

Strokovni prispevek/Professional article

PLJUČNI HAMARTOM

PULMONARY HAMARTOMA

Jerca Blazina¹, Izidor Kern¹, Igor Požek¹, Stanko Vidmar²

¹ Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, 4204 Golnik

² Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2006-06-02, sprejeto 2006-09-29; ZDRAV VESTN 2006; 75: 713-7

Ključne besede *benigni pljučni tumor; transtorakalna tankoigelna aspiracijska biopsija; citološke značilnosti hamartoma*

Izvleček

Izhodišča *Hamartom je najpogostejši benigni pljučni tumor. Incidenca v splošni populaciji je 2,5/1000. Diagnozo največkrat postavimo z računalniškotomografskim slikanjem (CT) prsnega koša in citološko preiskavo vzorca, dobljenega s transtorakalno tankoigelno aspiracijsko biopsijo (TIAB). Namen raziskave je bil zbrati podatke o vseh bolnikih s pljučnim hamartomom, ki so bili obravnavani v bolnišnici Golnik, in preučiti diagnostične in terapevtske pristope, ki so bili uporabljeni v njihovi obravnavi.*

Metode *Poiskali smo podatke o 35 bolnikih, ki so bili v zadnjih osmih letih odpuščeni iz bolnišnice Golnik z diagnozo hamartom. Pregledali smo popise bolezni tistih 30, ki so bili bolnišnično obravnavani. Ponovno smo pregledali citološke preparate transtorakalnih TIAB, ki so bile opravljene pri 31 bolnikih.*

Rezultati *Razmerje med moškimi in ženskami je bilo 2:3, povprečna starost ob odkritju 60,5 leta, povprečna velikost hamartoma 21,7 mm. Pri 16 (45,7 %) bolnikih sta bili v diagnostičnem postopku opravljeni tako CT kot citološka preiskava, pri 15 (42,9 %) le citološka, pri 4 (11,4 %) le CT preiskava. V citoloških preparatih vseh 31 bolnikov je bil prisoten hrustanec, vezivo v 29 (93,5 %), maščoba v 24 (77,4 %) in kubični epitel v 28 (90,3 %) vzorcih. Izmed 35 bolnikov je bilo v tem času zaradi hamartoma operiranih 6 (17,1 %) bolnikov, pri vseh je bila končna histološka diagnoza hamartom.*

Zaključki *V določenih primerih lahko že samo s CT preiskavo prsnega koša tako natančno opredelimo spremembo, da invazivnejša diagnostika ni potrebna. Zaenkrat pa je pri večini bolnikov potrebno opraviti še TIAB ter citološko preiskavo dobljenega materiala. Operativna odstranitev je redko potrebna.*

Key words *benign neoplasm of the lung; transthoracic fine needle aspiration biopsy; cytologic characteristics of hamartoma*

Abstract

Background *Hamartomas are the most common benign neoplasms of the lung. The population incidence is 2.5/1000. In most cases the diagnosis is based on computed tomography (CT) and fine needle aspiration biopsy (FNAB). In this report we reviewed cases of pulmonary hamartoma seen at Golnik Hospital and studied the diagnostic and therapeutic procedures used in each case.*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Izidor Kern, Laboratorij za citologijo in patologijo, Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Golnik 36, SI-4204 Golnik, tel.: 042 569 415, e-mail: izidor.kern@klinika-golnik.si

