

# NÁDORY PNS

---



MUDr. Michael Michal  
Šiklův ústav patologie Plzeň  
Bioptická laboratoř s.r.o. Plzeň



# Obsah přednášky

- Schwannom
- Perineuriom
- Neurofibrom
- Neurofibrom vs. Atypický neurofibrom vs. Low grade MPNST
- MPNST
- PNST zaživacího traktu
- Hybridní tumory
- Nádory z granulárních buněk



WE'LL DO *A BIOPSY* TO  
BE SURE, BUT I'M FAIRLY  
CERTAIN IT'S A SWANNOMA

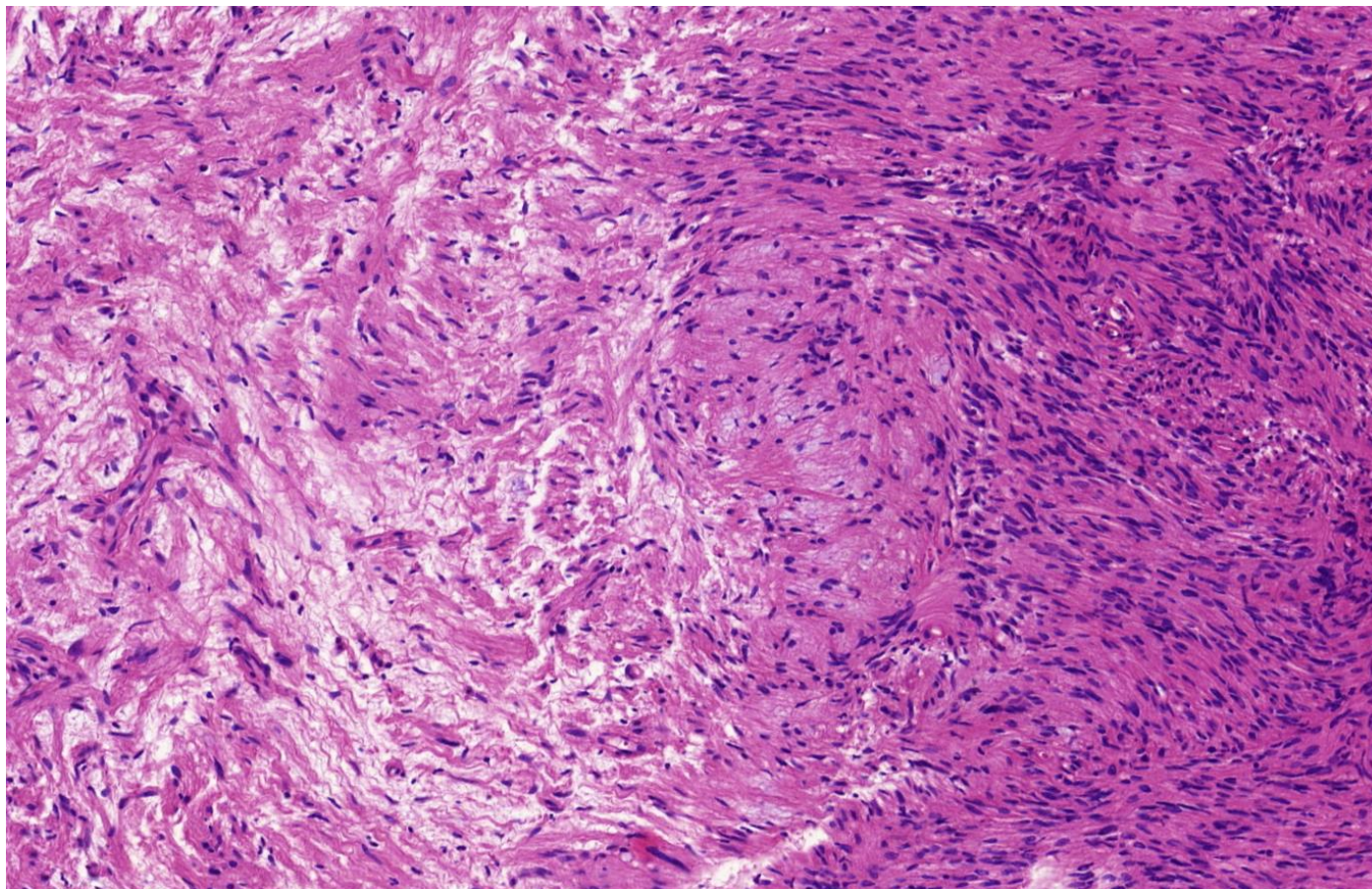


# SCHWANNOM

# SCHWANNOM

---

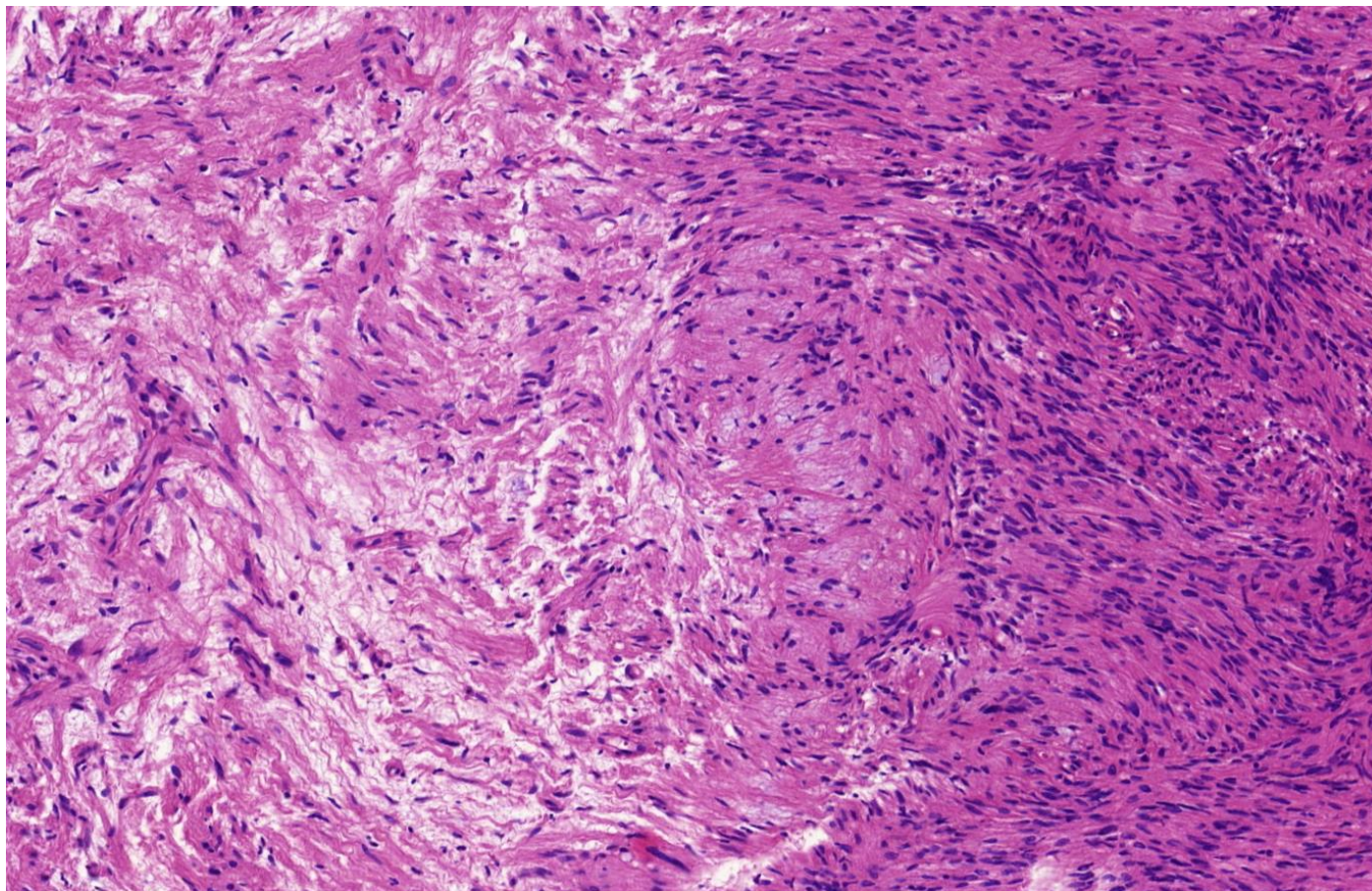
- Postihuje všechny věkové kategorie, typicky 4-6. dekáda
- Většinou solitární a sporadický
- Nejčastěji postihují kůži a podkoží končetin, hlavy a krku
- I **paravertebrálně** – retroperitoneum, mediastinum – zde často tvar **přesýpacích hodin**
- Většina mimo CNS, tvoří ale až 8% intrakraniálních tumorů
- Mnohočetné postižení u 2 syndromů:
  - Neurofibromatóza 2 – 3%
  - Schwannomatóza – 2%



# SCHWANNOM

---

- Složený z dobře diferencovaných Schwannových buněk
- Antoni A – celulárnější a organizovanější
- Antoni B
- Výrazné hyalinizované cévy
- Pěnité makrofágy
- Většinou enkapsulovaný



# SCHWANNOM

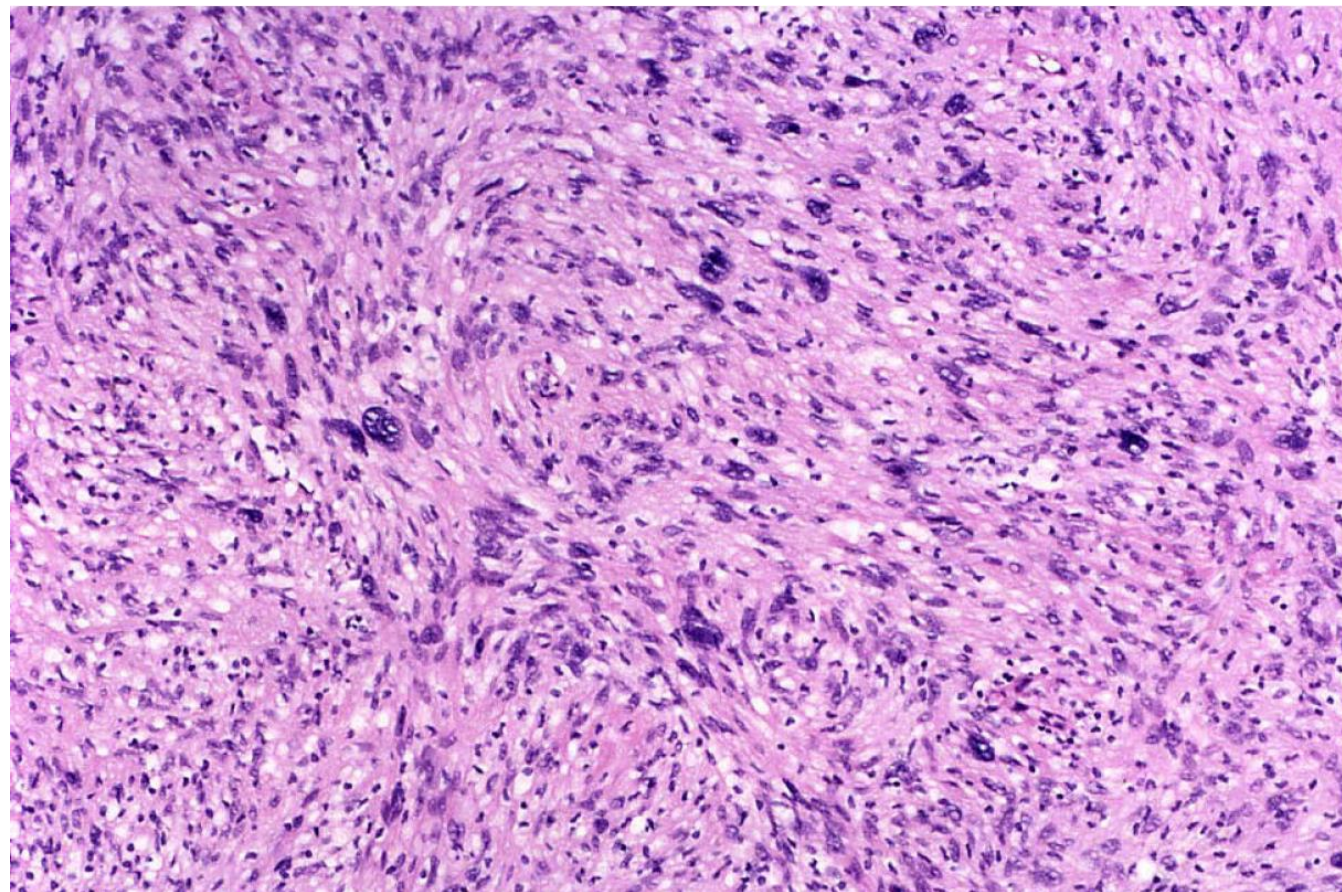
---

- Mohou se vyskytovat na neočekávaných místech a mohou mít neobvyklý imunofenotyp - desmin, CK pozitivita atd.
- Typicky difúzně pozitivní s S100 proteinem a SOX10, Kolagen IV
- Vznik MPNST ze schwannomu velmi vzácný, pokud ano, pak nejčastěji jako epitelioidní MPNST, možnost transformace v angiosarkom
- Existuje několik růstových variant:
  - **Ancient**
  - **Neuroblastoma - like**
  - **Plexiformní**
  - **Epitelioidní**
- Mikrocystický/retikulární
- Celulární
- Psammomatózní melanotický schwannom – **neřadí se již mezi schwannomy!!**

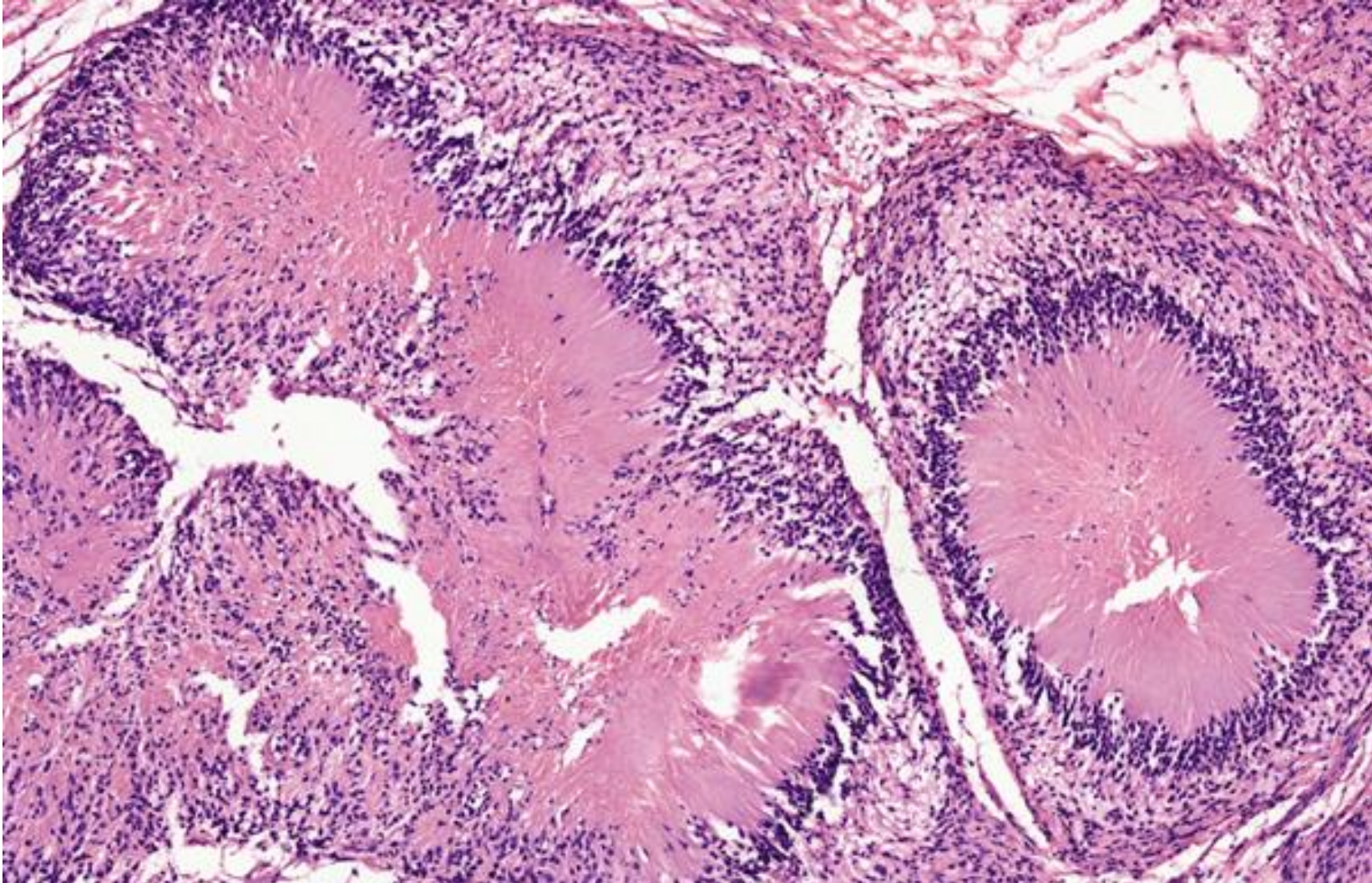
# ANCIENT SCHWANNOM

---

- **Degenerativní jaderné atypie**
- Často u dlouhotrvajících lézí
- Vyskytují se většinou s dalšími degenerativními změnami jako tvorba cyst, kalcifikace, hemoragie, hyalinizace, histiocyty
- **Chybí mitózy**
- **Bez prognostického významu**



