A, Gregoris A, Antoci B, Romanelli M : Malignant change in a benign pulmonary hamartoma. Thorax, 1989, 44, 232-233
5. Mompoin D, Groussard O, Grenier P : Endobronchial hamartoma associated with bronchioloalveolar cell carcinoma. Chest, 1988, 94, 1094- 1095
6. Ribet M, Jaillard-Thery S, Nuttens MC : Pulmonary hamartoma and malignancy. J Thorac Cardiovasc Surg , 1994, 107, 611-614
7. 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
8. Mukenšabl P : Neobvyklý plicní hamartom. Biomedical Papers, 2001, 145, 1, 41
9. Mukenšabl P, Hadravská Š : Unusual pulmonary chondroid hamartoma. Histopathology, 2002, 41, Suppl. 1, 10
10. Cavazza A, Paci M, Rossi G : Pulmonary hamartoma associated with typical carcinoid/tumorlet. Virchows Arch, 2006, 449, 392-393

## 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 fertilního 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 lymfangiomiomyomatózy. 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 nitrohruďní 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, dále bronchioly a 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. 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 polymorfii, v buňkách nebyla patrná mitotická aktivita. Jádra buněk byla oválná, světlá s poměrně dobře patrnými jádérky. Ložiskově byla přítomná nepatrná lymfocytární a plasmocytární infiltrace.

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

#### 4.4.4 Diskuze

Onemocnění se vyskytuje v naprosté převaze u žen ve fertlím věku. Může se objevit ale i po menopauze, v těchto případech byly ale některé ženy léčeny estrogény pro jiné základní onemocnění (2). V literatuře se začínají objevovat dobře zdokumentované práce výskytu lymfangiomiomyomatózy i u mužů (3). Onemocnění se vyskytuje buď jako sporadické anebo je součástí komplexu tuberózní sklerózy (4).

Makroskopický nálezy na plicích je charakterizován výskytem drobných cyst se silnější stěnou (nálezy 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 (5). Současně s histologickým obrazem charakteristickým pro plicní lymfangiomiomyomatózu byla v několika případech zaznamenána i hyperplazie pneumocytů, místy i mikronodulárního a multifokálního charakteru (6).

Imunohistochemicky reagují nezralé buňky hladké svaloviny 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 (7).

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 lymfangiomatózu 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 lymfangioleiomyomatózy je celulární, tvořené vřetenitými buňkami a navíc není přítomná zánětlivá infiltrace (8). 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 lymfangioleiomyomatózy (9). V odlišení hladkosvalových proliferací vždy pomůže imunohistochemické vyšetření na průkaz positivity HMB-45.

Dnes se lymfangioleiomyomatóza 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 (10). 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 (11).

#### 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 nitrohruďní 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 Vybraná literatura

1. Tazelaar H, Henske EP, Manabe T, Travis WD : Lymphangiomyomatosis. 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

2. Homolka J, Svobodová L, Slovácová A, Votava V, Polák J : Lymfangioleiomyomatóza u ženy v menopauze. Čas Lék čes, 2003, 141, 2, 117-119
3. 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 lymphangioleiomyomatosis in a karyotypically normal man without tuberous sclerosis complex. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176, 96-98
4. De Rosa N : Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in tuberous sclerosis. A case report. Pathologica, 2009, 101, 5, 186-189
5. 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
6. Matsui K, Riemenschneider WK, Hilbert SL, Yu ZX, Takeda K, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ : Hyperplasia of type II pneumocytes in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Immunohistochemical and electron microscopic study. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124, 1642-1648
7. Guinee DG, Jr., Feuerstein I, Koss MN, Travis WD : Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. 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
8. 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, 3<sup>rd</sup> ed., 2008, Springer Science+Business Media, LLC., 427-461
9. Kay JM, Kahana LM, Rihal C : Diffuse smooth muscle proliferation of the lungs with severe pulmonary hypertension. Hum Pathol, 1996, 27, 9, 969-974
10. Hornick JL, Fletcher CD : PEComa: what do we know so far ? Histopathology, 2006, 48, 1, 75-82
11. Benden C, Rea F, Behr J, Corris PA, Renaud-Gaubert M, Stern M, Speich R, Boehler A : Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the European experience. J Heart Lung Transplant, 2009, 28, 1, 1-7

## 4.5 KAPITOLA 5

### **Sklerozující hemangiom (neobvyklé varianty s metastázami do lymfatických uzlin a s glandulárním papilomem a v kombinaci s karcinoidovým 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 štěrby po krystalech cholesterolu, chronický zánět, xantomové buňky, depozita hemosiderinu, kalcifikace a lamelární spirálová tělíska. Nádor má nyní v literatuře synonyma pneumocytom nebo papilární pneumocytom. Nádor má benigní chování, raritně byly popsány metastázy v lymfatických uzlinách či souvislost sklerozujícího hemangiomu s tumorlet tumorem (1,2).