Methods	<i>35 cases diagnosed as pulmonary hamartoma at Golnik Hospital in the last eight years were studied. We reviewed medical records of 30 patients who were hospitalized. We also reviewed the cytologic smears of 31 patients.</i>
Results	<i>There were 21 females and 14 males, the average age was 60.5 years, the average size of hamartoma was 21.7 mm. For diagnosing hamartoma we used CT and FNAB in 16 (45.7 %) patients, only FNAB in 15 (42.9 %) and only CT in 4 (11.4 %) patients. Cytologic smears of all 31 patients contained chondroid substance or mature cartilage, fibromyxoid material was present in 29 (93.5 %), adipose cells or tissue in 24 (77.4 %) and cuboidal cells in 28 (90.3 %) specimens. Over this period 6 (17.1 %) patients underwent surgery, the definitive histologic diagnosis in all cases was hamartoma.</i>
Conclusions	<i>In some cases of pulmonary hamartoma the definitive diagnosis can be made only by CT without invasive diagnostic procedures. Many times CT does not yield a definitive diagnosis and in these cases we recommend transthoracic FNAB.</i>

Uvod

Hamartom je najpogostejši benigni pljučni tumor in predstavlja približno 4–6 % vseh solitarnih okroglih sprememb v pljučih (1, 2). Incidenca pljučnih hamartomov v splošni populaciji je 2,5/1000 (3). Starejše raziskave kažejo na izrazito pojavnost teh tumorjev pri moških, medtem ko je razporeditev med spoloma v novejših raziskavah dva do trikrat pogostejša pri moških (4–7). Starost bolnikov ob odkritju je večinoma med 30 in 70 let, vrh pojavnosti je med 50. in 60. letom (4–7).

Glede na lego v pljučih ločimo periferne hamartome, ki so običajno asimptomatski, ter centralne oziroma endobronhialne, ki lahko povzročajo simptome zaradi obstrukcije dihalnih poti. Centralni so redkejši in predstavljajo do 10 % primerov (5).

Na običajnih rentgenskih in CT slikah so videti kot okrogle ali ovalne, lahko lobulirane, dobro omejene solitarne spremembe gladkih robov s kalcinacijami in zelo značilnimi žarišči z gostoto maščobe. Običajno ležijo periferno pod plevro in so velike od 1 do 3 cm (6, 7). Spremljanje bolnikov s slikovnimi preiskavami je pokazalo počasno rast teh benignih tumorjev s podvojitvenim časom 14 let ali 5 mm letno (5).

Citološka preiskava vzorca transtorakalne tankoigelnice aspiracijske biopsije (TIAB) je rutinska pri solitarnih okroglih spremembah in velja za zanesljivejšo od slikovnih preiskav. Že vrsto let je TIAB uveljavljena pri diagnozi pljučnega hamartoma (8–11). Pljučni hamartom je sestavljen iz tumorske mezenhimske komponente in v tumor ujetih špranjastih prostorov ope-tih z epitelijem. Mezenhimsko komponento najdemo v citoloških preparatih kot hrustančne mase, miksoidno vezivno tkivo in včasih tudi maščobne celice ali tkivo, gladkomišične celice, kostni mozeg in kost (8, 10, 12, 13). Epitelijske celice so največkrat kubične, redkeje cilindrične. Ozadje preparatov je čisto. Vse komponente imajo benigne citomorfološke značilnosti.

Glede na benigno naravo hamartomov, njihovo počasno rast ter odsotnost simptomov se ob odkritju vse pogosteje odločamo za redno spremljanje rasti s slikovnimi preiskavami, redkeje za kirurško odstranitev (1, 9).

Namen raziskave je bil zbrati podatke o vseh bolnikih s pljučnim hamartomom, ki so bili obravnavani v bolnišnici Golnik, in preučiti diagnostične in terapevtske pristope, uporabljene v njihovi obravnavi. Poudarek je bil na analizi citomorfoloških značilnosti v vzorcih TIAB pri bolnikih s pljučnim hamartomom.