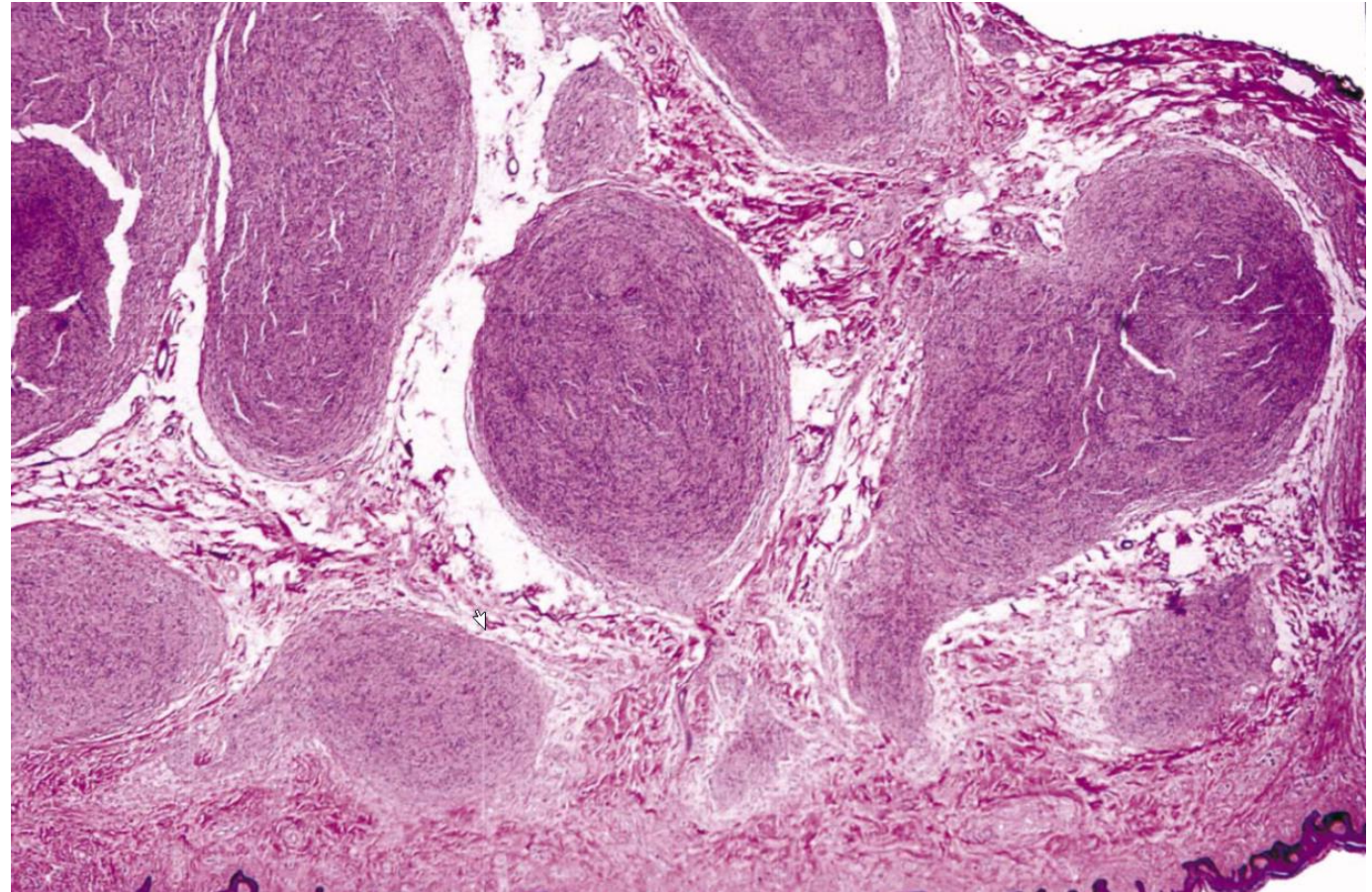
# NEUROBLASTOMA-LIKE SCHWANNOM





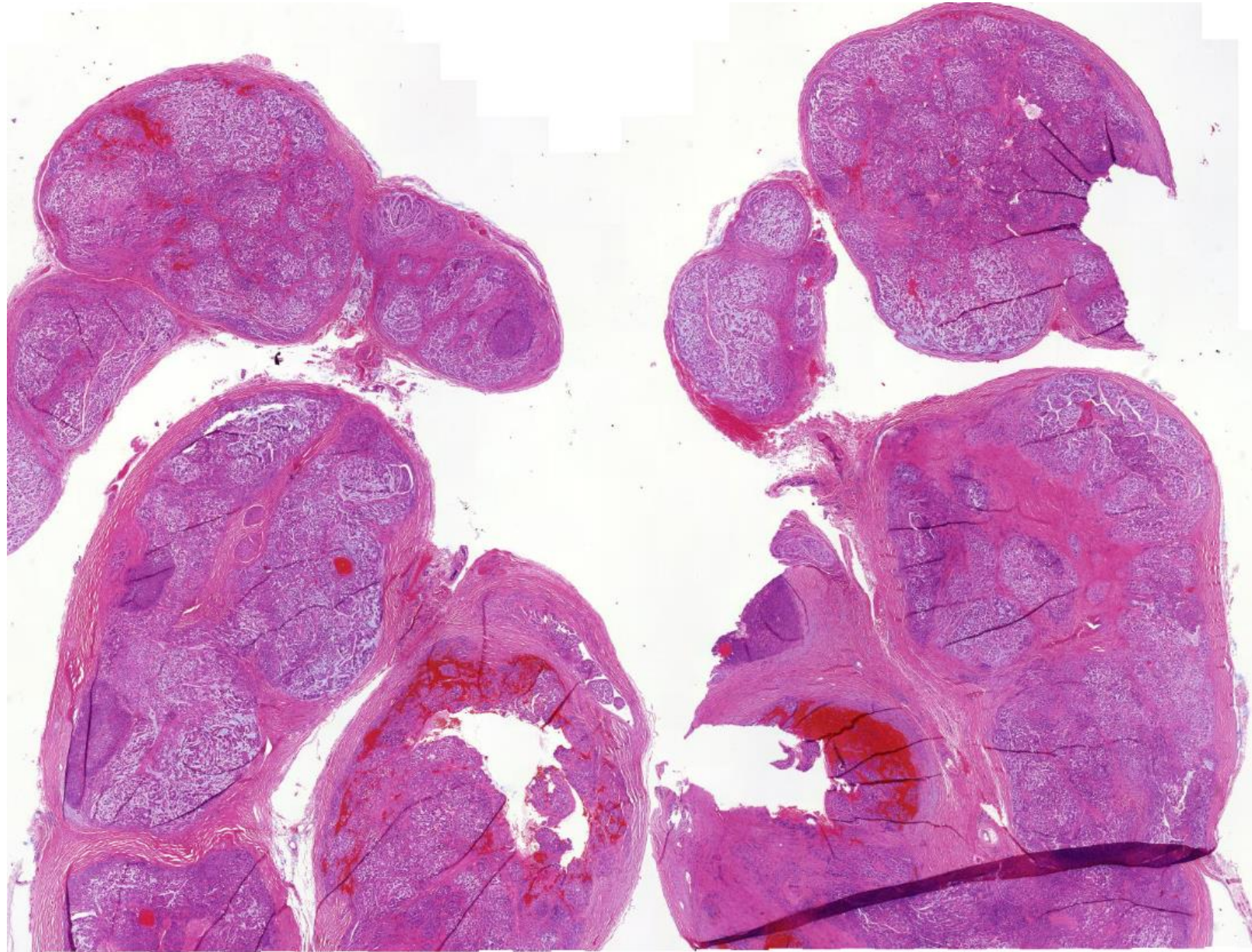
# PLEXIFORMNÍ SCHWANNOM

- Často u dětí
- Chová lokálně agresivně, **časté recidivy**
- Vzácná asociace s NF2 či schwannomatózou
- Většinou kůže, hluboko uložené jsou vzácné
- Více celulární



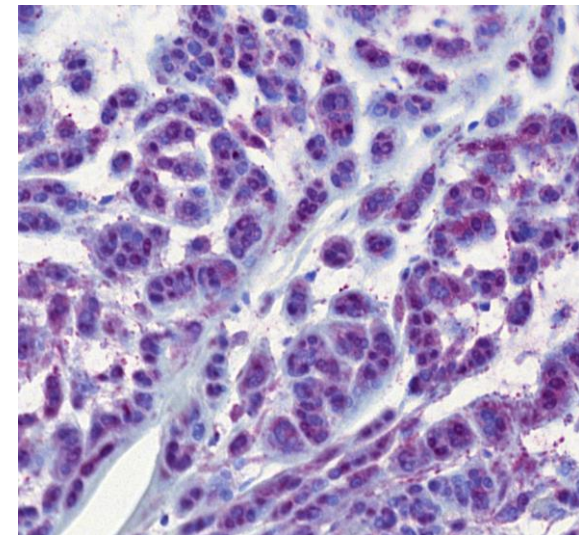
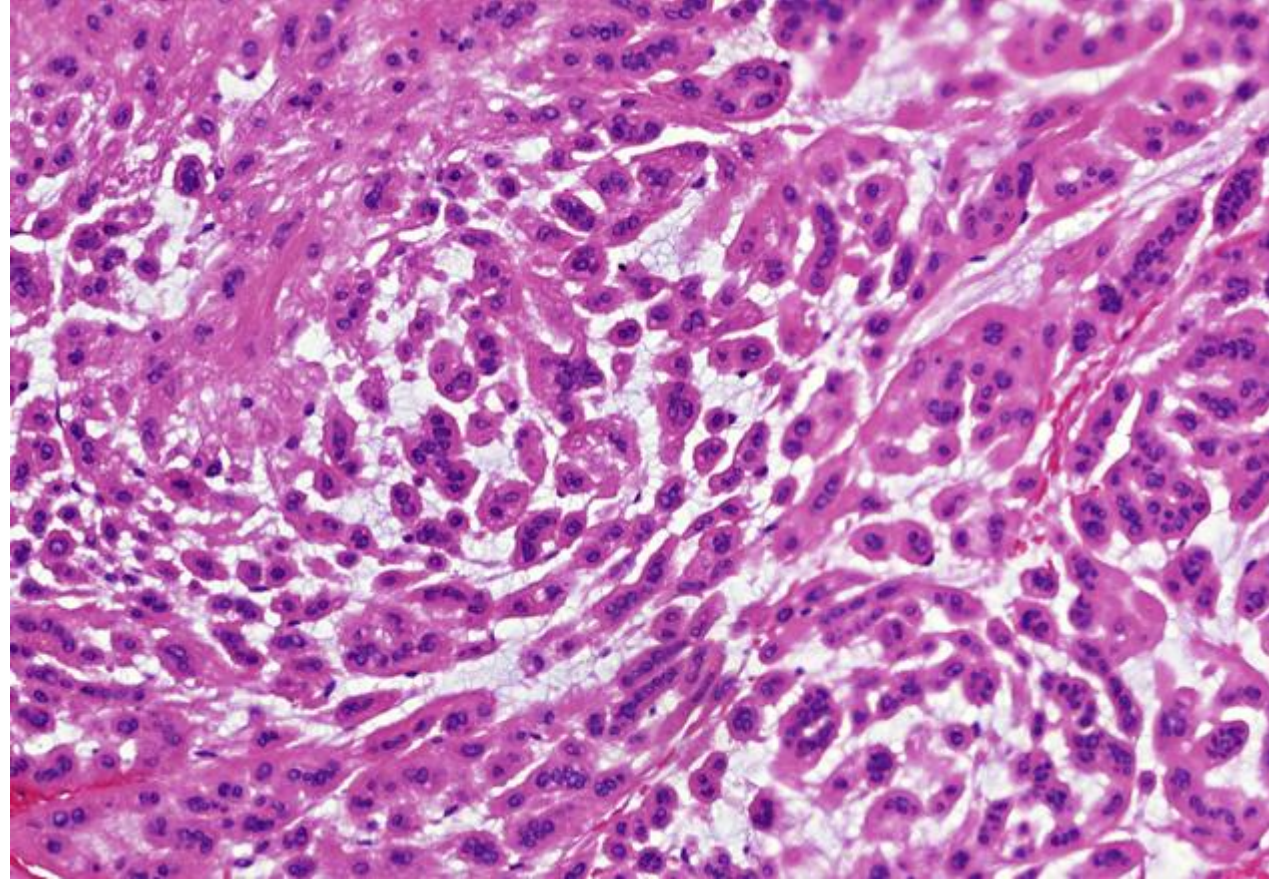
# EPITELOIDNÍ SCHWANNOM

- Obdobné anatomické rozpětí jako klasická varianta
- Nebývají spojené se syndromy



# EPITELOIDNÍ SCHWANNOM

- Opouzdřené
- Většinou **multilobulární růst** uniformních epiteloidních buněk
- Buňky rostou v pruzích či ve shlucích
- Myxoidní/kolagenní stroma
- Časté atypie**
- Někdy přítomny oblasti konvenčního schwanomů
- S100 pozitivní, **ztráta INI-1 (SMARCB1) v cca ½ případů**



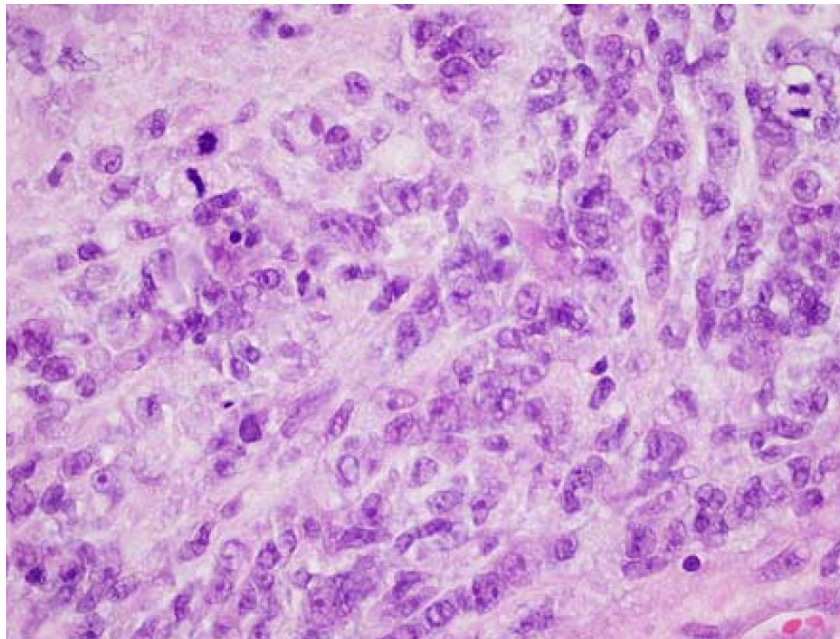
**S100 PROTEIN**

## SMARCB1/INI1 Loss in Epithelioid Schwannoma

### *A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 65 Cases*

*Vickie Y. Jo, MD and Christopher D.M. Fletcher, MD, FRCPath*

- Fletcher: 23/65 případů vykazovaly degenerativní jaderné atypie, 7 případů pak výrazné atypie.
- **Ve 3 z nich případech pozorován přechod do EMPNST – i tyto případy se však chovaly benigně**

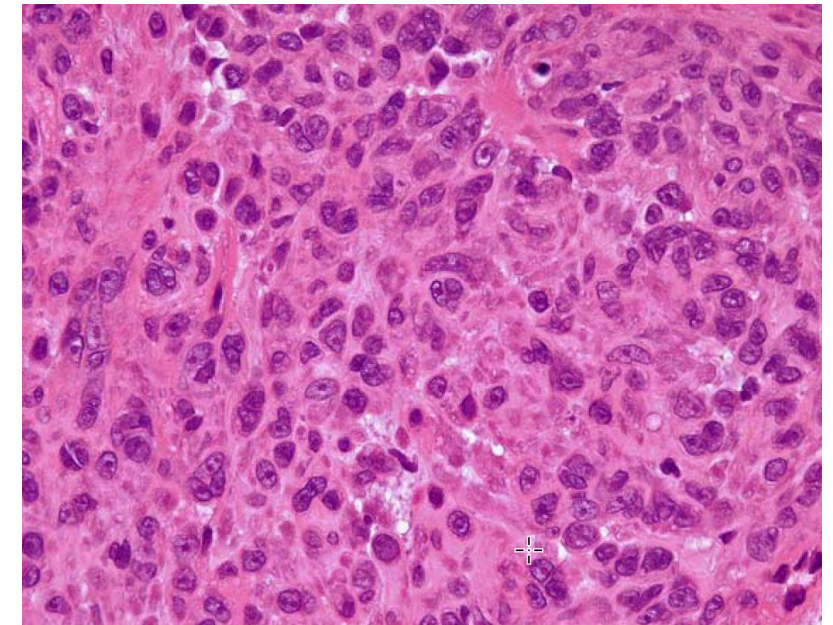


## Epithelioid Schwannomas

### *An Analysis of 58 Cases Including Atypical Variants*

*Jesse Hart, DO,\* Jerad M. Gardner, MD,† Mark Edgar, MD,‡ and Sharon W. Weiss, MD,‡*

- Weiss: 13/58 případů byly atypické (3 mitózy/10HPF, 3x variabilita velikosti jádra).
- Nebyl pozorován přechod do EMPNST



# Spojitost schwannomů s nádorovými syndromy

## NF2

Incidence 1:25000

**Zárodečná NF2 mutace**

AD postižení

**50% sporadicky** (de novo) bez rodinné historie

**Vestibulární schwannom/y obvykle do 30. roku**

Mnohočetné schwannomy, spinální ependymomy, meningiomy

## SCHWANNOMATÓZA

Incidence 1:25000

**Nezárodečná inaktivace NF2 genu**

**15% familiální případy: SMARCB1 nebo LZTR1 mutace**

**85% sporadicky**

30% segmentální postižení – mosaicismus?

Mnohočetné schwannomy a meningiomy

**BEZ vestibulárních schwannomů!!**

**Velmi bolestivé léze**

A microscopic image of perineurium tissue, showing a dense, multi-layered structure of flattened cells with dark nuclei and pink-stained cytoplasm. The cells are arranged in a somewhat regular, overlapping pattern. The background is a dark, muted purple color.

