

## Σκληρυντικό αιμαγγείωμα του πνεύμονα με νευροενδοκρινική διαφοροποίηση

Φ. Καρασαββίδου<sup>1</sup>, Ν. Φλάρης<sup>1</sup>, Μ. Λεοντσίνη<sup>1</sup>, Κλ. Γαβριηλίδης<sup>2</sup>

### *Sclerosing hamangioma of the lung with neuroendocrine differentiation*

*Karasavvidou F<sup>1</sup>, Flaris N<sup>1</sup>, Leontsini M<sup>1</sup>, Gabrielides CG<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Department of Pathology, General Hospital Hippokration, Thessaloniki, <sup>2</sup>Diagnostic Center of Histopathology and Cytology, Mitropoleos street 64, Thessaloniki.*

*We report a case of sclerosing hemangioma of the lung, found incidentally as a solitary mass on chest roentgenogram in an asymptomatic 59 years old woman. Surgical excision and pathological examination of the mass was performed.*

*Grossly, the lesion was a well circumscribed tumor with greater diameter 2 cm.*

*The tumor showed a variable histological appearance, consisting of the four major typical histological patterns of sclerosing hemangioma of the lung: solid, papillary, haemorrhagic and sclerotic. We also recognised focal neuroendocrine differentiation, based on the histological and immunohistochemical findings. Sclerosing hemangioma of the lung is a benign condition and its prognosis is excellent.*

**Key words:** *sclerosing hemangioma, lung, papillary pneumonocytoma.*

Περιγράφουμε περίπτωση σκληρυντικού αιμαγγειώματος του πνεύμονα, σε γυναίκα ηλικίας 59 ετών. Η ασθενής ήταν ασυμπτωματική και σε τυχαίο ακτινολογικό έλεγχο διαπιστώθηκε πως φέρει στο δεξιό λοβό του πνεύμονα μονήρη, σαφώς περιγεγραμμένη μάζα. Ακολούθησε χειρουργική αφαίρεση της μάζας και παθολογοανατομική εξέταση αυτής.

Μακροσκοπικά παρατηρήθηκε σαφώς περιγεγραμμένος, σφαιρικός όγκος μ.δ. 2 εκ.

Μικροσκοπικά τέθηκε η διάγνωση του σκληρυντικού αιμαγγειώματος του πνεύμονα, με τα τέσσερα τυπικά ιστολογικά πρότυπα ανάπτυξης: συμπαγές, δηλώδες, αιμορραγικό και σκληρυντικό. Εστιακά διαπιστώθηκε, ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά, νευροενδοκρινική διαφοροποίηση του νεοπλάσματος.

Το σκληρυντικό αιμαγγείωμα του πνεύμονα είναι σπάνιος, καλοήθης όγκος και

η απλή εκτομή οδηγεί στην ίαση του ασθενή.

**Λέξεις-κλειδιά:** σκληρυντικό αιμαγγείωμα, πνεύμονας, δηλώδες πνευμονοκύττωμα.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σκληρυντικό αιμαγγείωμα του πνεύμονα αποτελεί σπάνιο καλοήγη όγκο, ο οποίος περιγράφηκε πρώτη φορά το 1956 από τους Liebow και Hubbell<sup>1</sup>. Στη συνέχεια οι Katzenstein και συν., με τη συμβουλευτική καθοδήγηση του Liebow, δημοσίευσαν το 1980 μια σειρά από 51 περιστατικά που καλύπτουν διάρκεια 17 ετών (1957-1974)<sup>2</sup>.

Η ποικιλία των ιστολογικών εικόνων με το απλό μικροσκόπιο, οδήγησε στην χρησιμοποίηση πολλαπλών όρων για την περιγραφή αυτού του νεοπλάσματος, όπως "μεταφλεγμονώδης ψευδοόγκος", "ιστιοκύττωμα", "ινοξάνθωμα" και "δηλώδες πνευμονοκύττωμα". Ο Liebow χρησιμοποίησε τον όρο σκληρυντικό αιμαγγείωμα, πιστεύοντας πως οι πληρούμενοι από πρόσφατο αίμα κυστικοί χώροι που παρατηρούνται στο απλό μικροσκόπιο, αποτελούν γνήσιους αγγειακούς χώρους<sup>3</sup>.

Αν και περαιτέρω μελέτες με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους διαλεύκαναν την ιστογενετική προέλευση του όγκου, ο οποίος θεωρείται πλέον επιδηλιακής προέλευσης, ο όρος σκληρυντικό αιμαγγείωμα έχει καθιερωθεί και είναι ο ευρύτερα χρησιμοποιούμενος.