Metode

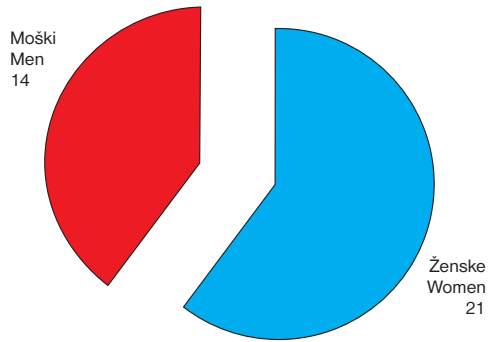
V arhivu bolnišnice Golnik smo poiskali vse bolnike, ki so bili obravnavani v zadnjih osmih letih (1997–2005) in pri katerih je bila ena od odpustnih diagnoz benigni tumor pljuč. Med vsemi smo izbrali tiste, ki so bili odpuščeni z diagnozo hamartom. Takšnih bolnikov je bilo v omenjenem obdobju 35. Diagnoza je bila pri vseh postavljena s pomočjo citoloških oziroma slikovnih preiskav. Pri 31 bolnikih je bila v diagnostičnem postopku opravljena TIAB. Iz dobljene vzorca so bili pripravljene citološki preparati, obarvani po metodi May-Grünwald-Giemsa. Ponovno smo pregledali citološke preparate vseh 31 vzorcev, v katerih smo iskali elemente, značilne za hamartom (hrustanec, vezivo, maščobo in kubični epitel). Izmed 35 bolnikov z diagnozo hamartom je bilo 30 bolnišnično obravnavanih. Pregledali smo njihove popise bolezni, v katerih smo iskali podatke o starosti in spolu ter o simptomih in znakih bolezni. Zanimali so nas tudi izvidi slikovnih preiskav, vključno z velikostjo in lego tumorja. Iz popisov smo poiskali odločitve onkološko-pulmološko-kirurškega konzilija o zdravljenju teh bolnikov ter definitivne histološke diagnoze tistih, ki so bili operirani na oddelku za torakalno kirurgijo v Ljubljani.

Rezultati

V obdobju osmih let je bilo v bolnišnici Golnik zaradi hamartoma obravnavanih 35 bolnikov. Razmerje med moškimi in ženskami je 2:3 (Sl. 1). Starost bolnikov je bila v času obravnave od 28 do 79 let (povprečje 60,5 leta).

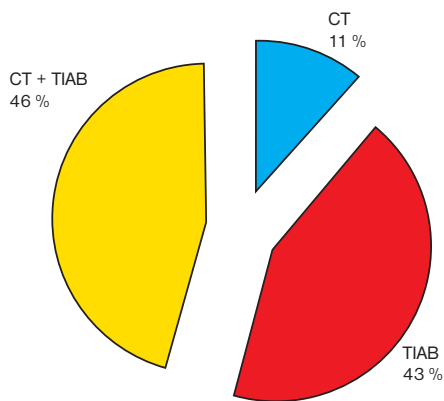
Tumorji so bili odkriti naključno pri rentgenskem slikanju prsnega koša. Nihče o bolnikov ni imel simptomov s strani tumorja. Pri vseh je bilo torej v postopku

diagnostike najprej opravljeno rentgensko slikanje prsnega koša v dveh projekcijah, potek nadaljnjih preiskav pa ni bil enoten. Eden od bolnikov je imel 2 hamartoma, pri vseh ostalih je bil tumor solitaren. Velikosti tumorjev ob odkritju so bile od 8 do 30 mm (po-