---

# PERINEURIUM

---

# Perineuriom

- Nejméně častý benigní PNST složený kompletně z perineurálních buněk
- IHC: **EMA – často velmi slabě, třeba prohlížet na velké zvětšení**, Claudin-1 a Glut-1 pozitivní
- Není spojen s žádnými dědičnými syndromy, ale část perineuriomů má pouze jeden chromozom 22 (na kterém se vyskytuje gen NF2), popsány i malé delece přímo v genu NF2
- Vznik MPNST z perineuriomu velmi vzácný, popsáno několik případů
- Obdobně jako vztah perineuria a mozkových plen, i **perineuriomy jsou periferní obdobou meningiomů**, morfologicky i IHC podobné

Table 3. Summary of immunohistochemical staining results for meningiomas and perineuriomas [no. (%)]

| Tumour       | EMA         | SSTR2      | PR         | Claudin-1  | GLUT-1     |
|--------------|-------------|------------|------------|------------|------------|
| Meningioma   | 59/61 (97)  | 59/68 (87) | 44/62 (71) | 5/63 (8)   | 19/62 (31) |
| Perineurioma | 20/20 (100) | 1/20 (5)   | 1/20 (5)   | 17/18 (94) | 14/16 (87) |

Agaimy et al. 2013

# Perineuriom

---

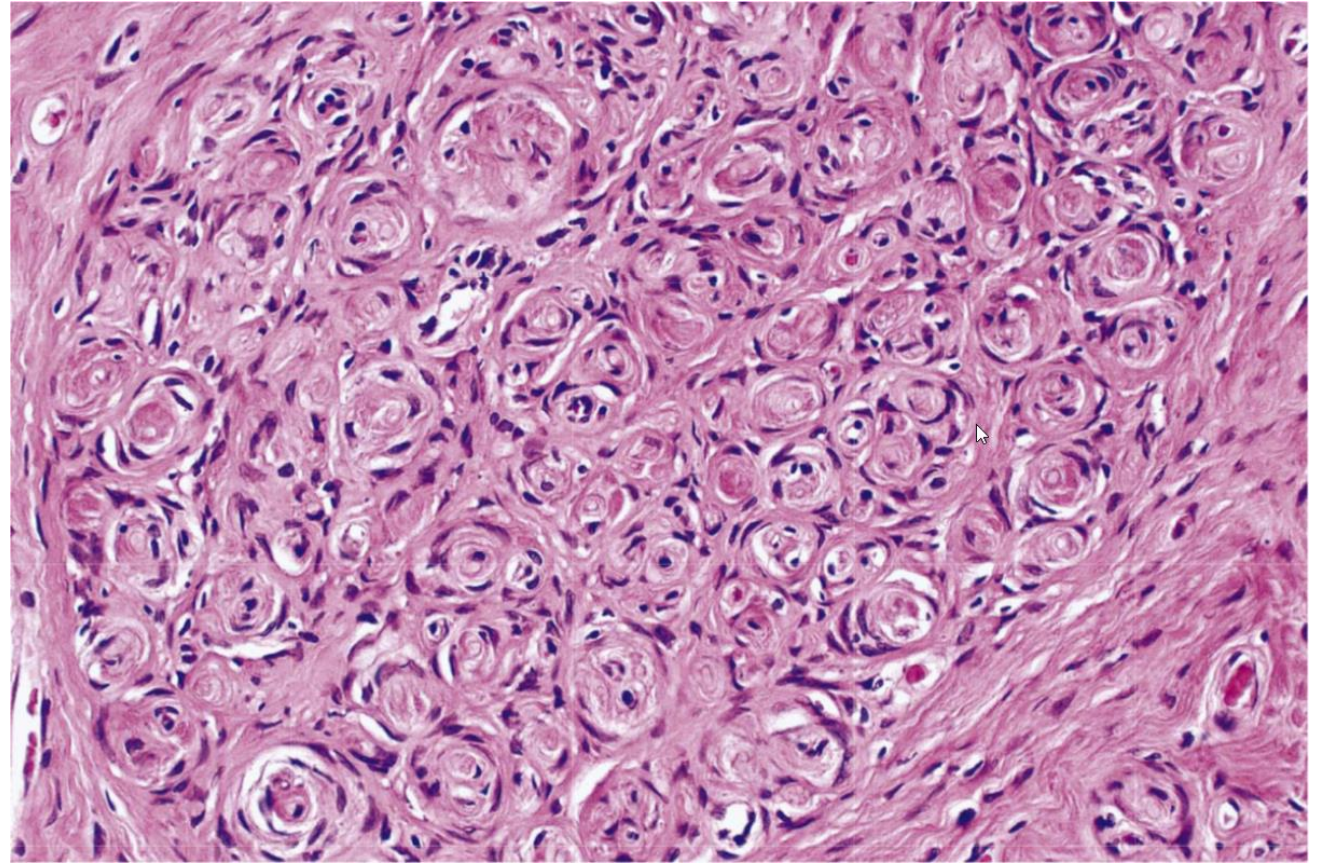
- Několik klinicko-patologických/růstových variant:
  - **Intraneurální**
  - **Extraneurální (měkkotkáňový):**
    - klasický
    - retiformní
    - sklerozující
  - Slizniční



# Intraneurální perineuriom

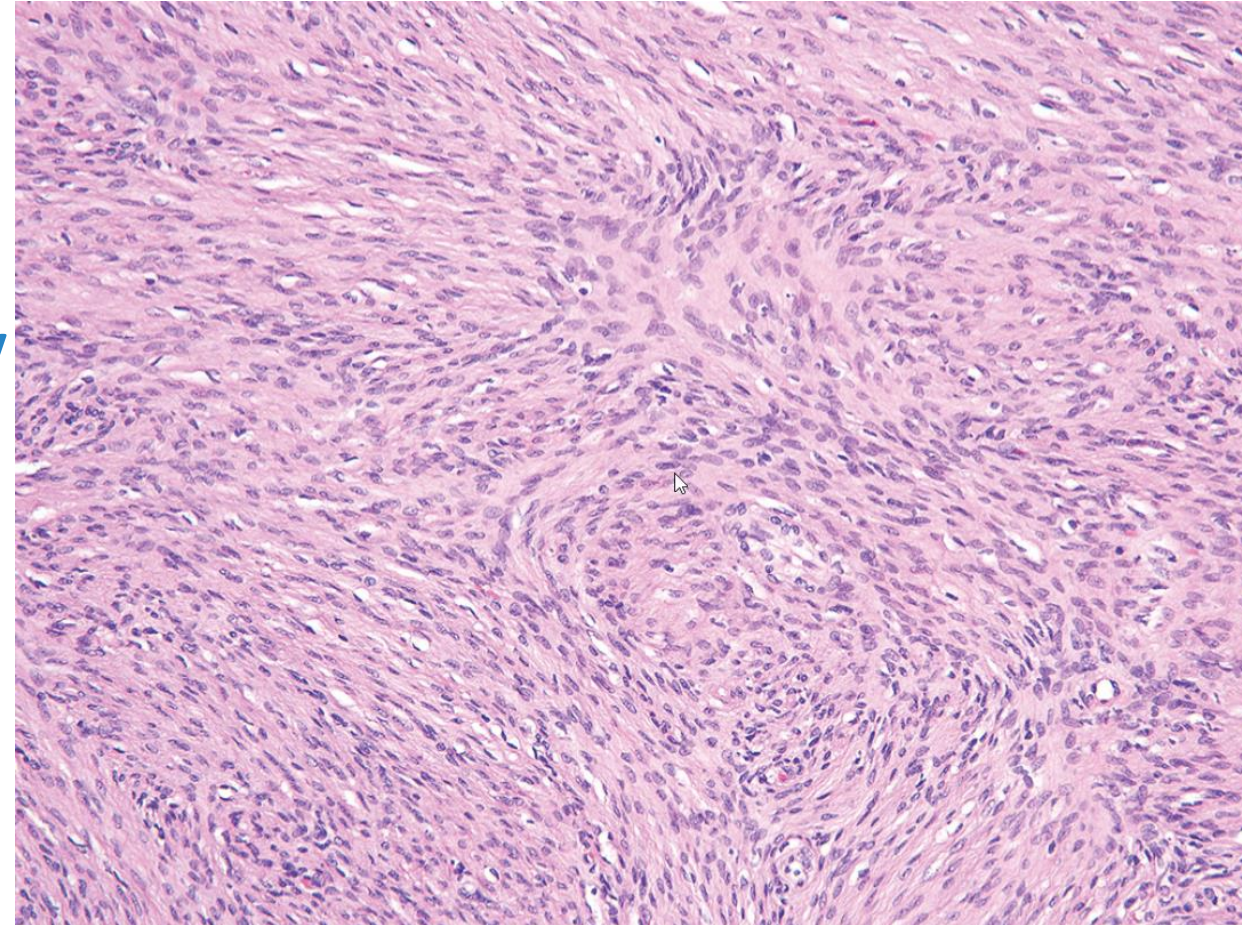
---

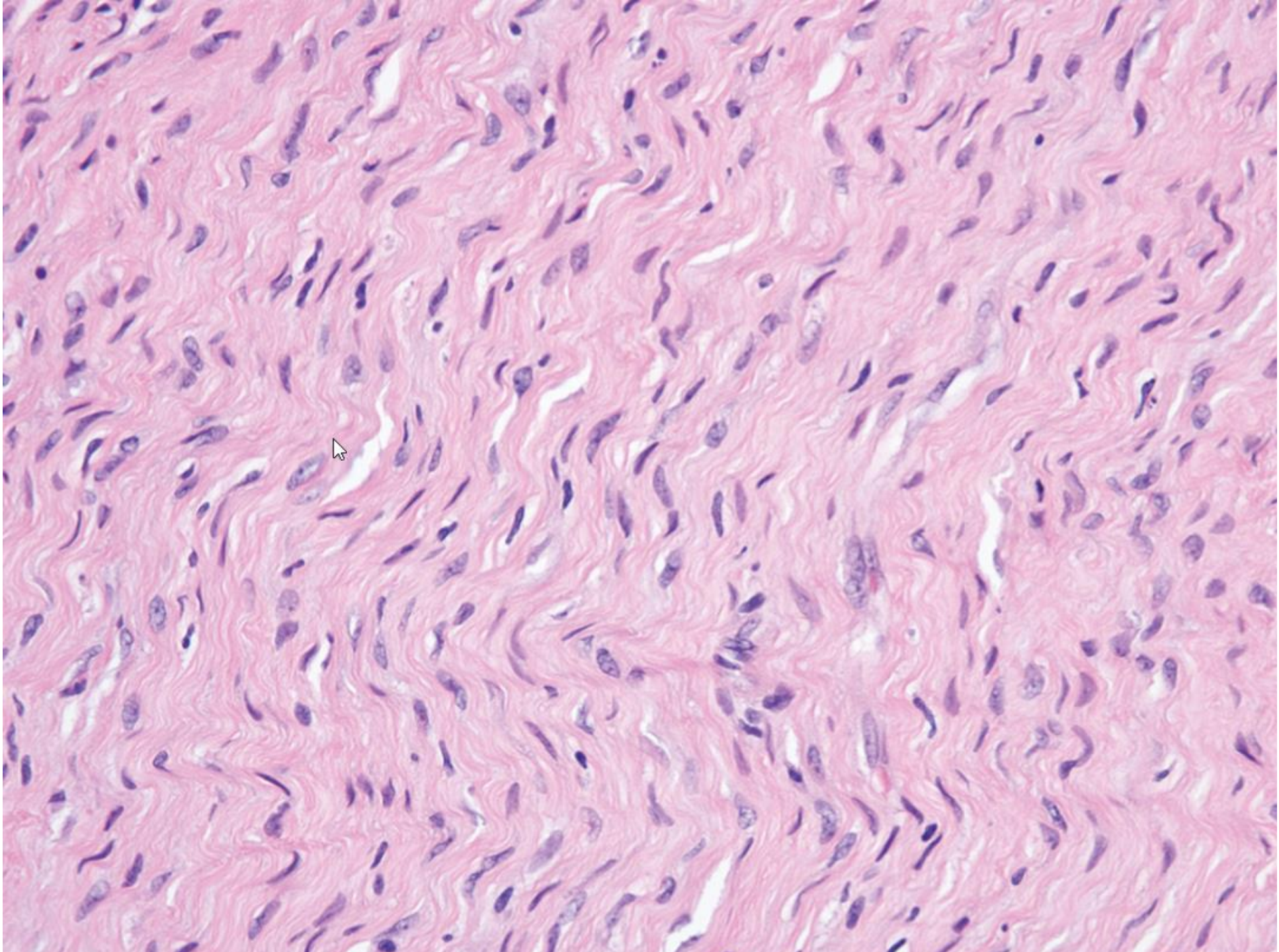
- Koncentrické vrstvení perineurálních buněk kolem jednotlivých axonů
- Omezeno na endoneurium
- Způsobuje zvětšení fascikulů a tvorbu „pseudo-cibulovitých“ struktur
- **Poruchy motorických funkcí**



# Extraneurální/měkkotkáňový perineuriom - klasický

- Nejčastěji v podkoží zejména končetin, ale i v hlubších etážích a mimo končetiny
- Vzácně intraabdominálně, v retroperitoneu atd
- **Lehce vlnité buňky s cytoplazmatickými výběžky**
- Může se vyskytovat zvýšená mitotická aktivita, hypercelularita, mírný pleomorfismus – žádný význam
- Vírovité, storiformní uspořádání buněk
- **CD34 pozitivita (i silná a difúzní) až v polovině případů**





# Extraneurální/měkkotkáňový perineuriom - retiformní

---

- Krajkovité uspořádání buněk s tvorbou mikrocystických prostor

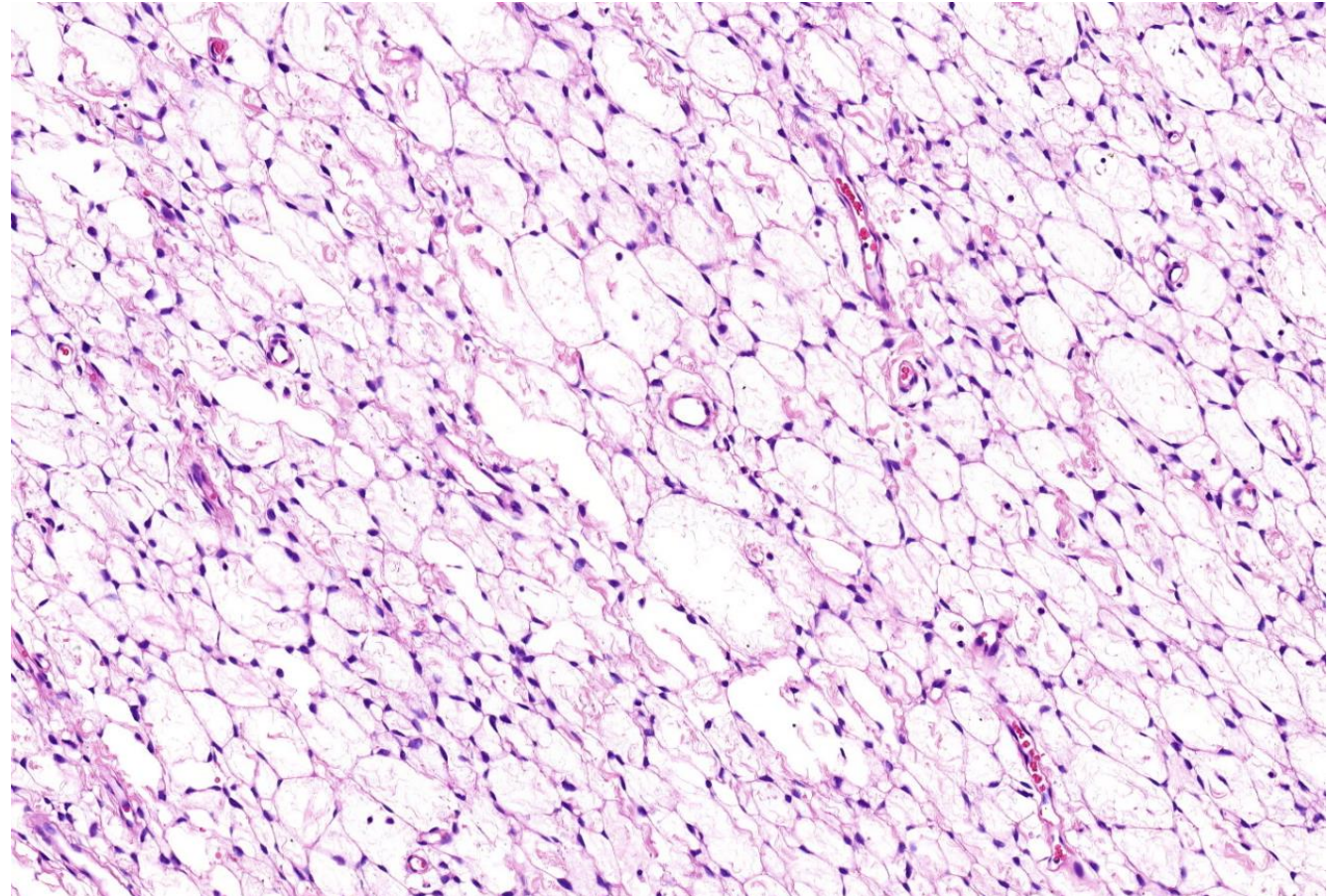
## Extraneural Retiform Perineuriomas

### A Report of Four Cases

---

Michal Michal

Registry of Soft Tissue and Skin Tumors, Department of Pathology, Medical Faculty,  
Charles University, Pilsen, Czech Republic