Η ονομασία "καλοήγηδης νευροενδοκρινής όγκος του πνεύμονα" προτάθηκε πρόσφατα από τους Hong-Min και συν. και οφείλεται σε μερική νευροενδοκρινική διαφοροποίηση του νεοπλάσματος, η οποία μπορεί να πιστοποιηθεί ανοσοϊστοχημικά<sup>4</sup>.

Παρουσιάζουμε περίπτωση σκληρυντικού αιμαγγείωματος του πνεύμονα με νευροενδοκρινική διαφοροποίηση, σε γυναίκα ηλικίας 59 ετών. Το περιστατικό δημοσιεύεται λόγω της σπανιότητάς του και του προβληματισμού που εμφανίζει στην κλινική, απεικονιστική και ιστομορφολογική διαφορική του διάγνωση.

## ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

### ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Η περίπτωση μας αφορά γυναίκα ηλικίας 59 ετών. Σε τυχαίο ακτινολογικό έλεγχο διαπι-

στάθηκε ότι στον κάτω λοβό του δεξιού πνεύμονα φέρει μονήρη, σαφώς περιγεγραμμένη μάζα, μεγίστης διαμέτρου 2 εκ. Ακολούθησε χειρουργική αφαίρεση της μάζας. Η ασθενής ένα χρόνο μετά την επέμβαση είναι σε άριστη γενική κατάσταση.

## ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Το χειρουργικό παρασκεύασμα ήταν σφηνοειδές τεμάχιο πνεύμονα διαστ. 7Χ3Χ1,5 εκ. που σε διατομή παρουσίαζε σαφώς περιγεγραμμένο, σφαιρικό, συμπαγή όγκο, μεγίστης διαμέτρου 2εκ., με ελαστική ή σαρκώδη σύσταση και κρητιδώδεις ή αιμορραγικές δέσεις.

## ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Στις τομές από διάφορες δέσεις του όγκου παρατηρήθηκε ποικιλία ιστολογικών εικόνων. Τα όρια του νεοπλάσματος ήταν σαφή, χωρίς σχηματισμό κάψας και χωρίς διήθηση του γύρω πνευμονικού παρεγχύματος, το οποίο παρουσίαζε αντιδραστικές φλεγμονώδεις αλλοιώσεις. Στη μεγαλύτερή του έκταση αποτελούνταν από αναστομούμενες ομάδες ατρακτόμορφων κυττάρων. Μεταξύ αυτών διακρίθηκαν υποστρόγγυλα, ομοιόμορφα, ελαφρώς ανισομεγέδη, επιδηλιόμορφα κύτταρα, τα οποία διατάσσονταν σε συμπαγείς ομάδες, και νησιδοειδείς ή δηλόμορφους σχηματισμούς με γεωγραφική κατανομή (Εικόνα 1α). Οι πυρήνες ήταν μικροί, ισομεγέδεις, αραιοχρωματικοί, χωρίς/ή με δυσδιάκριτο πυρήνιο. Σε λίγους πυρήνες παρατηρήθηκαν ενδοπυρηνικά κυτταροπλασματικά έγκλειστα. Το κυτταρόπλασμα ήταν διαυγές ή ελαφρώς ηωσινόφιλο, με σαφή όρια.

Η πυρηνοπλασματική αναλογία ήταν μικρή, ενώ μιτώσεις, κυτταρική ατυπία ή νεκρώσεις δεν παρατηρήθηκαν.

Επίσης παρατηρήθηκαν κυστικοί σχηματισμοί που καλύπτονταν από πολύστιβο επιδηλιο αναπνευστικού τύπου ή από βλεννώδες επιδηλιο και σε άλλες δέσεις από κυβικό, ηωσινόφιλο επιδηλιο (Εικόνα 1β,γ). Μερικοί από αυτούς προσομοίαζαν με βρογχιόλια. Σε

άλλη δέση παρατηρήθηκαν κυστικά διατεταμένοι χώροι πληρούμενοι από πρόσφατο αίμα, χωρίς επιθηλιακή κάλυψη (Εικόνα 1δ).