#### 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. 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 AE<sub>1-3</sub>, cytokeratin MNF116, CEA, vimentin, ER, PR, Ki-67, synaptofysin a CD56.

#### 4.5.3 Výsledky

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, místy v nich byly patrné prostory bez zřetelné cévní stěny či endoteliální výstelky vyplněné krví. 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. V tumorech byla dále zastoupena různě velká a různě četná ložiska hyalinizovaného kolagenu. V některých tumorech byla příměs xantomových buněk, lymfocytů, ložiskově byly patrné opticky prázdné prostory brouskovitého tvaru po krystalech cholesterolu s obrovskobuněčnou reakcí. Prakticky ve všech tumorech se našlo papilární uspořádání, solidní ložiska a ložiska sklerotizace, hemoragické prostory nebyly ve vyšetřených řezech tolik zastoupeny. 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 popsányi 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, přestože se nepodařilo jednoznačně identifikovat lumen event. bronchu. Společně s resekatem části plíce byly dodány k vyšetření i mediastinální lymfatické uzliny, kde v jedné z nich byla nalezena 3 drobná metastatická ložiska histologicky i imunohistochemicky odpovídající metastázám sklerozujícího hemangiomu. Další nádor u jedné ženy (66 let) obsahoval kromě výše popisovaných struktur typických pro sklerozující hemangiom drobné ložisko tvořené hnízdy vřetenitých buněk vzhledu karcinoidového tumorlet tumoru.

Imunohistochemicky se prokázala jak v kulatých buňkách, tak ve světlých buňkách na povrchu papilárních struktur pozitivní reakce s protilátkou proti TTF-1 a EMA. V kulatých buňkách uvnitř nádoru nebyla pozitivní reakce s protilátkou proti cytokeratinu AE<sub>1-3</sub>, ve světlých povrchových buňkách tato reakce pozitivní byla, stejně jako s protilátkou proti 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 CD56 pozitivní.

#### 4.5.4 Diskuze

Nádor se vyskytuje s velkou převahou u žen (poměr výskytu ženy : muži = 5 : 1), vrchol výskytu je kolem 45. roku věku. Ve zcela ojedinělých případech se mohou najít metastázy sklerozujícího hemangiomu plic v intrapulmonálních, peribronchiálních, interlobárních, hilových nebo i v mediastinálních lymfatických uzlinách (3). 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. 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 (4). Obdobný případ společného výskytu sklerozujícího hemangiomu plic s neuroendokrinním nádorem - typickým karcinoidem uvádí Nicholson et al (5). V naší sestavě sklerozujících hemangiomů máme rovněž jeden tumor u 66 leté ženy, kde v jeho okraji byl zachycen tumorlet tumor.

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.

Imunohistochemicky jsou povrchové kubické buňky pozitivní v reakci s protilátkami TTF-1, EMA, MNF116, AE<sub>1-3</sub>, surfaktantovým apoproteinem, CEA. Kulaté buňky jsou pozitivní v reakcích s TTF-1, vimentinem a EMA. Surfaktantový apoprotein, MNF116, AE<sub>1-3</sub> a CEA jsou v kulatých buňkách negativní (6). Vzácně je v kulatých buňkách uváděn pozitivní imunohistochemický průkaz estrogenových a progesteronových receptorů (7), mezi našimi případy se tato pozitivita objevila jen v jednom nádoru. Proliferační aktivita nádoru znázorňovaná použitím protilátky Ki-67 je velmi nízká, Hattori (8) 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. 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. Pomocí 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. Eiteloidní 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 (9). 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 (10). Dnes se za výchozí element obou buněčných linií sklerozujícího hemangiomu považuje primitivní respirační epitel, ze kterého se buňky diferencují různým směrem (6). Nejvhodnějším léčebným postupem je chirurgické odstranění nádoru, které je považováno za dostačující metodu.