# Extraneurální/měkkotkáňový perineuriom - sklerozující

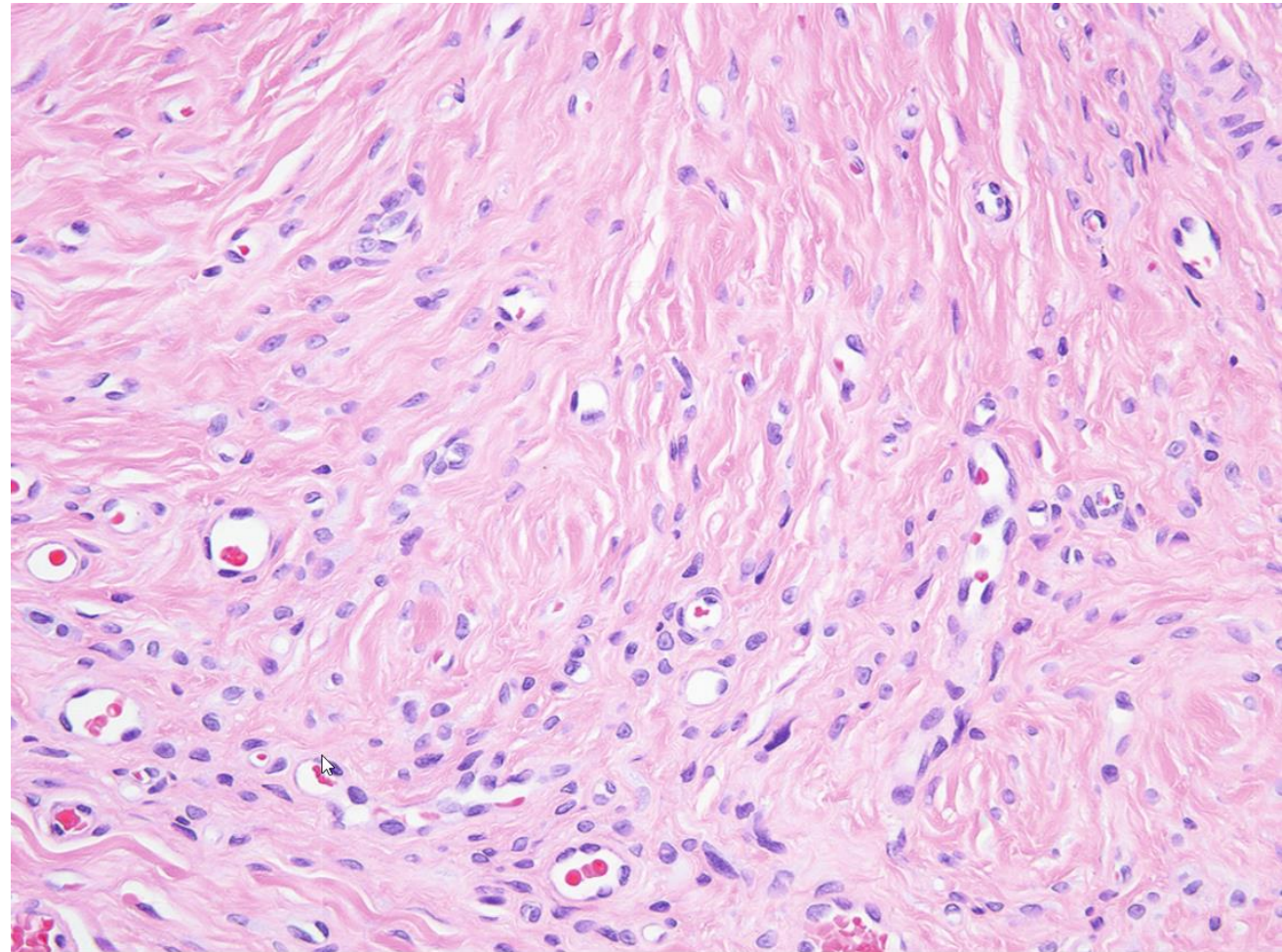
- **Téměř výhradně na rukou**, nejčastěji mladých mužů
- Variabilní cytomorfolgie: vřetenité až čistě kulaté buňky
- Tvoří buněčné pruhy, řetězy, trabekuly
- Vírovitý pattern často zachován
- Mezi nimi husté sklerotizované stroma
- Část může exprimovat Aktin E či S
- EMA většinou zvýrazní cytoplazmatické výběžky

## Sclerosing Perineurioma

A Clinicopathologic Study of 19 Cases of a Distinctive Soft Tissue Lesion With a Predilection for the Fingers and Palms of Young Adults

John F. Fetsch, M.D., and Markku Miettinen, M.D.

AJSP 1997





---

# NEUROFIBROM

---

# NEUROFIBROM

---

- Benigní PNST složený z neoplastických Schwannových buněk
- Příměs dalších typů buněk – perineurální buňky, perineurial-like buňky, fibroblasty, žírné buňky, axony a další intermediární typy buněk

## **Perineurial Cell Differentiation in Neurofibromas.**

Report of Eight Cases Including a Case with Composite Perineurioma-Neurofibroma Features

---

Michal Zamecnik<sup>1</sup>, Michal Michal<sup>2</sup>

- Většina vzniká sporadicky
- Vznikají bialelickou inaktivací *NF1* genu – část proto asociována s NF1

# NEUROFIBROM

---

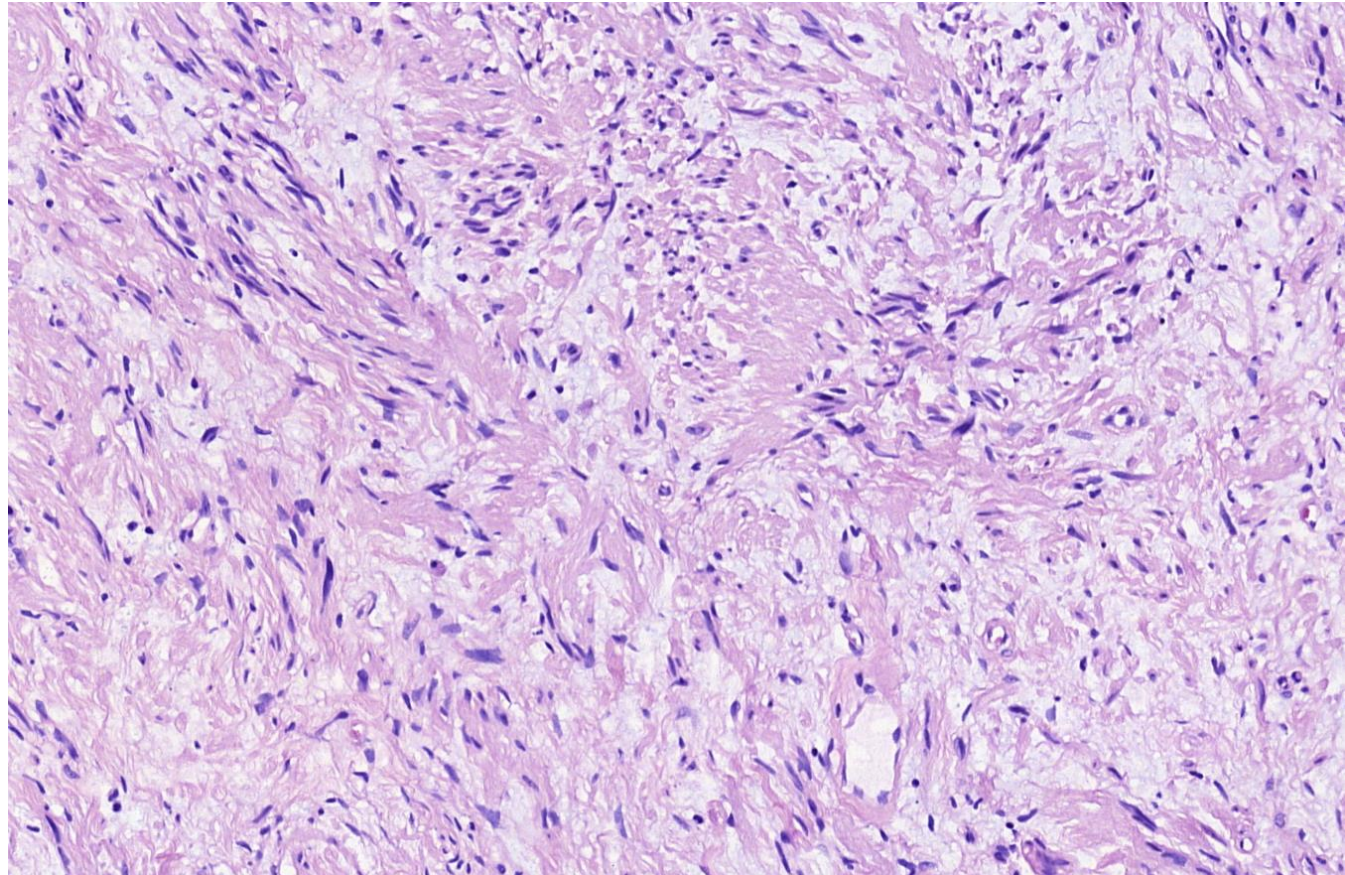
- IHC: S100, SOX-10 zhruba v 50% buněk (ve Schwannových buňkách), CD34 opět zhruba 50%, EMA může být fokálně pozitivní
- Klinicko-patologické varianty - obecně buďto dobře ohraničený růst nebo difúzní postižení:
  - Lokalizovaný kožní – minimální/žádná pravděpodobnost zvratu v MPNST
  - Lokalizovaný intraneurální – **mírně vyšší** pravděpodobnost
  - Difúzní kožní – malá pravděpodobnost
  - „Masivní“ měkkotkáňový – malá pravděpodobnost
  - Plexiformní – **nejvyšší** pravděpodobnost maligní přeměny



# NEUROFIBROM

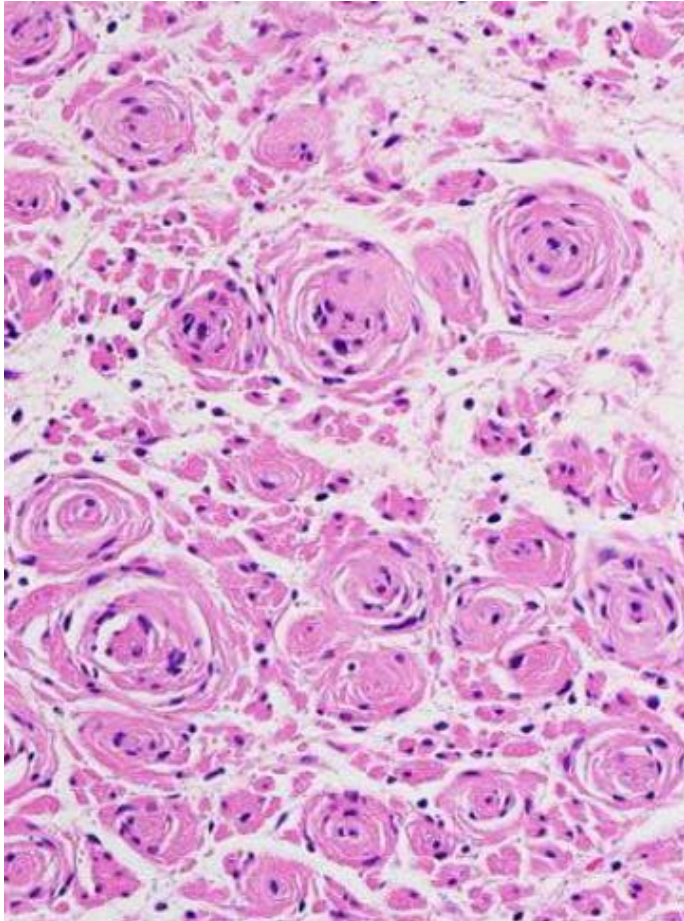
---

- Variabilní vzhled
- Většinou bez zvláštního architektonického uspořádání
- Vlnité, mírně protáhlé vřetenité Schwannovy buňky (menší než ve schwannomu) – někdy „ancient změny“
- Příměs krátkých vřetenitých buněk
- Stroma více či méně myxoidní, většinou s výraznou příměsí kolagenních vláken

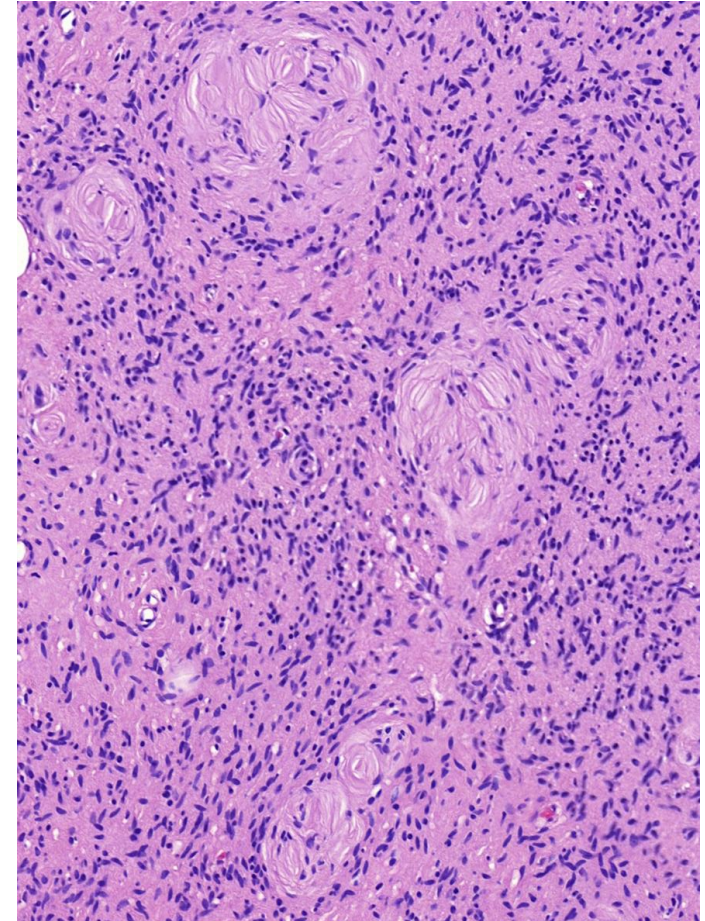


# NEUROFIBROM

---



Místy mohou být nalezeny  
onion bulb-like změny či  
pseudomeissneriánská tělíška



# „Masivní“ měkkotkáňový neurofibrom

- Vzácný
- Téměř výhradně u NF1 pacientů**
- Postižení i hlubokých struktur - svalovina atd.
- Výjimečně vznik MPNST



# Pigmentovaný neurofibrom

---

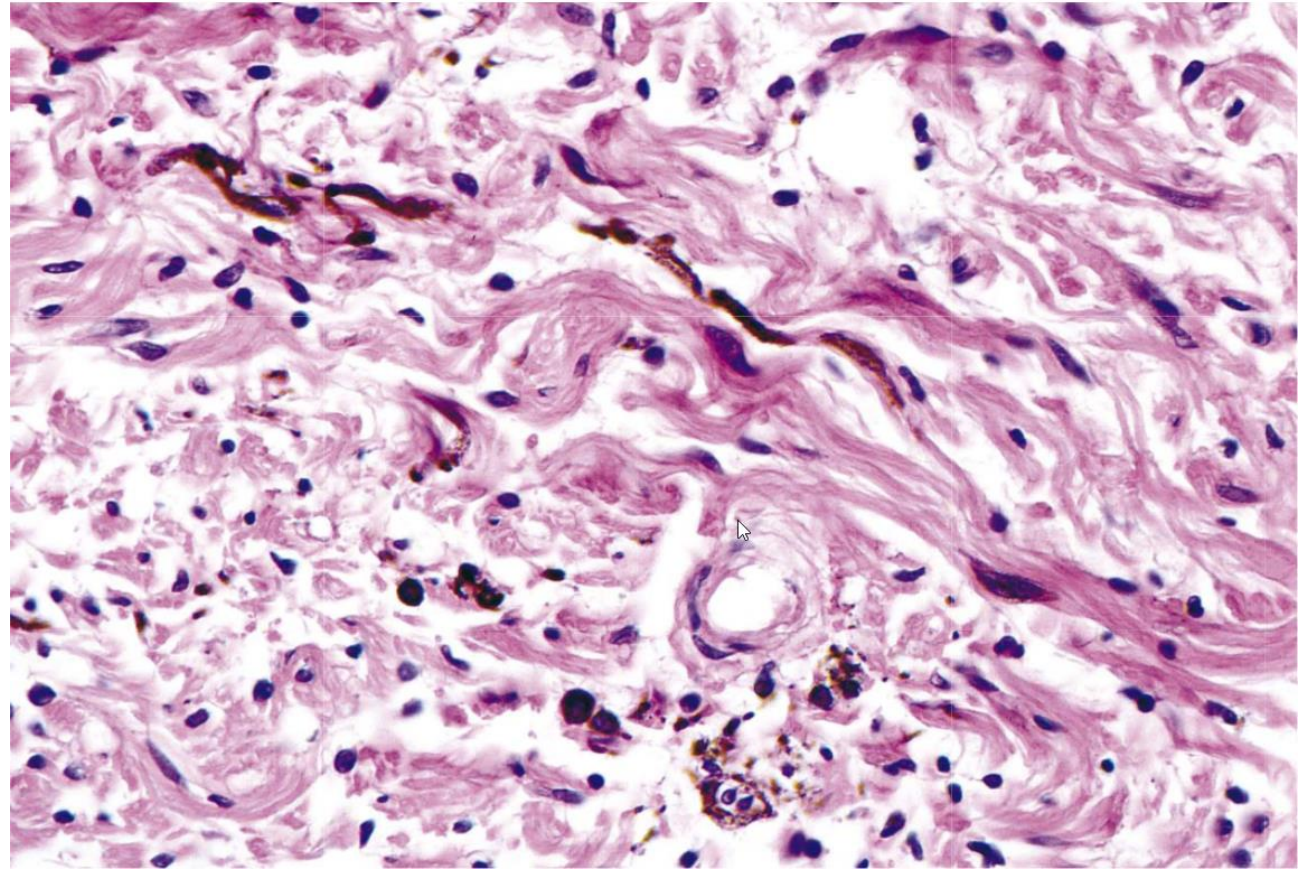
- Nejčastěji u difúzního neurofibromu, ale i intraneurální či plexiformní
- Nejčastěji v oblasti hlavy

## Pigmented (Melanotic) Neurofibroma

A Clinicopathologic and Immunohistochemical Analysis of  
19 Lesions From 17 Patients

AJSP 2000

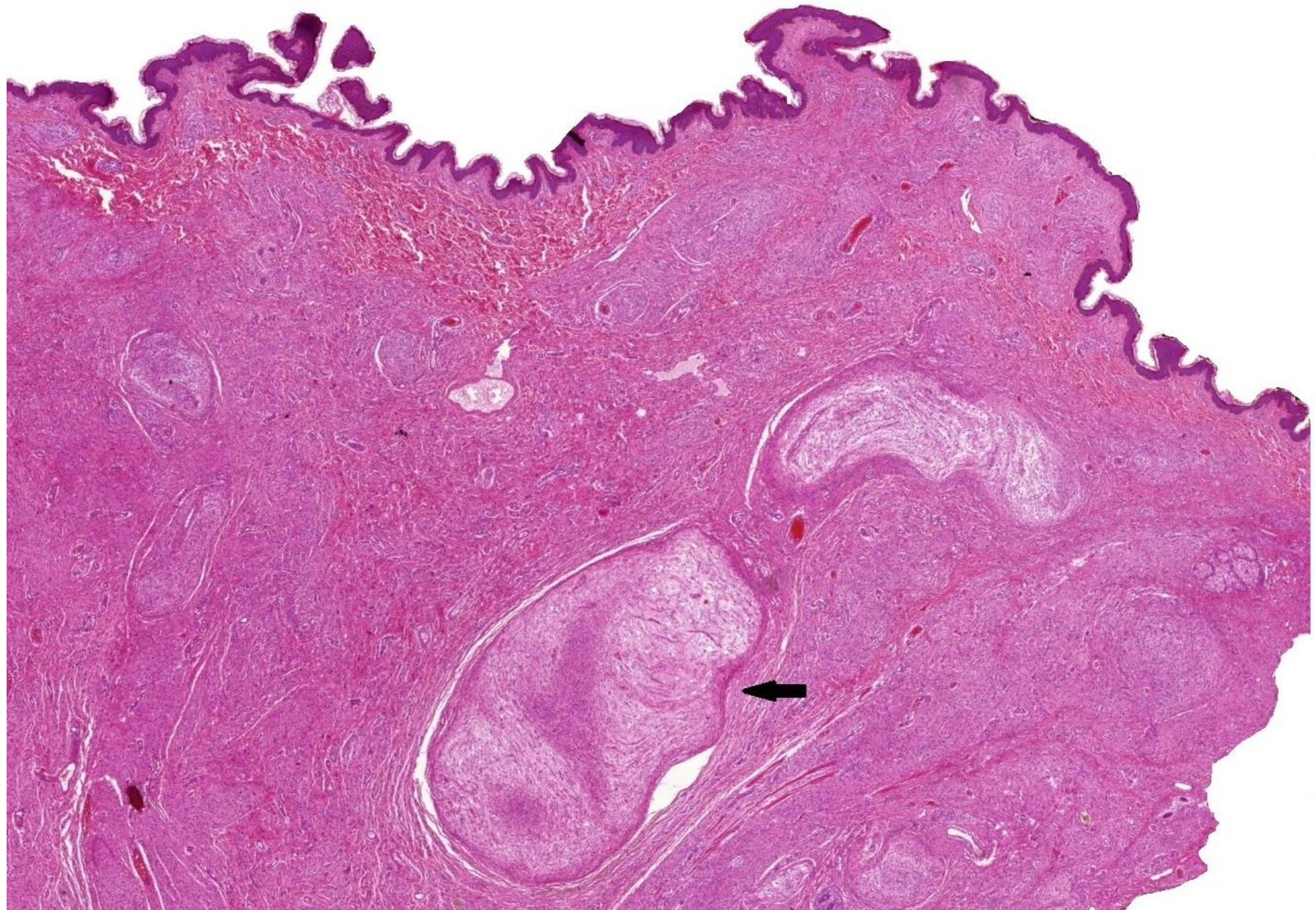
John F. Fetsch, M.D., Michal Michal, M.D., and Markku Miettinen, M.D.