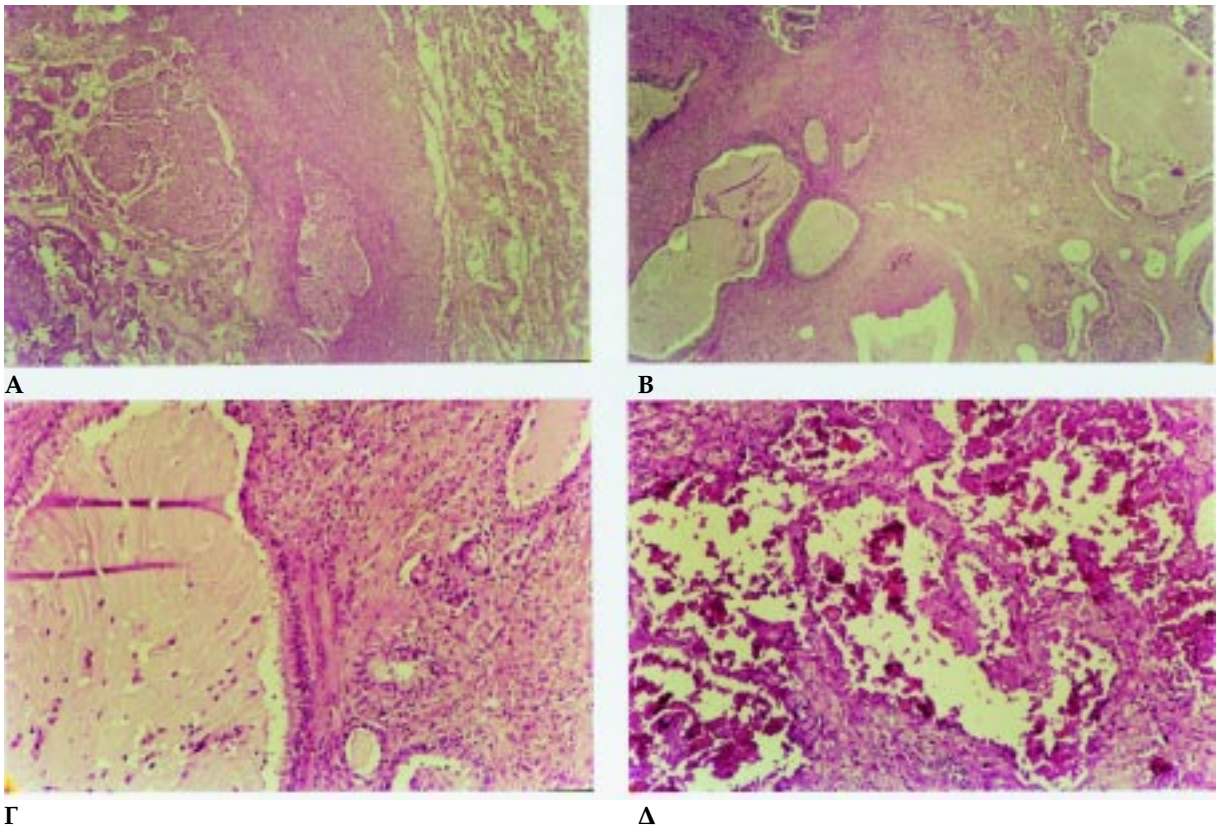
Το υπόστρωμα ήταν πλούσιο σε δικτυωτές ίνες, που περιέβαλλαν μεμονωμένα κύτταρα ή μικρές ομάδες κυττάρων (Εικόνα 2), εμφάνιζε υαλοειδοποιημένη ίνωση με μικροασβεστώσεις εστιακά και διάχυτα κατανεμημένες φλεγμονώδεις διηθήσεις, κυρίως με λεμφοκύτταρα, λιγότερα πλασματοκύτταρα και λίγα αφρώδη μακροφάγα.

Ο κύριος νεοπλασματικός πληθυσμός των ατρακτόμορφων κυττάρων έδειξε έντονη, διάχυτη δετικότητα στη βιμεντίνη και στο επιθηλιακό μεμβρανικό αντιγόνο (EMA) (Εικόνα 3α,γ), ενώ ήταν αρνητικός στους ανοσοϊστοχημικούς δείκτες: CD-34, παράγοντα VIII, κερατίνη υψηλού M.B.346E12, κερατίνη 7, κερατίνη 20, πρωτεΐνη S-100 και χρωμογρανίνη. Οι