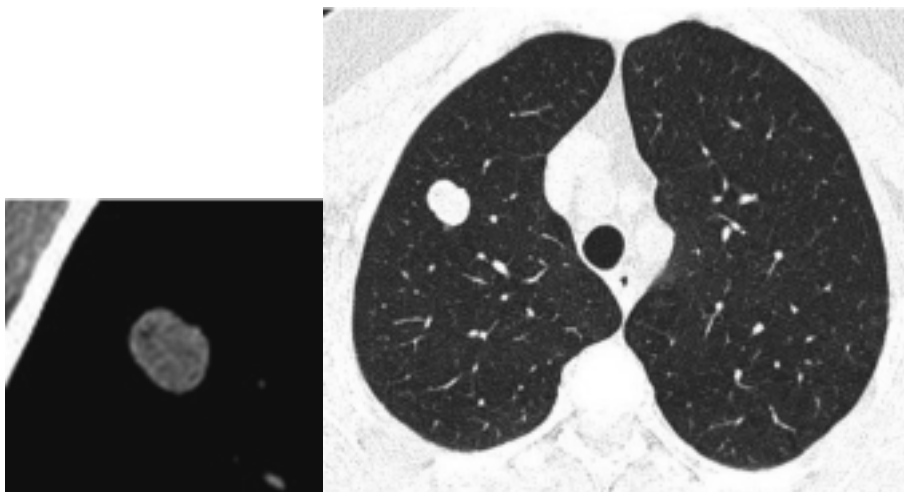
Sl. 1. Grafični prikaz razporeditve med spoloma bolnikov.

Figure 1. Sex distribution graph.



Sl. 2. Uporabljena diagnostična metoda pri obravnavi bolnikov s pljučnim hamartomom.

Figure 2. Diagnostic method used in patients with pulmonary hamartoma.



Sl. 3. Značilna CT slika hamartoma.

Figure 3. Typical CT features of hamartoma.

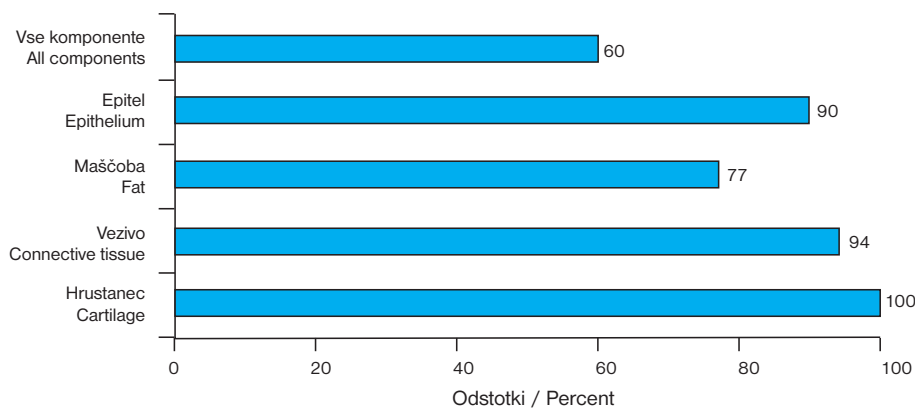
vprečje 21,7 mm). V desnem pljučnem krilu je ležalo 19, v levem 11 hamartomov. Za preostalih 5 bolnikov, ki niso bili bolnišnično obravnavani, podatka nimamo. Lega tumorjev po režnjih je prikazana v razporednici (Razpr. 1). Pri 28 bolnikih je bila opravljena tudi bronhoskopija, ki je v vseh primerih pokazala proste dihalne poti brez endobronhialne rašče, kar kaže na periferno lego hamartomov. Pri sedmih bolnikih bronhoskopija ni bila opravljena, zato lega hamartoma ni znana. Računalniškotomografsko (CT) preiskavo prsnega koša in TIAB je v nadaljnjem poteku opravilo 16 bolnikov. Pri 15 bolnikih je bila napravljena le TIAB. V zadnjem letu analiziranega obdobja so štirje bolniki opravili le CT preiskavo prsnega koša (Sl. 2). CT preiskava je bila opravljena pri 20 bolnikih. Rentgenolog je v 10 primerih postavil sum na hamartom (Sl. 3), v 9 primerih je ostala okrogla sprememba oziroma tumorska formacija neopredeljena, v enem primeru pa, sodeč po izvidu CT preiskave, prepričljivega tumorja ni bilo videti.

Razpr. 1. Lega tumorjev po pljučnih režnjih.

Table 1. Lung lobes localization of tumors.