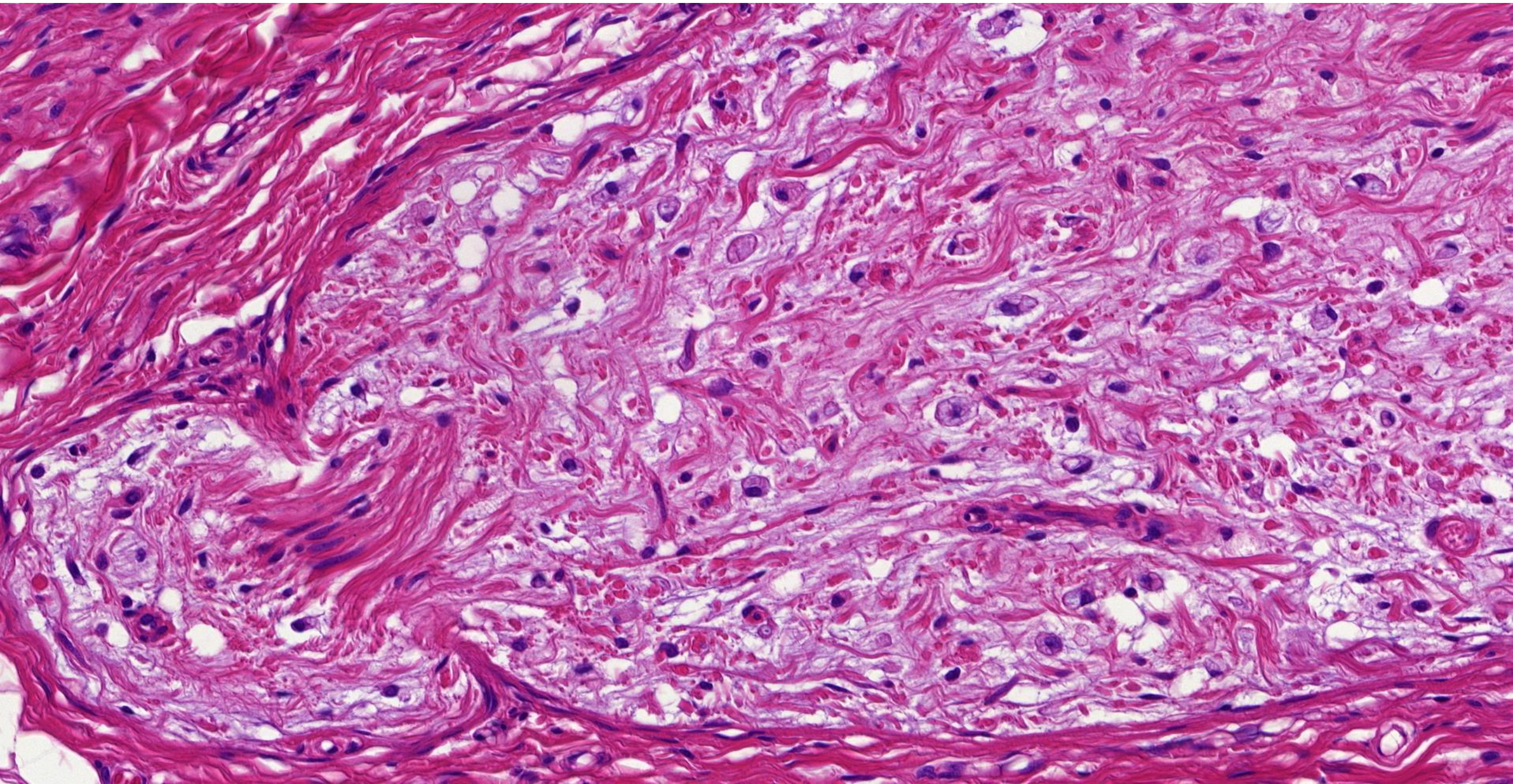


# Plexiformní neurofibrom

- Vyskytuje se **téměř výhradně u NF1 pacientů**
- Malé a povrchově uložené se ale mohou někdy vyskytovat i bez dalších známek NF1
- Již z definice tento tumor postihuje více nervových fascikulů najednou – typický makroskopický vzhled „pytel červů“
- Vyskytují se ve velkých nervech, nervových plexech, ve viscerálních oblastech, někdy až hypertrofie končetin
- **Nejvyšší náchylnost k maligní transformaci ze všech PNST**







Original contribution

## Multivacuolated mucin-filled cells: a unique cell characteristic of plexiform neurofibroma. A report of 11 cases<sup>☆</sup>

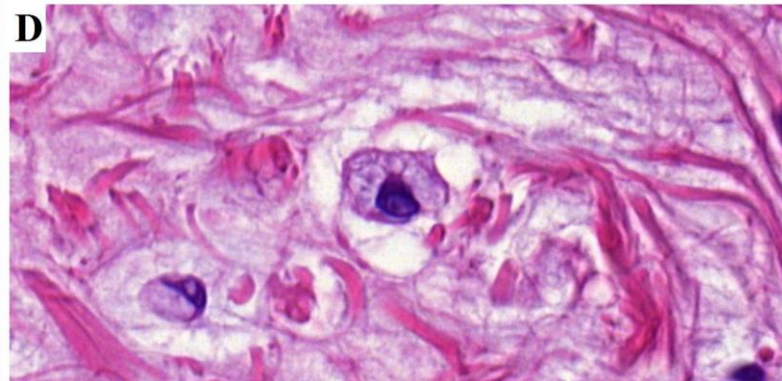
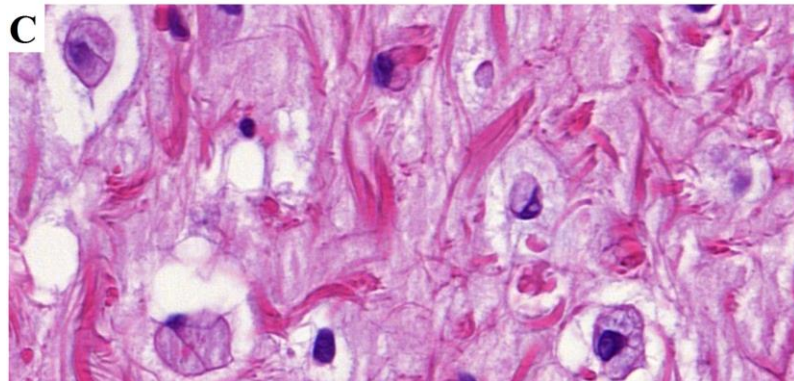
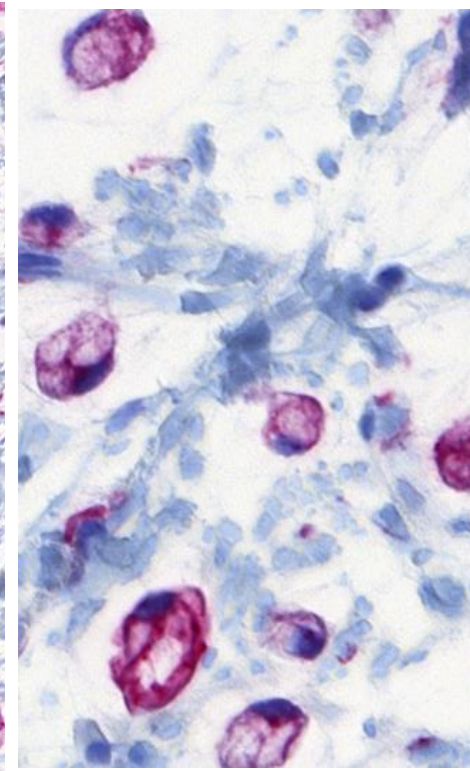
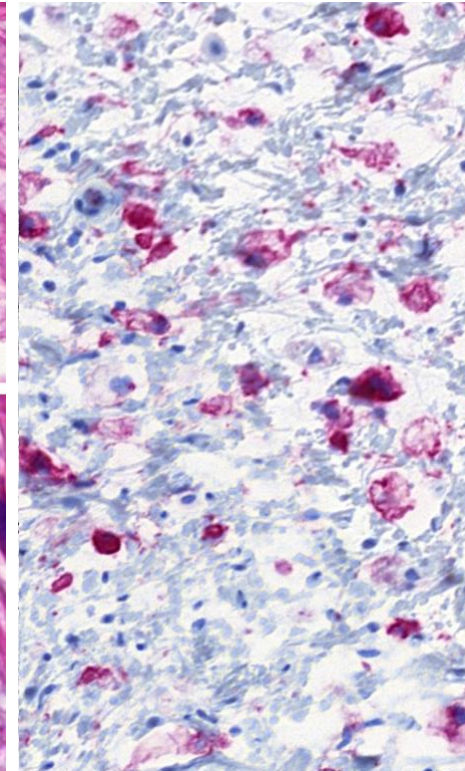
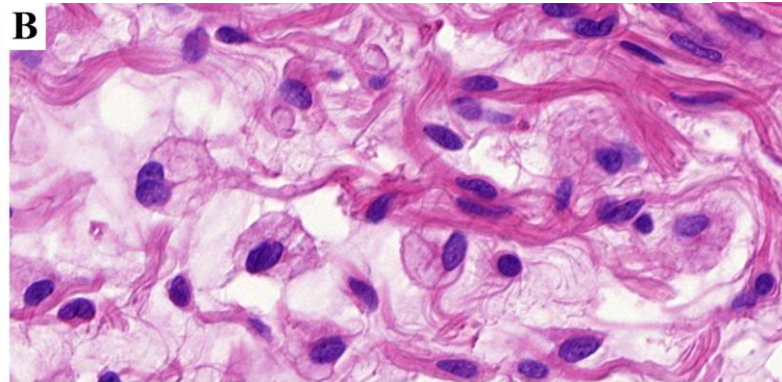
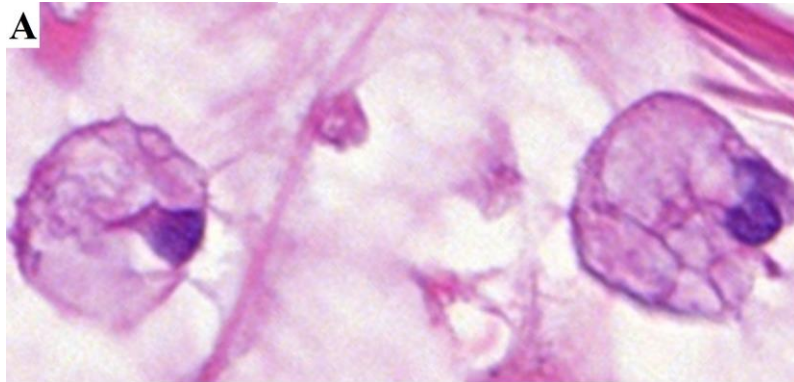


Michael Michal MD<sup>a,\*</sup>, Dmitry V. Kazakov MD<sup>b</sup>, Ladislav Hadravský MD<sup>c</sup>,  
Květoslava Michalová MD<sup>b</sup>, Boris Rychlý MD<sup>d</sup>, Michal Michal MD<sup>b</sup>

- Výskyt zhruba v 10% plexiformních neurofibromů
- S100 negativní

CD34

GLUT-1





---

# Neurofibrom vs. Atypický neurofibrom

---

# Neurofibrom vs. Atypický neurofibrom

- Obtížné rozlišení
- Hlavními prekuzory intraneurální neurofibrom a především plexiformní neurofibrom
- Pravděpodobnost vzniku MPNST u pacienta s NF1 je 8-15%

Human Pathology (2017) 67, 1–10



Human  
PATHOLOGY

[www.elsevier.com/locate/humpath](http://www.elsevier.com/locate/humpath)

Current topic

## Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1—a consensus overview



☆☆☆

Markku M. Miettinen MD<sup>a,\*</sup>, Cristina R. Antonescu MD<sup>b</sup>, Christopher D.M. Fletcher MD<sup>c</sup>, Aerang Kim MD<sup>d</sup>, Alexander J. Lazar MD<sup>e</sup>, Martha M. Quezado MD<sup>a</sup>, Karlyne M. Reilly PhD<sup>f</sup>, Anat Stemmer-Rachamimov MD<sup>g</sup>, Douglas R. Stewart MD<sup>h</sup>, David Viskochil MD<sup>i</sup>, Brigitte Widemann MD<sup>j</sup>, Arie Perry MD<sup>k</sup>

# Neurofibrom vs. Atypický neurofibrom

## • Posuzují se 4 parametry:

- Jaderné atypie
- Celularita
- Mitotická aktivita 1-3 mitóz/10HPF
- Absence architektoniky neurofibromu = fascikulární růst, CD34+ síť fibroblastů
  
- Přítomnost pouze jednoho parametru - nejčastěji jaderných atypií - nemá význam

Neurofibroma with atypia  
("ancient neurofibroma")

Cellular NF

ANNUBP

(atypický neurofibromatózní tumor nejistého biologického potenciálu)

MPNST, low-grade

MPNST, high-grade

NF with atypia alone, most commonly manifesting as scattered bizarre nuclei

NF with hypercellularity, but retained NF architecture and  $<1$  mf/50 HPFs

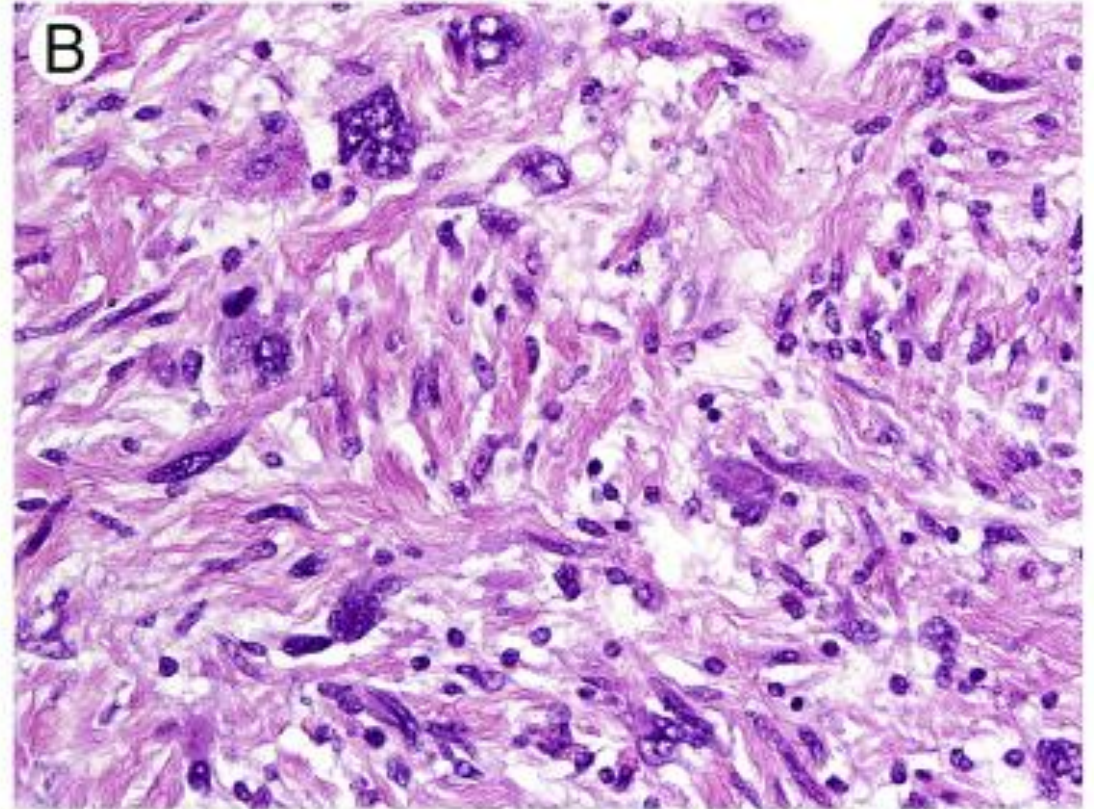
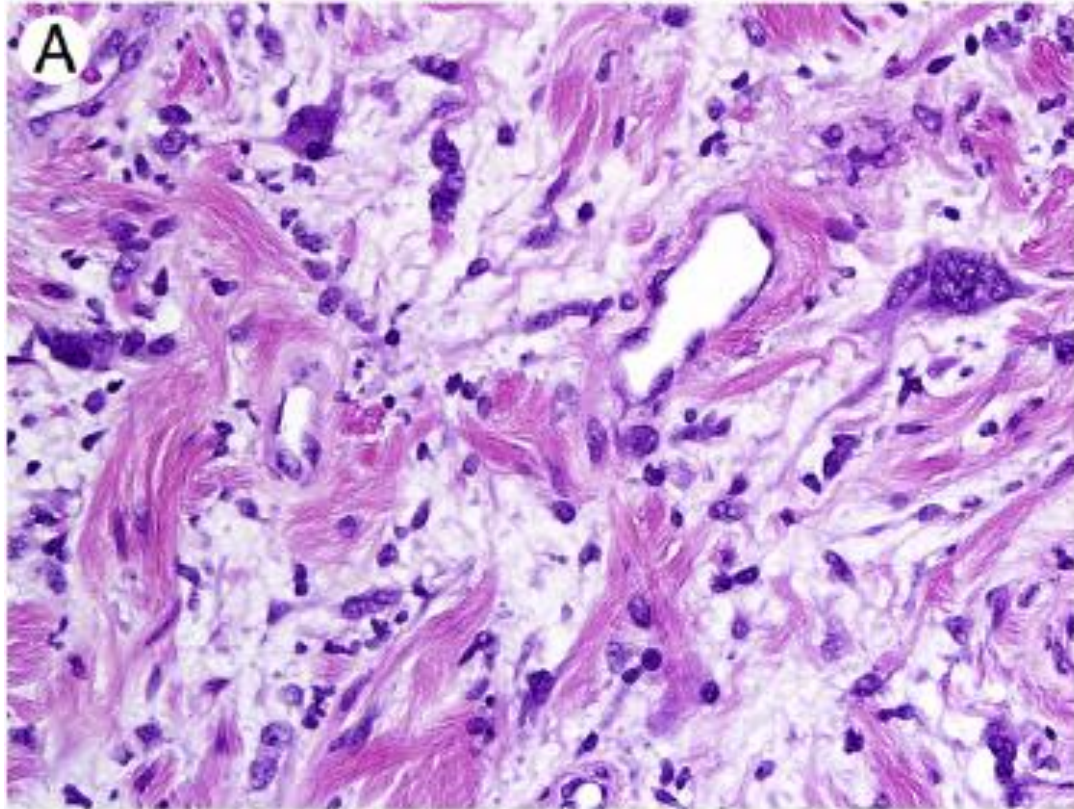
Schwann cell neoplasm with at least 2 of 4 features: cytologic atypia, loss of neurofibroma architecture,