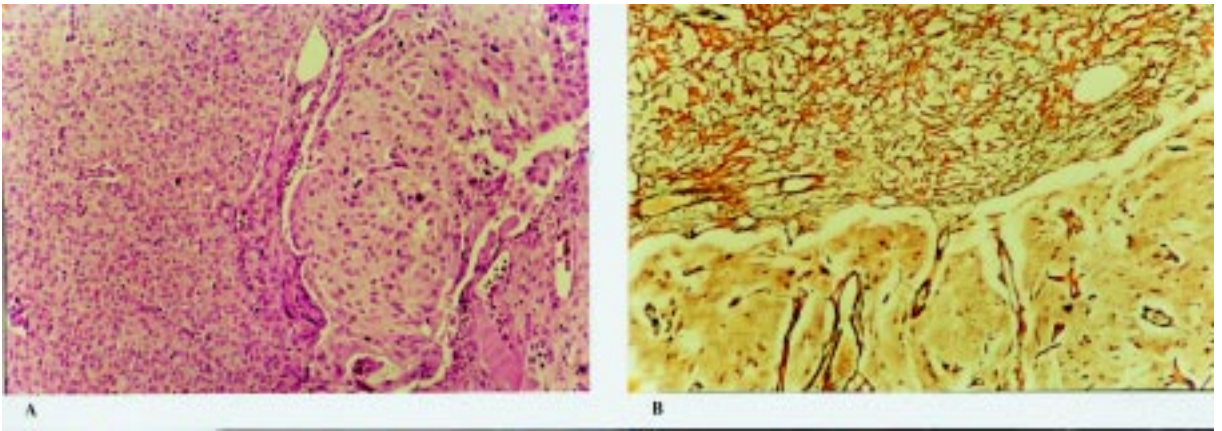
ομάδες των επιθηλιόμορφων κυττάρων εμφάνιζαν εστιακά δετικότητα στη χρωμογρανίνη (Εικόνα 3β) και στην πρωτεΐνη S-100 (Εικόνα 3δ), εύρημα το οποίο συμφωνεί με την πρόσφατη διεθνή βιβλιογραφία<sup>4</sup>, μέτρια δετικότητα στις κερατίνες χαμηλού μοριακού βάρους, ενώ ήταν αρνητικές στη βιμεντίνη, EMA, CD-34, παράγοντα VIII, κερατίνη υψηλού M.B.346E12, κερατίνη 7 και κερατίνη 20. Το επιθήλιο των κυστικών χώρων που προσομοίαζαν με βρογχιόλια, ήταν έντονα δετικό στις κερατίνες χαμηλού μοριακού βάρους (Εικόνα 3ζ).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το σκληρυντικό αιμαγγείωμα του πνεύμονα αποτελεί σπάνιο καλοήγη όγκο, ο οποίος σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80% παρατηρείται σε γυναίκες κάθε ηλικίας από 15 έως 83 ετών



**Εικόνα 1.** **A.** ΑΕ X 46: Αναστομούμενες ομάδες επιθηλιοειδών και ατρακτόμορφων κυττάρων. Δεξιά διακρίνονται τα σαφή όρια του νεοπλάσματος από το γύρω παρέγχυμα. **B.** ΑΕ X 46: Κυστικοί σχηματισμοί επαλειφόμενοι από επιθήλιο αναπνευστικού τύπου ή βλεννώδες επιθήλιο. **Γ.** ΑΕ X 177: Μεγαλύτερη μεγέθυνση της εικόνας 1β, όπου διακρίνεται σαφώς το βλεννώδες επιθήλιο που επαλείφει ορισμένους από τους κυστικούς σχηματισμούς. **Δ.** ΑΕ X 177: Κυστικά διατεταμένοι χώροι πληρούμενοι από πρόσφατο αίμα, χωρίς επιθηλιακή κάλυψη.



**Εικόνα 2. α.** AE X 177: Συμπαγής ομάδα ατρακτόμορφων κυττάρων (αριστερά) και ομάδα επιθηλιομορφων κυττάρων (δεξιά). Δεν παρατηρούνται ατυπία ή πυρηνοκινησίες. **β.** Gomori x 177: Χρώση δικτυωτών ινών σε αντίστοιχη θέση της εικόνας 2α. Πυκνό δίκτυο δικτυωτών ινών στις ατρακτόμορφες περιοχές (άνω ήμισυ της εικόνας) και αραιό στις επιθηλιομορφες περιοχές (κάτω ήμισυ της εικόνας).