Naše všechny případy jsme klasifikovali jako sklerozující hemangiomy, v jednom případě s metastickým postižením nitrohručních lymfatických uzlin a s plynulým přechodem do benigního bronchiálního žlázového papilomu a v jednom 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 epiteliální 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
- diferenciativně 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 Vybraná literatura

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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

6. Kalhor N, Staerckel GA, Moran CA : So-called sclerosing hemangioma of lung: current concept. *Ann Diagn Pathol*, 2010, 14, 60-67
7. 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
8. Hattori H : Sclerosing haemangioma of the lung is positive for MIB-1 in cell membrane and cytoplasmic staining pattern. *Histopathology*, 2002, 40, 291-293
9. Fraire EF, Dail DH: Miscellaneous tumors and tumor-like proliferations of the lung. In: Tomaszewski JT, Jr., Cagle PT, Farver CF, Fraire AE : Dail and Hammar`s pulmonary pathology. Vol. II: Neoplastic lung disease, 3<sup>rd</sup> ed., 2008, Springer Science+Business Media, LLC., 500-541
10. 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

## 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. Jedná se o velmi vzácný benigní nádor plic (1).

#### 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 (38 let), kde 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. 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 větvičky se papily, stroma bylo poměrně málo cévnaté s kolagenními vlákny, zejména v solidnějších partiích nádoru s lymfocytární infiltrací. 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). 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.

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 (3). Solidní, sklerotický a hemoragický vzhled vedle přítomnosti papilárních struktur odlišuje od papilárního adenomu sklerozující hemangiom (4). 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 nekroz.

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 (5). 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. 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 základem je úplné chirurgické odstranění nádoru, který po tomto výkonu nemá tendenci recidivovat

#### 4.6.6 Vybraná literatura

1. 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
2. Papla B : Papillary adenoma of the lung. Pol J Pathol, 2009, 60, 1, 49-51
3. 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

4. Keylock JB, Galvin JR, Franks TJ : Sclerosing hemangioma of the lung. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133, 820-825
5. 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

## 4.7. KAPITOLA 7

### Alveolární adenom

#### 4.7.1 Úvod

WHO klasifikace definuje alveolární adenom plic jako solitární, dobře ohraničený nádor na periférii plic, 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 (1).

#### 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, ve druhém případě o 60 letého muže, který měl v anamnéze nefrektomii pro primární renální karcinom a dobře ohraničené ložisko v plíci o průměru 4 cm bylo klinicky považováno za metastázu. Oba tumory byly chirurgicky odstraněny a po dosud sledované pětileté období více 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 použit 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 větvenité buňky a ojedinělé lymfocyty. V septech byla výraznější vaskularizace. Většina cystických prostorů byla lemována jednou řadou buněk, některé z nich byly oploštělé, jiné měly „cvočkovitý“ vzhled, papilární struktury nebyly nikde patrné. 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. Buňky vystylající cystické prostory byly surfaktantový apoprotein pozitivní, TTF-1 pozitivní, EMA pozitivní, cytokeratin MNF116 a CK7 pozitivní, negativní bylo T4. Pouze zcela ojedinělé buňky byly Ki-67 pozitivní. CD31, CD34 a D2-40 byly pozitivní pouze v endoteliích krevních, resp. lymfatických cév ve stromatu, kde byly místy rovněž vimentin a slabě SMA pozitivní některé větvenité buňky.

#### 4.7.4 Diskuze

Alveolární adenom je velmi vzácným plicním nádorem, do současnosti bylo popsáno celkem 30 případů (2). 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 vystylající cystické prostory považovány za pneumocyty převážně II. typu a stromální elementy za fibroblasty a myofibroblasty (3). Jedná se o benigní nádor, jeho chirurgické odstranění se považuje za postačující léčebný výkon (1).

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 (4). 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 (5). Metastatický nízce 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 (6).

Histogeneza tohoto tumoru je stále nejasná. 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 Vybraná literatura

1. 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
2. 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
3. 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

4. Köppl H, Freudenberg N, Berwanger I, Frenzer K, Bohm N : Type II pneumocytic differentiation in an alveolar adenoma of the lung. An immunohistochemical study. *Pathologie*, 1996, 17, 150-153
5. 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
6. Fraire EF, Dail DH: Miscellaneous tumors and tumor-like proliferations of the lung. In: Tomaszefski JT, Jr., Cagle PT, Farver CF, Fraire AE : Dail and Hammar`s pulmonary pathology. Vol. II: Neoplastic lung disease, 3<sup>rd</sup> ed., 2008, Springer Science+Business Media, LLC., 500-541