hypercellularity, mitotic index  $>1/50$  HPFs and  $<3/10$  HPFs

Features of ANNUBP, but with mitotic index of 3-9/10 HPFs and no necrosis

MPNST with at least 10 mf/10 HPFs or 3-9 mf/10 HPFs combined with necrosis

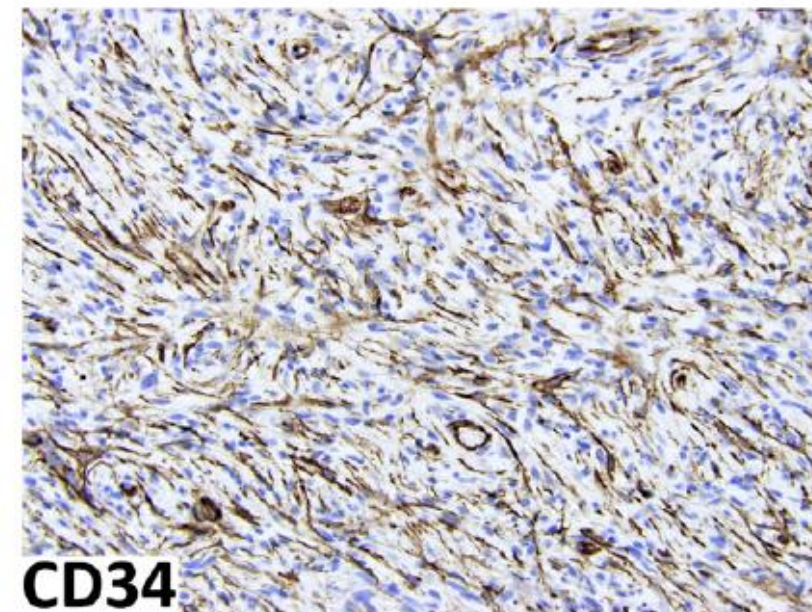
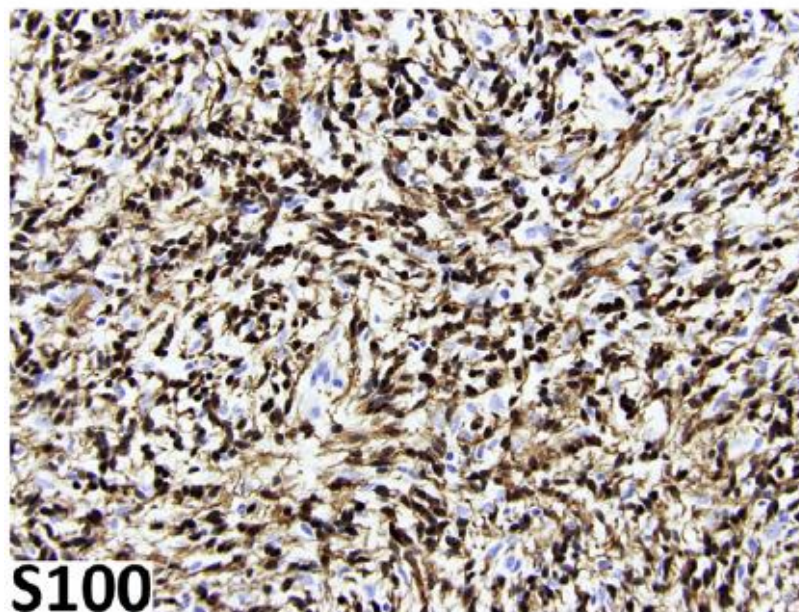
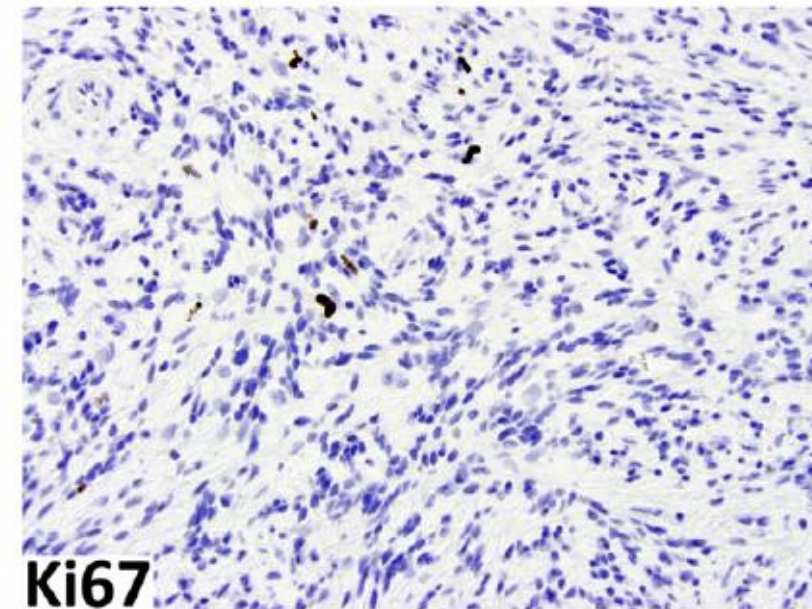
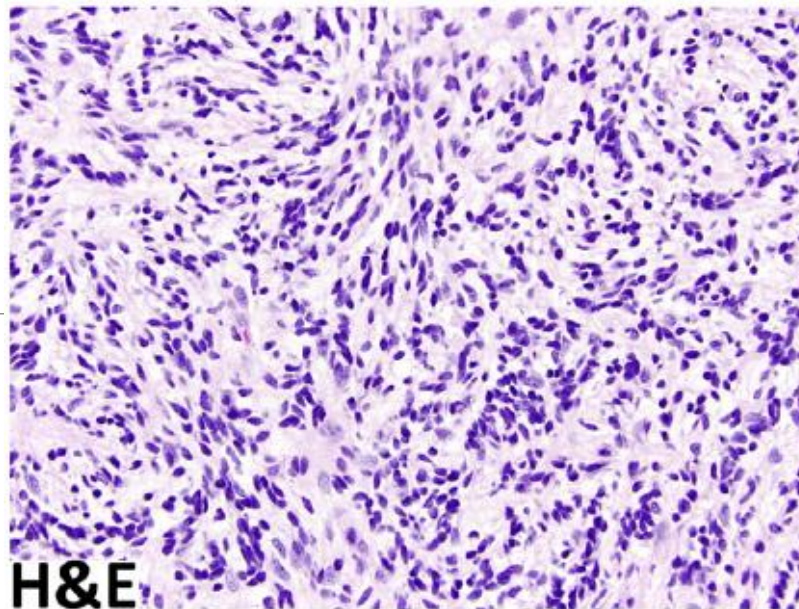
# Jaderné atypie



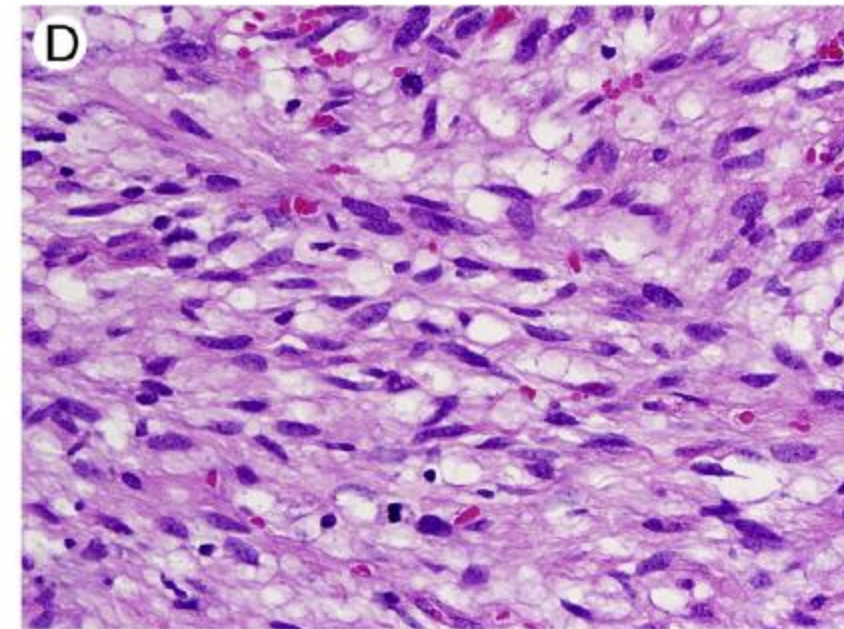
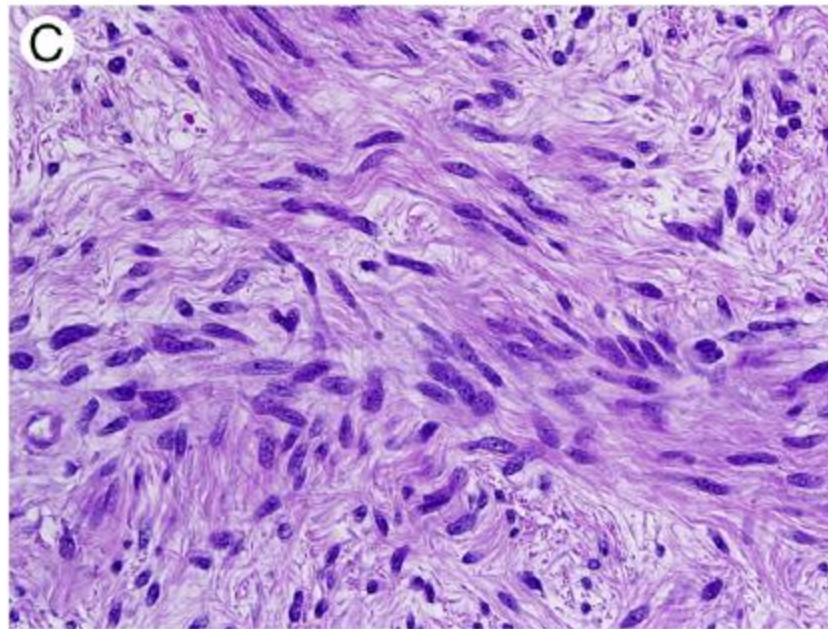
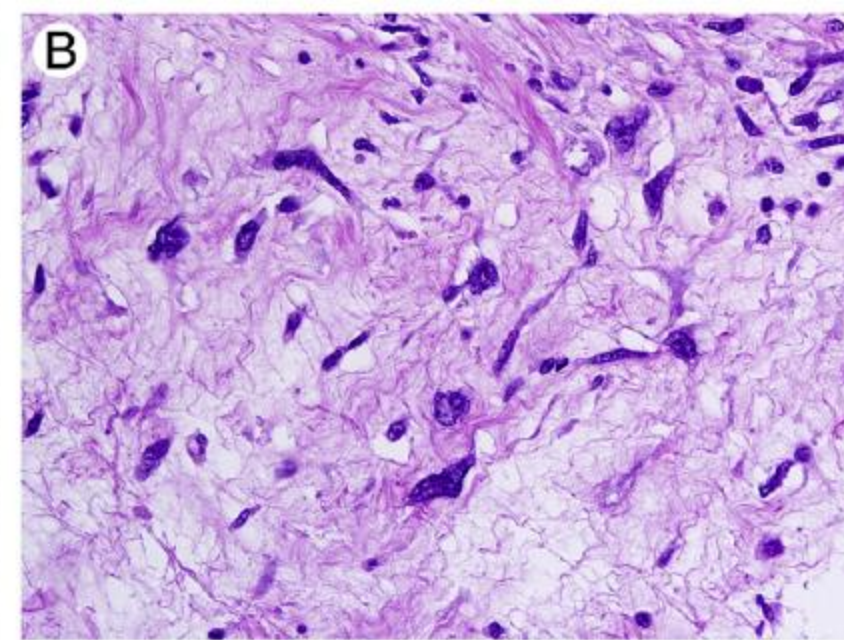
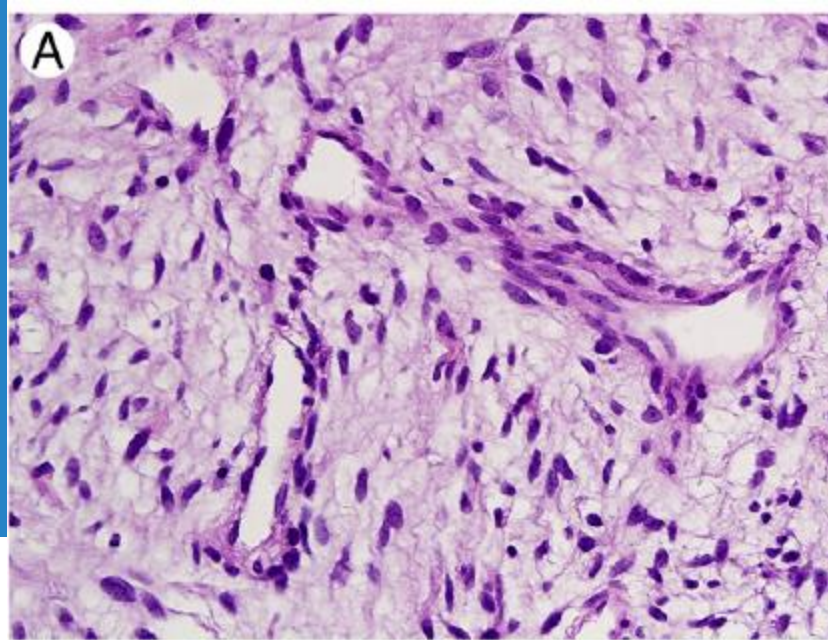
Jaderné atypie – 3x větší jádra než obvykle; někdy nazýváno jako ancient neurofibroma

# Zvýšená cellularita

- = „Modrý“ vzhled tumoru při malém zvětšení, překrývání buněk při velkém zvětšení
- Zde pouze zvýšená celularita bez dalších změn – nemá význam
- Nízký proliferační index
- Zachovaná exprese S100 a CD34



## Dg: Atypický neurofibrom (atypický neurofibromatózní tumor nejistého biologického potenciálu)



- A) Ztráta architektiky NF, zvýšená vaskularizace
- B) Atypie
- Zvýšená cellularita a fascikulární růst
- Zvýšená mitotická aktivita