(μέση ηλικία 44 έτη)<sup>3</sup>.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων (78%), όπως και στην περίπτωση μας, πρόκειται για ασυμπτωματικούς ασθενείς, στους οποίους σε τυχαίο ακτινολογικό έλεγχο διαπιστώνεται μονήρης, σαφώς περιγεγραμμένη μάζα, ενίοτε με επασβεστώσεις. Στην περίπτωση των συμπτωματικών αρρώστων, αυτοί προσέρχονται με βήχα, αιμόπτυση, θωρακικό άλγος, ή αναφέρουν ιστορικό συχνών κρυσταλλογονιμίων (>50%) ενδοπαρεγχυματικά. Συνήθως πρόκειται για μονήρη μάζα ενώ σπάνια αναγνωρίζεται μια κύρια μεγάλη μάζα με δορυφόρες εστίες μικρότερες σε μέγεθος. Η ανάπτυξη του όγκου είναι βραδυτάτη<sup>5</sup>.

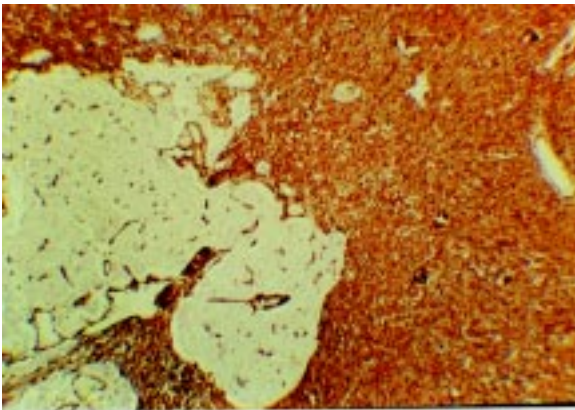
Μακροσκοπικά, ο όγκος είναι σαφώς περιγεγραμμένος χωρίς σχηματισμό κάψας, σφαιρικός ή ωοειδής, μεγίστης διαμέτρου από 0,4 έως 8εκ., απωδεί το γύρω πνευμονικό παρέγχυμα και αποκολλάται εύκολα από αυτό.

Μικροσκοπικά παρατηρούνται τέσσερις ιστολογικοί τύποι: ο συμπαγής, ο δηλώδης, ο σκληρυντικός και ο αιμορραγικός. Σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των περιπτώσεων συνυπάρχουν τουλάχιστον τρεις από τους ανωτέρω τύπους, ενώ σ' όλες τις περιπτώσεις παρατηρούνται περισσότεροι του ενός<sup>3</sup>.

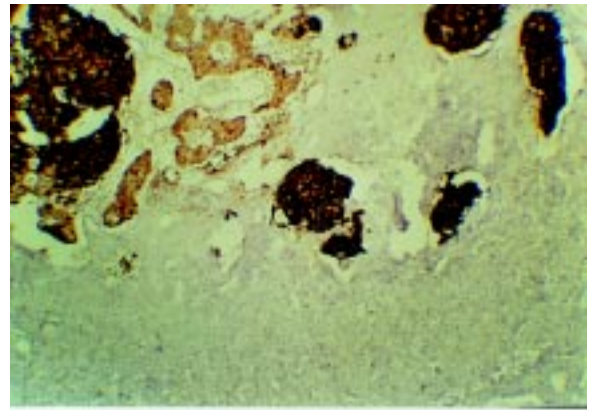
Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι επιθηλιομορφα, στρογγυλά, μεσαίου μεγέθους, ομοιόμορφα, με στρογγυλό ή ωοειδή αραιοχρωματικό πυρήνα και δυσδιάκριτο πυρήνιο. Στις συμπαγείς περιοχές φέρουν κυτταρόπλασμα δια-

υγές. Τα κύτταρα που επαλείφουν τους δηλώδεις σχηματισμούς είναι κυβοειδή, μεγάλα, με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και πυρήνα στον οποίο μπορεί να παρατηρηθούν ενδοπυρηνικά κυτταροπλασματικά έγκλειστα. Κατά θέσεις τα νεοπλασματικά αναμιγνύονται με φλεγμονώδη κύτταρα, λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μαστοκύτταρα. Κοντά στους κυστικούς χώρους με το αιμορραγικό περιεχόμενο ανευρίσκονται σιδηροφάγα και αφρώδη ιστιοκύτταρα. Το υπόστρωμα είναι ινώδες, συχνά με εστιακή σκλήρυνση. Σπανιότερα, μπορεί να παρατηρηθεί ώριμος λιπώδης ιστός, κρύσταλλοι χολοστερόλης με παρουσία γιγαντοκυττάρων τύπου ξένου σώματος γύρω από αυτούς, ηωσινόφιλα ή ελαφρώς βασίφιλα στροβιλοειδή σωμάτια ή δισκοειδείς ινώδεις πλάκες με υαλοειδοποίηση και κεντρικές επασβεστώσεις δυστροφικού τύπου<sup>5</sup>. Σπανιότατα αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία λεμφαδενικές μεταστάσεις<sup>3</sup> ή διήθηση του διάμεσου ιστού του πνευμονικού παρεγχύματος<sup>5</sup>.