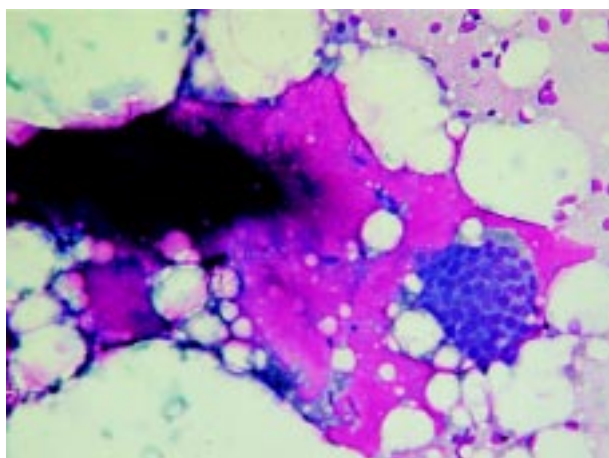
Reženj Lobe	Desno Right	Levo Left
Zgornji / Upper	7	4
Srednji/lingula / Middle/lingula	4	1
Spodnji / Lower	8	6
Skupaj / Total	19	11

Citološka preiskava vzorca transtorakalne TIAB je bila opravljena pri 31 bolnikih. V citoloških preparatih smo iskali značilne citomorfološke elemente hamartoma (Sl. 4). V 21 primerih so v preparatih prisotne vse štiri komponente (Sl. 5). Edina, ki je prisotna v vseh pregledanih preparatih, je hrustanec. V vseh preparatih so prisotne eozinofilne hrustančne mase, v nekaterih kot zrel hrustanec. Maščoba je prisotna v 24 preparatih, ponekod so prisotne maščobne celice ali drobcji maščobnega tkiva v stiku s hrustancem, pogosteje le kapljice maščobe. V 29 preparatih so prisotni fragmenti veziva oziroma miksoidega vezivnega tkiva z vretenastimi in zvezdastimi celicami. Kubični epitel je prisoten v 28 preparatih. Največkrat je v manjših enoslojnih skupkih celic. To so majhne uniformne celice s pičlo citoplazmo. Kuboidne celice ležijo včasih tudi posamezno, v nekaterih primerih pa v večjih plakih. V nobenem od preparatov ni izraženih celičnih atipij. V 20 primerih je bilo kubičnega epite-la malo, v 6 primerih precej, v dveh pa je celo prevladoval. V večini preparatov so prisotni alveolarni makrofagi, v nekaj preparatih še cilindrični epitel.



Sl. 4. Prisotnost značilnih citomorfoloških elementov hamartoma.

Figure 4. Presence of characteristic cytomorphologic elements of hamartoma.



Sl. 5. Hrustanec, fibromiksoidno vezivo, maščoba in epitel v citološkem preparatu (MGG).

Figure 5. Cartilage, fibromyxoid connective tissue, fat and epithelium in cytological slide (MGG).

Odločitev kirurško-onkološko-pulmološkega konzilija za večino bolnikov (21) je bila redno spremljanje rasti hamartoma z eno od slikovnih preiskav. V analiziranem obdobju je bilo na torakalni kirurgiji v Ljubljani operiranih 6 od 35 bolnikov. Pri vseh je bila končna histološka diagnoza hamartom. Pri 3 bolnikih, pri katerih je bila prav tako predlagana operacija, poseg zaenkrat še ni bil opravljen. Pri 5 bolnikih odločitev o načinu zdravljenja ni znana, ker niso bili bolnišnično obravnavani.

Razpravljanje

V osmih letih smo v bolnišnici Golnik obravnavali 35 bolnikov s pljučnim hamartomom. V tem obdobju smo obravnavali približno po 350 primarnih pljučnih karcinomov letno (14). Pljučni hamartomi so torej redki, a vendar najpogostejši benigni pljučni tumorji. So počasi rastoči. Največkrat so asimptomatski in jih odkrijemo naključno na pregledni rentgenski sliki prsnega koša. Pri vseh bolnikih, zajetih v naši raziskavi, so bili hamartomi naključne najdbe.