## 4.8 KAPITOLA 8

### Adenom bronchiální mucinózní žlázy (mukoidní žláznový adenom)

#### 4.8.1 Úvod

WHO klasifikace definuje adenom mucinózních žlázek trachey a bronchů jako benigní převážně exofyticky rostoucí nádor seromucinózních žlázek a vývodů mající charakter hlenem vyplněných cyst, tubulů, žláznových a papilárních struktur, které mají epiteliální výstelku tvořenou vysokými cylindrickými buňkami, oploštělými kubickými buňkami, pohárkovými buňkami, onkocyty a jasnými buňkami. 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 žláznového adenomu bronchu. Jedná se o 36 letého muže s klinicky diagnostikovaným tumorem levého hlavního bronchu. 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. Nádor byl měkkí 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. Výstelku cyst tvořila jedna vrstva hlenotvorných buněk někde kubických, někde oploštělých, v některých cystických či tubulárních strukturách byly vystýlající buňky vysoké, cylindrické. 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 vystylajících 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. Na základě histologických a imunohistochemických nálezů byl nádor hodnocen jako benigní mukoidní nádor bronchiální žlásky.

#### 4.8.4 Diskuze

Mukoidní žlázočný adenom bronchu je velmi vzácným plicním nádorem, do současnosti je v literatuře prezentováno jen kolem 30 případů (2). Imunohistochemické vyšetření prokazuje pozitivitu epiteliálních 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 rozvaze 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 nízké 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 (2,3).

Histogeneticky se předpokládá vznik tohoto adenomu z bronchiálních hlenových žlázek. Mukoidní žlázočný 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 žlázočný 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 Vybraná literatura

1. 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
2. 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, 3<sup>rd</sup> ed., 2008, Springer Science+Business Media, LLC., 398-426
3. 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

### 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).

##### 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). 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 uložená excentricky. 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. U největšího tumoru byly do jeho masy zavzaty bronchiální seromucinózní žlásky, které místy jevíly atrofické změny.

Při imunohistochemickém vyšetření byly buňky všech nádorů S-100 protein pozitivní, 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

Nádory plic z granulárních buněk se vyskytují převážně v mladším a středním věku, nemají pohlavní predilekci. Klinicky se projevují dýchacími obtížemi, hemoptýzou nebo příznaky kompletní bronchiální obstrukce. Nádor může být i asymptomatický a být jen náhodným nálezem při RTG vyšetření plic (2). Mnohotný výskyt těchto tumorů není vyjímečný, může se jednat o mnohotný výskyt nádorů jen v tracheobronchiálním stromu, nebo i v jiných lokalizacích (3). 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 (4).

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). Ultrastrukturální vyšetření prokazuje cytoplazmu nádorových buněk bohatou na lysozomy (6). Komplikací zejména pro cytologická vyšetření je skutečnost, že až 2/3 endobronchiálních tumorů jsou kryté metaplastickým dlaždicovým epitelem.

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 (1). 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
- diferenciativně 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 Vybraná literatura

1. 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
2. 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
3. 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
4. Jiang M, Anderson T, Nwogu C, Tan D : Pulmonary malignant granular cell tumor. *World J Surg Oncol*, 2003, 1, 22-24
5. Le BH, Boyer PJ, Lewis JE, Kapadia SB : Granular cell tumor. Immunohistochemical assessment of inhibin- $\alpha$ , protein gene product 9.5, S100 protein, CD68, and Ki-67 proliferative index with clinical correlation. *Arch Pathol Lab Med*, 2004, 128, 771-775
6. 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

## 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 (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). Velikost ložisek pleurální fibromatózy byla od nejmenšího o rozměrech 2 x 3,5 x 6 cm (nádor na viscerální pleure) 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 AE<sub>1-3</sub>, 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. Jádra buněk byla lehce polymorfní, spíše tmavší. Buňky nádorů byly obklopeny různě velkým množstvím kolagenního stromatu. Kolagen měl ložiskově až keloidní charakter, jinde bylo ve stromatu patrné myxoidní prosáknutí. 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 AE<sub>1-3</sub>, 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

Extraabdominální fibromatózy se nejčastěji vyskytují v oblasti ramene, zad a hrudní stěny (2). Léze mohou pronikat do pleurální dutiny a imitovat primární pleurální nebo plicní nádor (3). Pro klinické lékaře může být správná diagnostika desmoidální fibromatózy velmi obtížná (4). Skutečně primární pleurální nebo plicní desmoidální fibromatózy jsou extrémně vzácné (5). Při vzniku fibromatózy se uplatňují vlivy genetické, endokrinní, roli hrají i fyzikální faktory, jako např. trauma či záření.

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 (6).