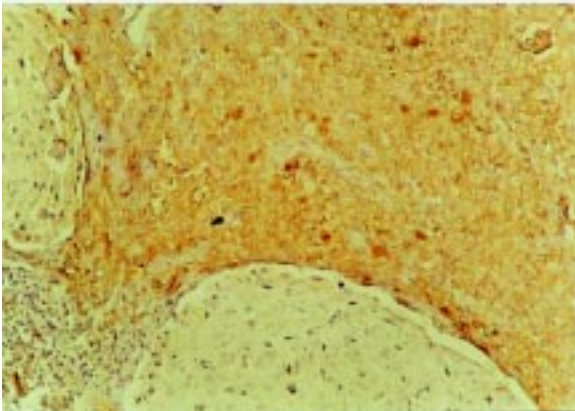
Παρ' όλη την πλήρη μακροσκοπική και μικροσκοπική μελέτη του νεοπλάσματος η ιστογενετική προέλευσή του αποτέλεσε και συνεχίζει να αποτελεί αίνιγμα. Οι Haas και συν. βασίζονται στα ευρήματα με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο υπέδεσαν την ενδοθηλιακή καταγωγή των νεοπλασματικών κυττάρων<sup>6</sup>, ενώ το 1983 οι Katzstein και συν. υποστήριξαν τη μεσοθηλιακή προέλευσή τους<sup>7</sup>. Ωστόσο καμμία από τις ανωτέρω θεωρίες, δεν έγινε ευρέως αποδεκτή.



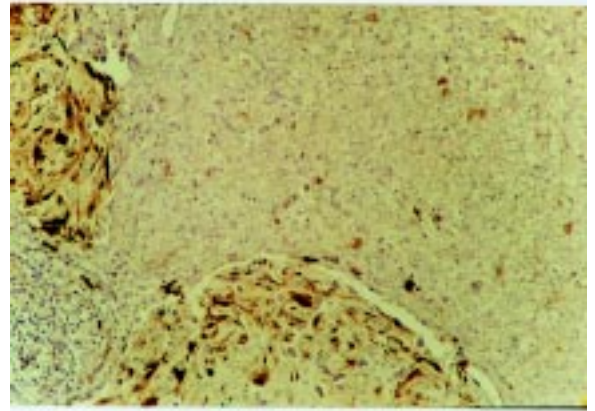
Α



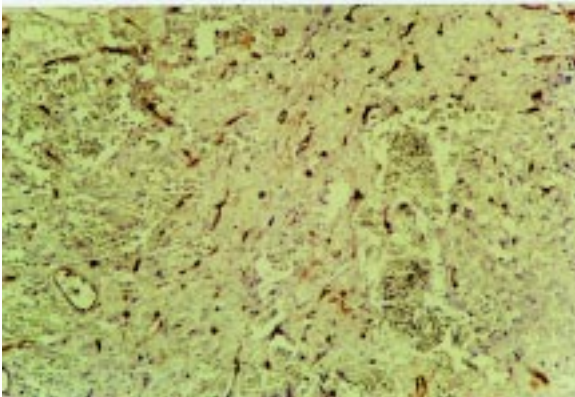
Β



Γ



Δ



Ε



Ζ

**Εικόνα 3.** Ανοσοϊστοχημικοί δείκτες: **α.** Βιμεντίνη X 73: δετική έκφραση στον κύριο νεοπλασματικό πληθυσμό των ατρακτόμορφων κυττάρων. **β.** Χρωμογρανίνη X 73: δετικότητα στις επιθηλιομόρφες ομάδες κυττάρων. **γ.** EMA X 177: δετική έκφραση στις συμπαγείς ομάδες των ατρακτόμορφων κυττάρων. **δ.** S-100 X 177: εστιακή δετικότητα στις ομάδες των επιθηλιοειδών κυττάρων. **ε.** CD-34 X 177: Κυστικά διατεταμένοι χώροι, πληρούμενοι από πρόσφατο αίμα, οι οποίοι δεν επενδύονται από επιθηλιακά κύτταρα. Είναι αρνητικοί στον επιθηλιακό δείκτη CD-34 σε αντίθεση με τα μικρά αγγεία που παρατηρούνται διάσπαρτα εντός του νεοπλάσματος και εμφανίζουν δετικότητα. **ζ.** Υψηλού M.B. Κερατίνες (34βE12) X 73: έντονη δετικότητα στους κυστικούς σχηματισμούς που επαλείφονταν από επιθήλιο αναπνευστικού τύπου ή βλενώδες επιθήλιο.

Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αναγνωρίζονται τρεις τύποι κυττάρων τα οποία πιθανό-

τα αποτελούν φαινοτυπική παραλλαγή ενός αρχικού. Χαρακτηριστικότερα είναι τα "σκοτει-

νά" κύτταρα, τα οποία περιέχουν άφθονο τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο, ριβοσωμάτια, μιτοχόνδρια και οσμιόφιλα σωμάτια τα οποία προσομοιάζουν με τα σωμάτια surfactant των πνευμονοκυττάρων τύπου 2. Παρατηρούνται επίσης τα "ανοιχτόχρωμα" κύτταρα με λιγότερα κυτταροπλασματικά οργανύλια και ένα τρίτο είδος κυττάρων ενδιάμεσο μεταξύ των δύο προαναφερθέντων. Άλλοι ερευνητές έχουν περιγράψει ένα τύπο κυττάρων με διαφοροποίηση προς κύτταρα Clara<sup>8-10</sup>.

Τα ανοσοϊστοχημικά ευρήματα ποικίλλουν στις διάφορες μελέτες, δέτουν την υπόνοια της επιδηλιακής προέλευσης των κυττάρων και αποκλείουν την ενδοθηλιακή καταγωγή, διότι σ' όλες τις σειρές απέβησαν αρνητικά στους δείκτες: παράγοντα VIII, CD34, λεκτίνη ulex europeus και στην ATP-αση<sup>11-15</sup>. Οι Haimoto και συν. επί μελέτης 7 περιστατικών δημοσίευσαν τη δετική έκφραση EMA στα κύτταρα<sup>12</sup>.

Επίσης τα κύτταρα που επαλείφουν τους δηλώδεις σχηματισμούς εκφράζουν τους δείκτες EMA, κυτοκερατίνες και βιμεντίνη. Οι Huszar και συν. αναφέρουν δετικότητα στην βιμεντίνη ενώ στα κύτταρα που επαλείφουν τους δηλώδεις σχηματισμούς δετικότητα στις κυτοκερατίνες<sup>13</sup>. Οι Yousem και συν. αναφέρουν δετικότητα στις κυτοκερατίνες, EMA, CEA, βιμεντίνη, αποπρωτεΐνη του surfactant και στο αντιγόνο των κυττάρων Clara<sup>14</sup>. Σε μελέτη των Chan και συν., παρατηρήθηκε δετική έκφραση στους δείκτες: κυτοκερατίνες (Cam 5,2 - MNF 116), βιμεντίνη, EMA, α-ακτίνη λείων μυικών ινων, CD68, S-100 πρωτεΐνη, οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς.

Σε κανένα από τα περιστατικά τους δεν παρατηρήθηκε δετικότητα στο surfactant, τον παράγοντα VIII, το CD34 και το MAC387<sup>15</sup>. Σε πρόσφατα δημοσιευμένη εργασία των Hong-Min Xu και συν., επί μελέτης 32 περιστατικών, στην πλειονότητα των περιπτώσεων αναφέρεται δετική έκφραση σε νευροενδοκρινείς δείκτες (NSE, χρωμογρανίνη Α, συναπτοφυσίνη, κορτικοτρόπο ορμόνη, αυξητική ορμόνη, καλσιτονίνη και γαστρίνη), εύρημα στο οποίο οι συγγραφείς στηρίζουν τον προτεινόμενο όρο "καλοήθης νευροενδοκρινής όγκος του πνεύμονα"<sup>4</sup>.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει καλοήθεις και κακοήθεις οντότητες, όπως τον φλεγμονώδη ψευδοόγκο, το αδενοκαρκίνωμα, το πνευμονικό βλάστωμα, το επιδηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα, τον καλοήθη διαυγο-

κυτταρικό όγκο, το ιστοκύτωμα, το πλασματοκυτταρικό κοκκίωμα, αγγειακές ανωμαλίες, μεταστατικά καρκινώματα (θυρεοειδή, νεφρού), το παραγαγγλίωμα και το καρκινοειδές.