# Atypický neurofibrom vs. Low grade MPNST

Neurofibroma with atypia  
("ancient neurofibroma")  
Cellular NF

ANNUBP

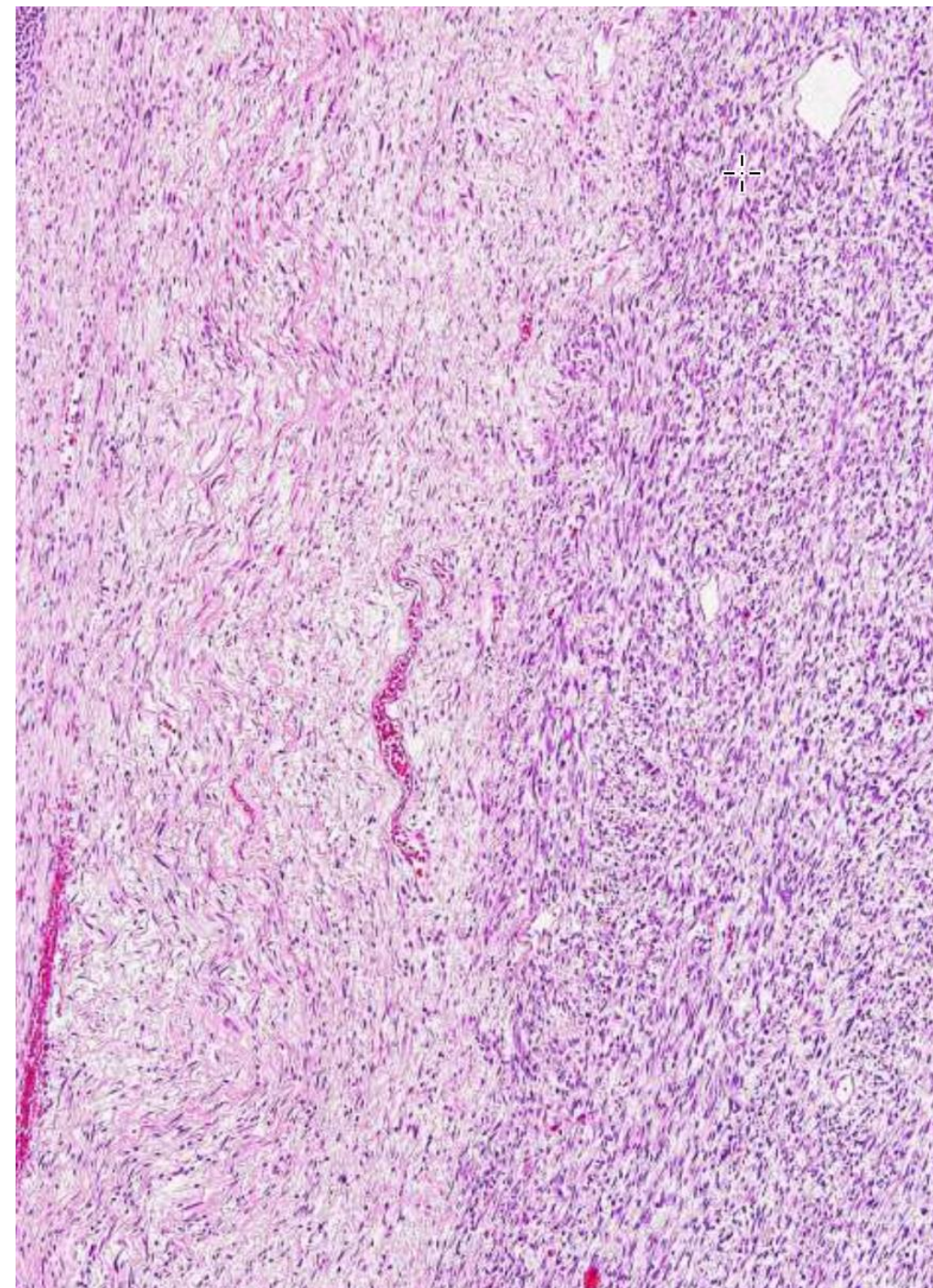
MPNST, low-grade

MPNST, high-grade

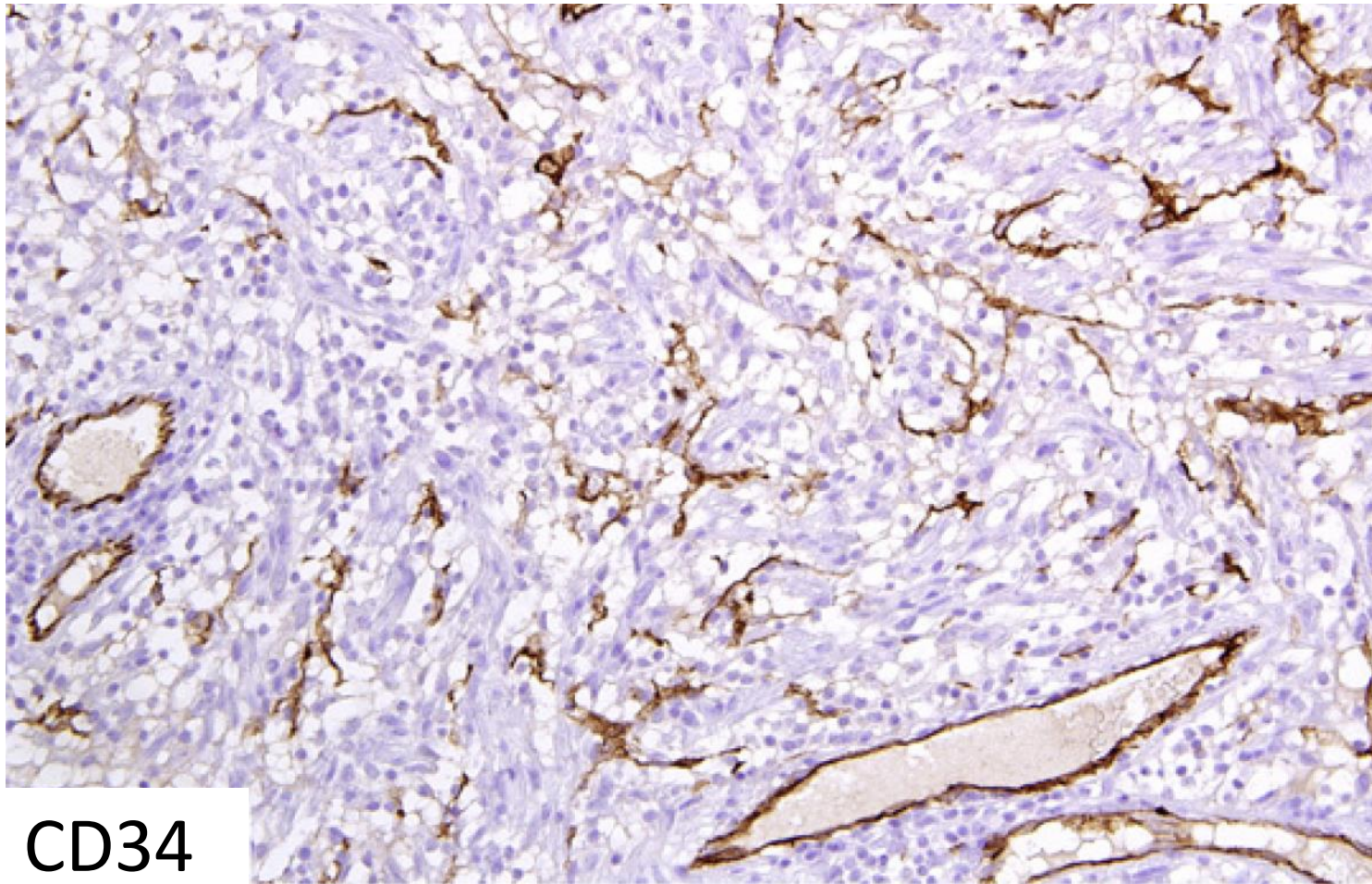
NF with atypia alone, most commonly manifesting as scattered bizarre nuclei  
NF with hypercellularity, but retained NF architecture and  $<1$  mf/50 HPFs  
Schwann cell neoplasm with at least 2 of 4 features: cytologic atypia, loss of neurofibroma architecture, hypercellularity, mitotic index  $>1/50$  HPFs and  $<3/10$  HPFs

Features of ANNUBP, but with mitotic index of 3-9/10 HPFs and no necrosis

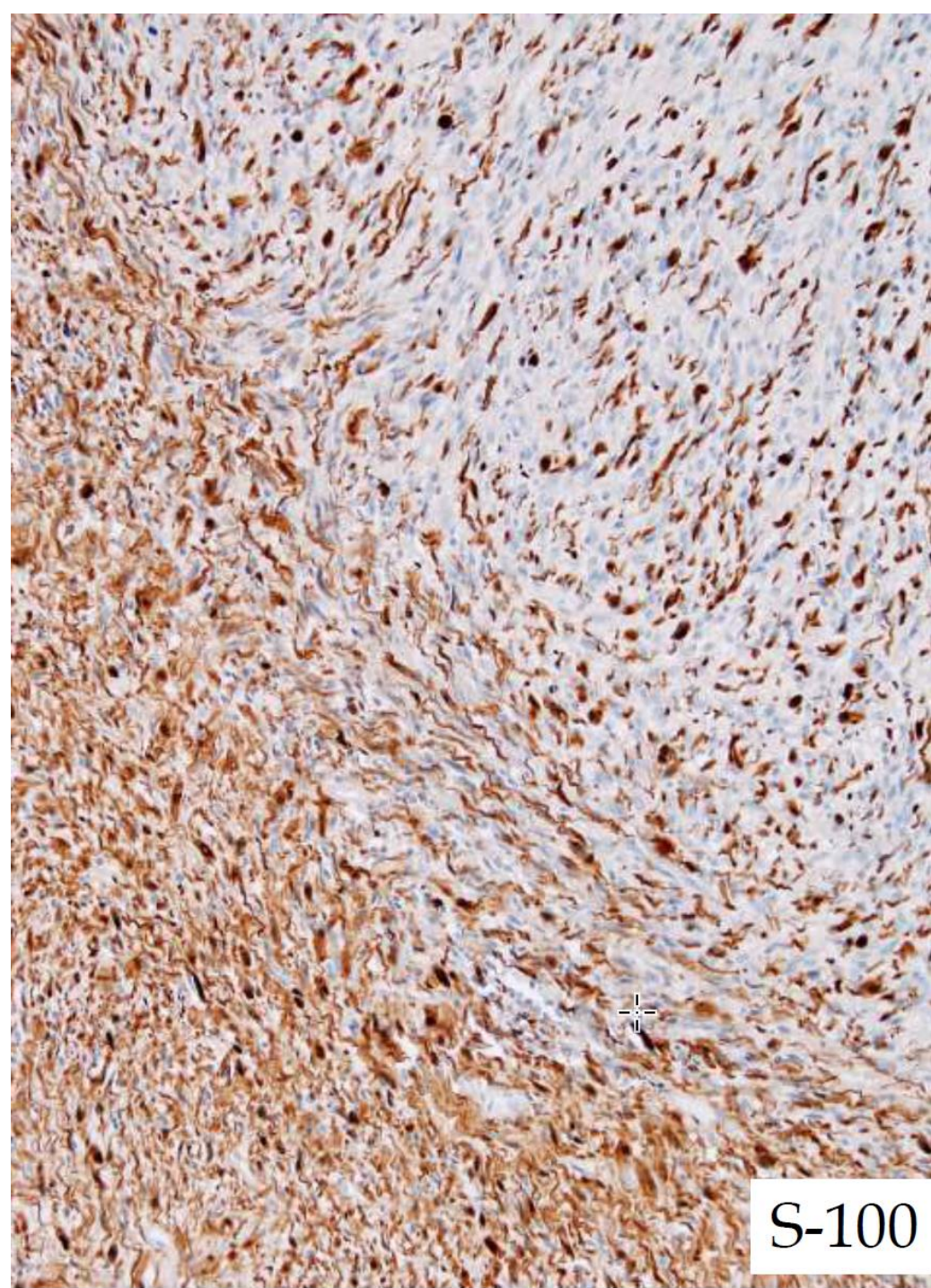
MPNST with at least 10 mf/10 HPFs or 3-9 mf/10 HPFs combined with necrosis



# Atypický neurofibrom vs. Low grade MPNST



CD34



S-100



## The Effect of Surgical Margins on Outcomes for Low Grade MPNSTs and Atypical Neurofibroma

NICHOLAS M. BERNTHAL, MD,<sup>1</sup> ANGELICA PUTNAM, MD,<sup>2</sup> KEVIN B. JONES, MD,<sup>3</sup>  
DAVID VISKOCHIL, MD,<sup>4</sup> AND R LOR RANDALL, MD, FACS<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopaedic Surgery, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California

<sup>2</sup>Department of Pathology, Primary Childrens Medical Center, University of Utah, Salt Lake City, Utah

<sup>3</sup>Sarcoma Service, Department of Orthopaedics, Huntsman Cancer Institute and Primary Childrens Medical Center, University of Utah, Salt Lake City, Utah

<sup>4</sup>Department of Pediatrics, Primary Childrens Medical Center, University of Utah, Salt Lake City, Utah

**Background and Objectives:** While convention defines atypical neurofibroma as benign and low-grade malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs) as malignant, sparse outcomes data exist for these tumors. This study reviews clinical outcomes of surgically resected low-grade MPNST and atypical neurofibroma, focusing on the effect of surgical margins on outcome.

**Methods:** This study is a retrospective review of 23 patients who underwent surgical resection of a low-grade MPNST or atypical neurofibroma. Treatment characteristics of adjuvant therapy and surgical margin were noted. Endpoints of local recurrence, presence of metastatic disease, disease-specific survival, and overall survival were reviewed.

**Results:** Eighteen of 23 patients (78%) had microscopically positive margins on the resection. Disease-specific survival was 100% for both atypical neurofibroma patients and those with low-grade MPNST, regardless of surgical margin. Local recurrence in terms of recurrence of measureable disease occurred in 2/12 (16.7%) of LGMPNST patients and 1/11 (9.1%) of atypical NF patients, all of whom had microscopically positive surgical margins.

**Conclusions:** In a study dedicated exclusively to “intermediate” nerve sheath tumors, no patients developed metastatic disease nor died of disease despite a high rate of microscopically positive surgical margins (78%). While positive margins did lead to increased rates of local recurrence, these data suggest that surgeons potentially can temper their zeal for negative surgical margins in the setting of low-grade MPNST and atypical neurofibroma, as surgical morbidity may be more important than a presumed survival benefit of wide resection.

*J. Surg. Oncol.* 2014;110:813–816. © 2014 Wiley Periodicals, Inc.

**Závěr: Ve většině případů není mezi atypickým neurofibromem a low-grade MPNST pravděpodobně velký prognostický rozdíl – důležitý důkladný sampling!!**



---

# MALIGNÍ PNST

# MALIGNÍ PNST (MPNST)

---

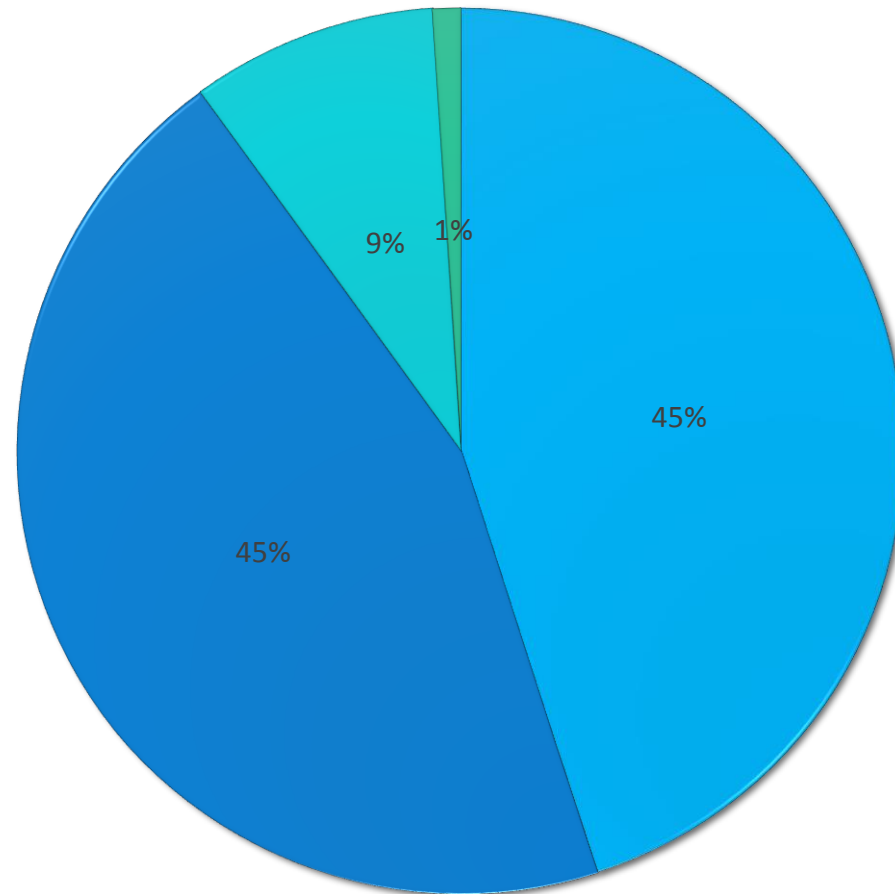
- Maligní tumor prokazatelně sestávající ze Schwannových nebo perineurálních buněk (perineurální MPNST)
- Ke spolehlivé diagnóze MPNST je kromě **odpovídající morfolgie** nutné splnit **alespoň 1 z těchto podmínek**:
  - Prokázat původ v nervu
  - Prokázat původ v benigním prekurzoru (neurofibromu)
  - Pacient má NF1
  - Alespoň fokální S100 protein pozitivita
- Naopak: maligní vřetenobuněčný/pleomorfní tumor u pacienta s NF1 je MPNST pokud se neprokáže jinak

# MALIGNÍ PNST (MPNST)

---

- Často vzniká z periferního nervu nebo z extraneurálních měkkých tkání
- Převážně postihuje lidi v mladém až středním věku, ale i adolescenty
- Široké anatomické rozpětí – především stehno, hýždě, brachiální plexus, paže, paravertebrálně
- Intraparenchymatózně vznikající MPNST jsou vzácné
- Zhruba 50% spojeno s NF1 – mladší pacienti, vznik z plexiformního nebo intraneurálního neurofibromu
- Sporadické případy naproti tomu vznikají převážně z velkých periferních nervů bez asociace s benigním prekursorem
- Geneticky kombinace inaktivačních mutace v genech *NF1*, *CDKN2A*, *PRC2* a dalších

# Vznik MPNST



■ NF1 (45%), většinou z Plexiformního NF

■ Sporadické (45%)

■ Postiradiační (9%)