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 fibromatóz pozitivní (6). Neurogenní léze např. neurofibromy pomůže odlišit negativní reakce s S-100 proteinem, fibrosarkomy mají většinou odlišnou strukturu růstu "herringbone" vzhledu, jsou celulárnější 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 difúzní plošný vzhled a její kolagenní vlákna jsou uspořádána paralelně s povrchem pleury, kromě toho pleuritida nemá infiltrující 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 fibromatóz je chirurgická. V případech, kdy není jistota, že léze byla kompletně odstraněna, je doporučeno ozáření kvůli poměrně velké tendenci fibromatózy k recidivám (7).

#### 4.10.5. Závěry

- literárně je popsáno několik desítek desmoidálních fibromatóz 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 desmoidálních fibromatóz recidivovat

#### 4.10.6. Vybraná literatura

1. 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
2. Enzinger FM, Weiss SW : Soft tissue tumors. 3<sup>rd</sup> ed., Mosby-Year Book, Inc. 1995, 201-229
3. 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
4. Privette A, Fenton SJ, Mone MC, Kennedy AM, Nelson EW : Desmoid tumor: A case of mistaken identity. Breast J, 2005, 11, 1, 60-64
5. Vodička J, Špidlen V, Mukenšabl P : Méně obvyklé nádorové procesy v pleurální dutině. Rozhl Chir, 2003, 82, 2, 88-94
6. 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
7. Allen PJ, Shriver CD : Desmoid tumors of the chest wall. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 1999, 11, 3, 264-269

## 5. Závěry

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

## 6. Souhrn

Dizertační práce se zabývá vybranými vzácnějšími benigními nádory plic a pleury se zaměřením na jejich morfolonii, imunohistochemické nálezy a zejména diferenciální diagnostiku. Cílem práce je přiblížit patologům, hlavně těm, kteří se nespécializují na plicní patologii tyto raritní a zajímavé nádory, se kterými se mohou během své rutinní bioptické nebo nekroptické práce setkat. Snahou práce je rovněž upozornit na raritnější benigní nádorové procesy plic a pleury i klinické lékaře, zejména radiology, pneumology, chirurgy a onkology. Všem těmto lékařským specializacím mohou tyto méně známé nádorové jednotky způsobit diagnostické i terapeutické rozpaky.

Do práce jsme zařadili vzhledem k omezeným možnostem dizertace tyto vzácnější benigní plicní a pleurální nádory : papilární adenom, alveolární adenom, mukoidní žlázoý adenom bronchu, nádor z granulárních buněk, lymfangioleiomyomatózu plic, desmoidální fibromatózu pleury, sklerozující hemangiom v kombinaci s karcinoidovým tumorlet tumorem, sklerozující hemangiom s metastázami do regionálních lymfatických uzlin a dále ty nádorové procesy, na jejichž popisu jsme se celosvětově podíleli jako první : plasmocelulárnímu granulomu podobný epitelový nádor plic, sklerozující hemangiom s přechodem do glandulárního bronchiálního papilomu, chondroidní hamartom plic v kombinaci s karcinoidovým tumorlet tumorem a benigní mnohotný recidivující glomový nádor plic.

## 7. Summary

Selected rare benign tumors of the lung and pleura were studied with special reference to immunohistochemical findings and their differential diagnosis. The major objective is to better characterize unusual rare pulmonary tumors, which are unknown to most pathologists not specialized in pulmonary pathology. Moreover the clinicians, in particular, radiologists, pneumologists, surgeons, and oncologists are not familiar with these rare tumors as well. Therefore, these rare entities may cause a considerable problems in differential diagnostics and therapeutic management of the patients.

The study of rare benign pulmonary and pleural tumors includes the following entities: papillary adenoma, alveolar adenoma, mucous gland adenoma of the bronchus, granular cell tumor, lymphangiomyomatosis of the lungs, desmoid fibromatosis of the pleura, sclerosing hemangioma associated with carcinoid tumorlet tumor, sclerosing hemangioma with with regional lymph node metastases. A special emphasis is given to previously unrecognized rare entities we have characterized in the world literature, such as multiple recurrent glomangioma of the lung, epithelial plasma cell granuloma-like tumor of the lungs, glandular papilloma of bronchus arising in sclerosing hemangioma and chondroid hamartoma of the lung associated with carcinoid tumorlet tumor.

## 8. 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 : Vzácný případ mukopedermoidního 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 dřívě 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 : Lymfangiomyomatóza - 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 videothorakoskopie 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, Mandřáková 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 myší 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** : Biopťická 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

## 9. Seznam nejčastěji použitých zkratk

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