Rezultati starejših raziskav kažejo na 1,7- do 4-krat večjo incidenco hamartomov pri moških (4-7). Neobjavljena analiza iz leta 1994, v katero je bilo vključenih 15 bolnikov, kaže razmerje 3:2 v korist žensk. Enako razmerje med spoloma je bilo ugotovljeno v tej raziskavi. Povprečna starost bolnikov ob odkritju je v vseh dose-danjih raziskavah primerljiva tako med sabo kot tudi z našo raziskavo in je približno 60 let (4-7).

Pljučni hamartomi so v 80 do 90 % periferno ležeči tu-

morji. Pri vseh bolnikih, ki so bili vključeni v raziskavo in pri katerih je bila opravljena bronhoskopija, je bila lega periferna. Velikost tumorjev in njihova razporeditev med posameznimi pljučnimi režnji sta se ujemali z rezultati prejšnjih raziskav.

Objavljeni podatki podpirajo trditev, da je najučinkovitejša metoda za postavitve diagnoze hamartom, kombinacija CT preiskave prsnega koša in TIAB (10, 11). Ta kombinacija preiskav je bila najpogosteje uporabljena tudi pri naših bolnikih. Na zanesljivost obeh preiskav kaže podatek, da je pri vseh šestih bolnikih, ki so jim tumor operativno odstranili, končna diagnoza hamartom. Zadnja leta je CT preiskava prsnega koša vse pogosteje uporabljena metoda tudi v diagnostiki hamartomov in omogoča zelo natančno opredelitev posamezne spremembe v pljučih. Dosedanje raziskave so pokazale, da hamartomi v večini primerov na izvidih CT preiskav nimajo specifične slike. V štirih primerih je CT preiskava z visoko zanesljivostjo govorila za benigni proces, najverjetneje hamartom, zato invazivnejše preiskave niso bile potrebne in pri teh bolnikih pljučna punkcija ni bila opravljena. Ta podatek kaže na vedno večjo vlogo slikovnih preiskav v diagnostiki okroglih lezij v pljučih.

Že Dahlgren je leta 1966 ugotovil, da je hrustanec v citoloških preparatih patognomoničen za hamartom (8). To ugotovitev so kasneje večkrat potrdili (9-13). Prisotnost ostalih mezenhimskega komponent je bila opisana kasneje. V preparatih vseh 31 bolnikov je bila prisotna vsaj ena mezenhimska komponenta, vedno hrustanec. Tudi ostali elementi, značilni za hamartom, so bili zastopani v precej visokem odstotku. V dveh primerih je bilo kubičnega epitela zelo veliko. Ravno ta komponenta je do sedaj povzročala največ težav pri ločevanju benignih hamartomov od nekaterih malignih tumorjev (15, 16). Gre za reaktivno epitelijsko spremembo bolj verjetno sprva ob tumorju, ki kasneje z rastjo postane epitelijski vključek tumorja. Dokazali so, da so epitelijske celice hiperplastični pnevmociti II (15). V vseh preparatih naših bolnikov je bil kubični epitel brez atipij, kar govori v prid benignemu procesu. V opazovanem obdobju nismo imeli lažno pozitivnih citoloških izvidov. Prav tako nismo zasledili maligne transformacije hamartoma ali sinhronega pljučnega karcinoma. V literaturi ni zanesljivih

argumentov, ki bi podpirali možnost maligne transformacije hamartoma (17, 18). Podatki o sinhronih pljučnih karcinomih ali vzniku pljučnega karcinoma iz epitela, ujetega v hamartomu, si nasprotujejo (5-7).