Η διάγνωση είναι σχετικά εύκολη με την προϋπόθεση ότι ο παθολογοανατόμος γνωρίζει την οντότητα, ώστε να συνδυάσει τα ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα με το κλινικό ιστορικό και τα εργαστηριακά δεδομένα. Η πρόγνωση είναι άριστη και η απλή εκτομή αποτελεί τη θεραπεία.

Η περίπτωση μας παρουσίασε όλα τα τυπικά κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά της οντότητας, με το επιπλέον ανοσοϊστοχημικό εύρημα της νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης του όγκου, το οποίο έδωσε το διαφοροδιαγνωστικό προβληματισμό κυρίως μεταξύ σκληρυντικού αιμαγγειώματος και καρκινοειδούς. Η ποικιλία ωστόσο των ιστολογικών μορφολογικών προτύπων σε συνδυασμό με τα ανοσοϊστοχημικά ευρήματα συνηγορούν υπέρ του σκληρυντικού αιμαγγειώματος με νευροενδοκρινική διαφοροποίηση, παρά υπέρ του καρκινοειδούς<sup>4</sup>. Το εύρημα αυτό είναι επίσης ενισχυτικό στοιχείο της επιδηλιακής προέλευσης του σκληρυντικού αιμαγγειώματος, η οποία έχει τη δυνατότητα νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Liebow AA, Hubbel DS. Sclerosing hemangioma (histiocytoma, xanthoma) of the lung. *Cancer* 9:53-75, 1956.
2. Katzenstein AA, Gmelich JT, Carrington CB. Sclerosing hemangioma of the lung. A clinicopathologic study of 51 cases. *Am J Surg Pathol* 4:343-356, 1980.
3. T.V. Colby, M.N.Koss, W.D.Travis. Tumors of the Lower Respirator Track. Atlas of Tumor Pathol.3rd series.Am. Forces Institute of Pathology. Washington, 1995:465-471.
4. Hong-Min Xu, Wei-Hua Li, Ning Hou et al. Neuroendocrine Differentiation in 32 Cases of So-called Sclerosing Hemangioma of the lung: Identified by Immunohistochemical and Ultrastructural Study. *Am J Surg Pathol* 21(9):1013-1022, 1997.
5. Dail DH, Hammar SP. Pulmonary Pathology. Springer Verlag 1988:879-889.
6. Haas JE, Unnis EJ, Totten RS. Ultrastructure of a sclerosing hemangioma of the lung. *Cancer* 30:1092-1106, 1972.
7. Katzenstein AA, Weise DL, Fulling K, Battifo-

- ra H. So-called sclerosing hemangioma of the lung. Evidence for mesothelial origin. *Am J Surg Pathol* 7:3-14, 1983.
8. Spencer H, Nambu S. Sclerosing hemangioma of lung. *Histopathology* 10:477-487, 1986.
  9. Kennedy A. Sclerosing hemangioma of the lung: an alternative view of its development. *J Clin Pathol* 26:792-799, 1973.
  10. Palacios JJN, Escribano PM, Toledo J, Garzon A, Larru E, et al. Sclerosing hemangioma of the lung: an ultrastructural study. *Cancer* 44:949-955, 1979.
  11. Rodrigues-Soto J, Colby TV, Rouse RV. A critical examination of the immunophenotype of pulmonary sclerosing hemangioma. *Am J Surg Pathol* 24(3):442-450, 2000.
  12. Haimoto H, Tsutsumi Y, Nagura H, Nakashim N, Watanabe K. Immunohistochemical study of so-called sclerosing hemangioma of the lung. *Virch Arch (Pathol Anat)* 40:419-430, 1985.
  13. Huszar M, Suster S, Herczeg E, Geiger B. Sclerosing hemangioma of the lung: immunohistochemical demonstration of mesenchymal origin using antibodies to tissue-specific intermediate filaments. *Cancer* 58:2422-2427, 1986.
  14. Yousem SA, Wick MR, Singh G et al. So-called sclerosing hemangioma of lung. An immunohistochemical study supporting a respiratory epithelial origin. *Am J Surg Pathol* 12:582-590, 1988.
  15. Leong AS-Y, Chan K-W. A morphological and immunohistochemical study of 25 cases of so-called sclerosing haemangioma of the lung. *Histopathology* 27:121-128, 1995.