Operativna odstranitev je bila opravljena pri šestih od 35 naših bolnikov, pri vseh ostalih je strokovni konzilij odločil, da zadostuje redno spremljanje bolnikov s slikovnimi preiskavami. Konzervativen pristop brez nepotrebnih invazivnih posegov se je izkazal za najbolj smiselnega v vseh dosedanjih raziskavah.

Zaključki

V diagnostiki hamartomov je najbolj smiselno začeti s CT preiskavo prsnega koša, ki v določenih primerih lahko natančno opredeli spremembo tako, da invazivnejša diagnostika ni potrebna. Naslednja preiskava, ki jo opravimo v nejasnih primerih ali za potrditev, je citološki pregled vzorca, dobljenega s TIAB. S tem se izognemo nepotrebnim kirurškim posegom, ki poleg večjih stroškov predstavljajo tudi večje tveganje za bolnika, ne prispevajo pa k večji kakovosti življenja.

Literatura

- Swensen SJ, Jett JR, Payne WS, Viggiano RW, Pairolero PC, Trastek VF. An integrated approach to evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 173-86.
- Sinner WN. Fine-needle biopsy of hamartoma of the lung. *Am J Rentgenol* 1982; 138: 65-9.
- Koutras P, Urschel HC, Paulson DL. Hamartomas of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 61: 768-76.
- Hernandez E, Reyes CV. Hamartomas of the lungs. *Illinois Medical J* 1980; 158: 331-4.
- Van den Bosch JM, Wagenaar SS, Corrin B, Elbers JR, Knaepen PJ, Westermann CJ. Mesenchymoma of the lung (so called hamartoma): a review of 154 parenchymal and endobronchial cases. *Thorax* 1987; 42: 790-3.
- Gjevre JA, Myers JL, Prakash UB. Pulmonary hamartomas. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 14-20.
- Lien YC, et al. Pulmonary hamartoma. *J Chin Med Assoc* 2004; 67: 21-6.
- Dahlgren S. Needle biopsy of intrapulmonary hamartoma. *Scand J Resp Dis* 1966; 47: 187-94.
- Ludwig ME, Otis RD, Cole SR, Westcott JL. Fine Needle aspiration cytology of pulmonary hamartomas. *Acta Cytol* 1982; 26: 671-7.
- Wiatrowska BA, Yazdi HM, Matzinger FRK, MacDonald LL. Fine needle aspiration biopsy of pulmonary hamartomas. *Radiologic, cytologic and immunocytochemical study of 15 cases. Acta Cytol* 1995; 39: 1167-74.
- Blanco JA, Romeo JA, Ortego J, Cacho MJP. Cytologic features of pulmonary hamartoma. Report of a case diagnosed by fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 2001; 45: 267-70.
- Dunbar F, Leiman G. The aspiration cytology of pulmonary hamartomas. *Diagn Cytopathol* 1989; 5: 174-80.
- Ramzy I. Pulmonary hamartomas: cytologic appearances of fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 1976; 20: 15-9.
- Debevec L, Debeljak A, Eržen J, Kovač V, Kern I. Characterization of lung cancer patients, their actual treatment and survival: experience in Slovenia. *Radiol Oncol* 2005; 39: 115-21.
- Uzaslan E, Ebsen M, Freudenberg N, Nakamura S, Costabel U. Reactive alveolar epithelium in chondroid hamartoma of the lung. *Acta Cytol* 2005; 49: 154-6.
- Hughes JH, Young NA, Wilbur DC, Renshaw AA, Mody DR. Fine-needle aspiration of pulmonary hamartoma: a common source of false-positive diagnoses in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in nongynecologic cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 19-22.
- Hayward RH, Carabasi RJ. Malignant hamartoma of the lung: fact or fiction? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967; 53: 457-66.
- Poulsen JT, Jacobsen M, Francis D. Probable malignant transformation of a pulmonary hamartoma. *Thorax* 1979; 34: 557-8.