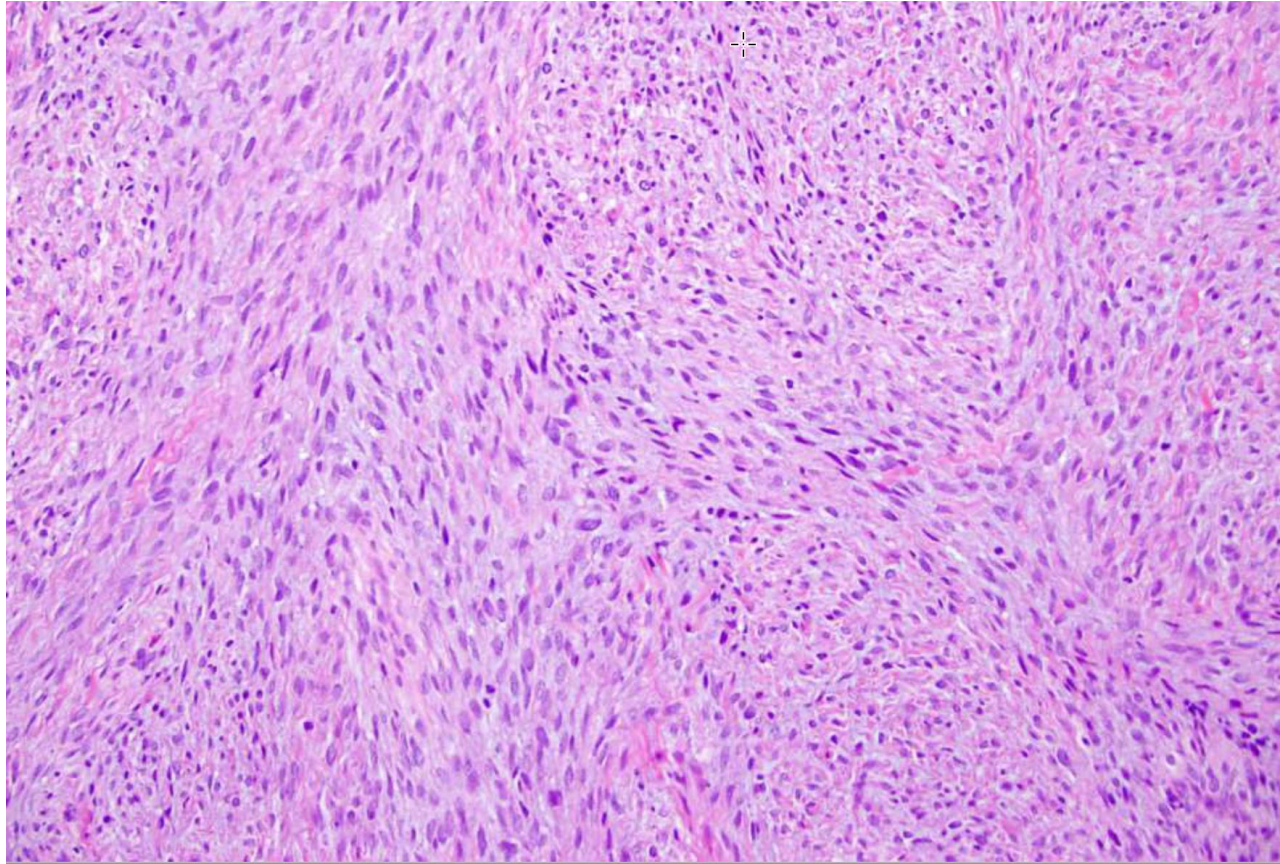
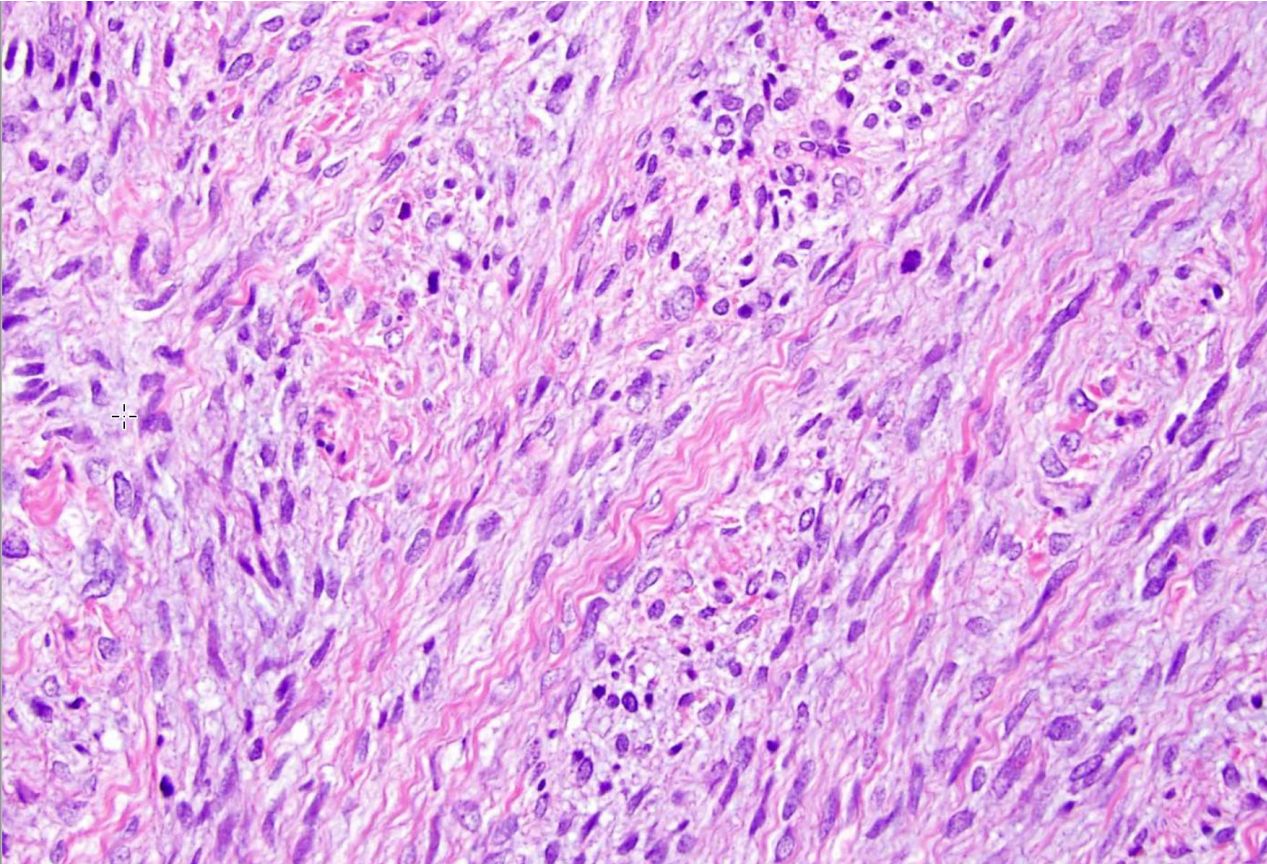
■ Ze Schwannomu, GNB,GN,Pheo (méně než 1%)

# GRADING MPNST

---

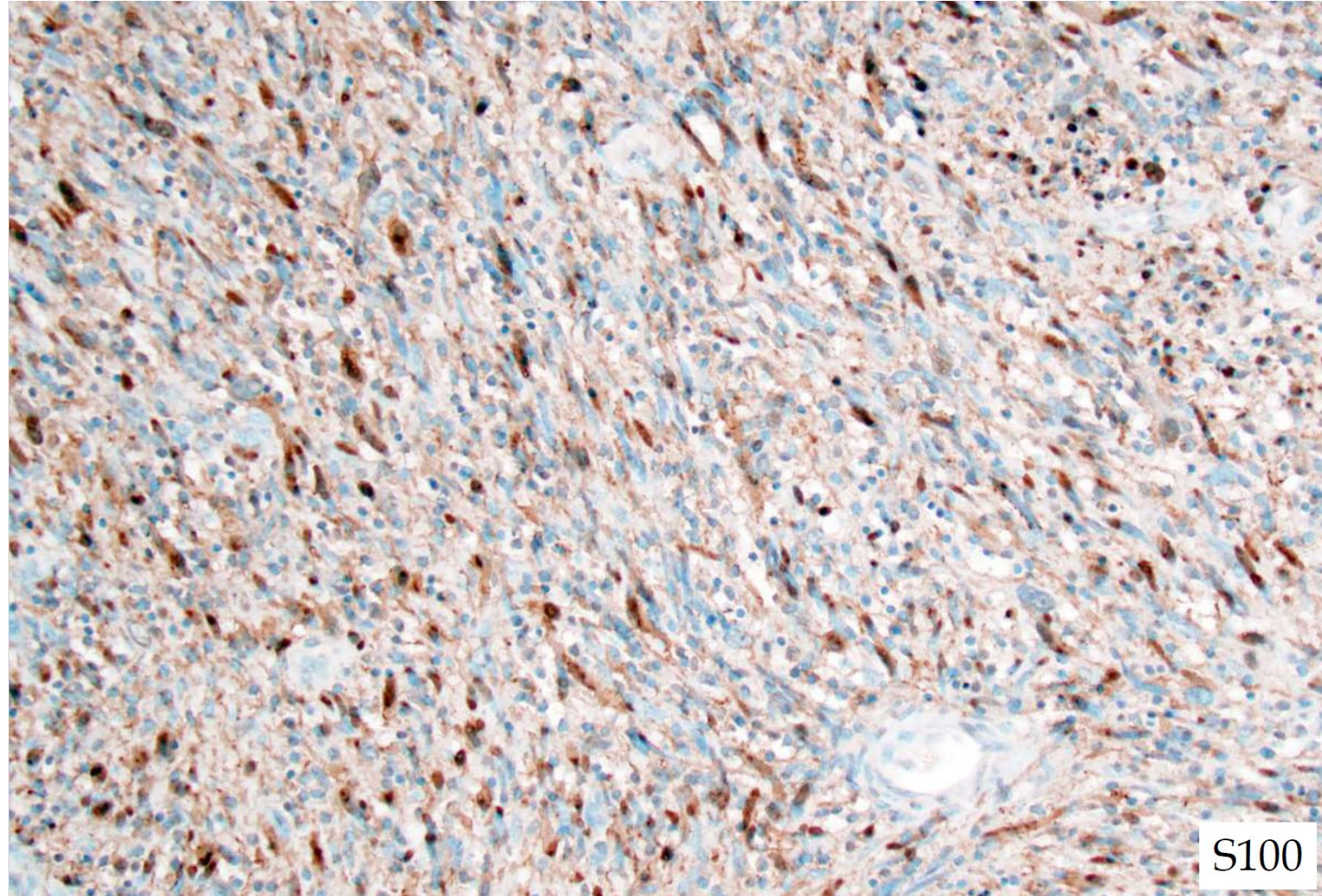
- Validovaný a reprodukovatelný gradingový systém neexistuje
- Obecně se rozdělují na **low-grade tumory (cca 15% případů)** většinou vznikající z neurofibromu a **high-grade tumory (85%)**
- Monomorfní vřetenobuněčný a pleomorfní MPNST a MPNST s heterologní diferenciací jsou high-grade tumory
- Vysoký grade, lokalizace v hlubokých strukturách, recidiva a velikost tumoru nad 5 cm jsou jediné parametry, které korelují s prognózou
- High-grade tumory mají velmi špatnou prognózu, bez ohledu na přítomnost syndromu NF1
- Jeden z nejagresivnějších měkkotkáňových nádorů – 50-70% pacientů zemře

# Low-grade MPNST



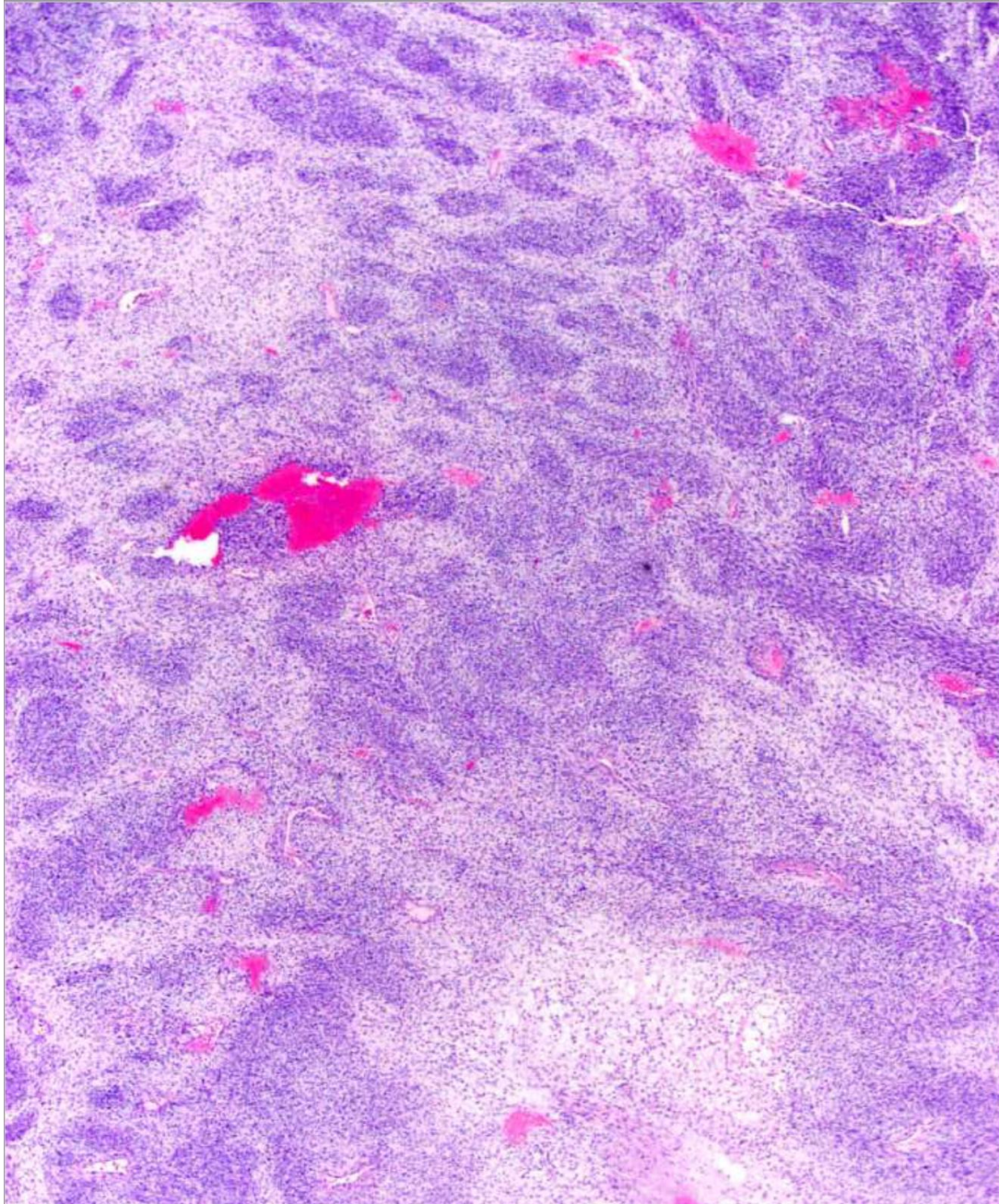
# Low-grade MPNST

- S klesající diferenciací klesá rovněž exprese S100 proteinu, většinou částečně zachována
- Pokud není exprese S100 přítomna, je nutné prokázat původ v nervu, vznik z benigního prekursoru nebo pacient musí mít stigmata NF1

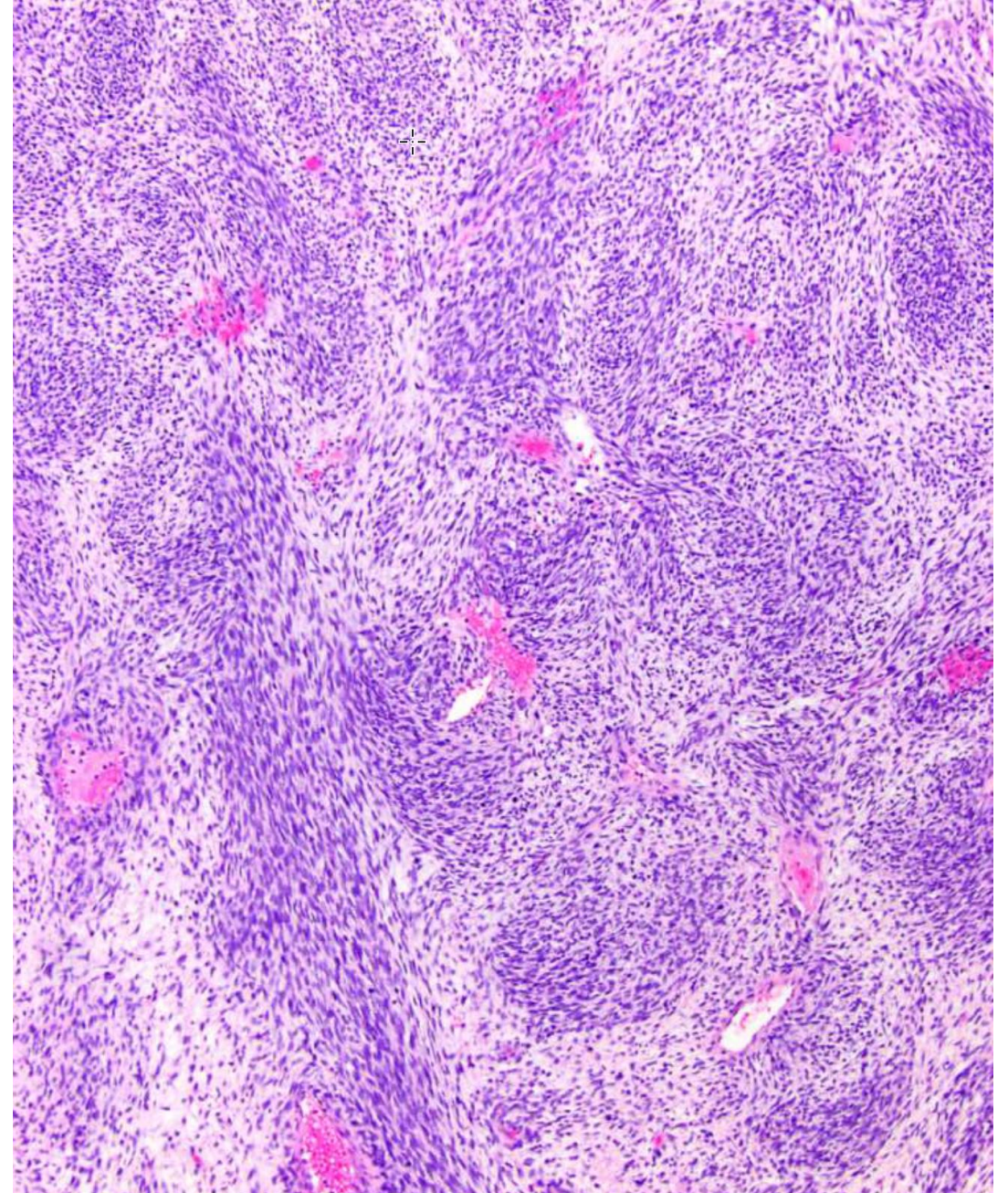




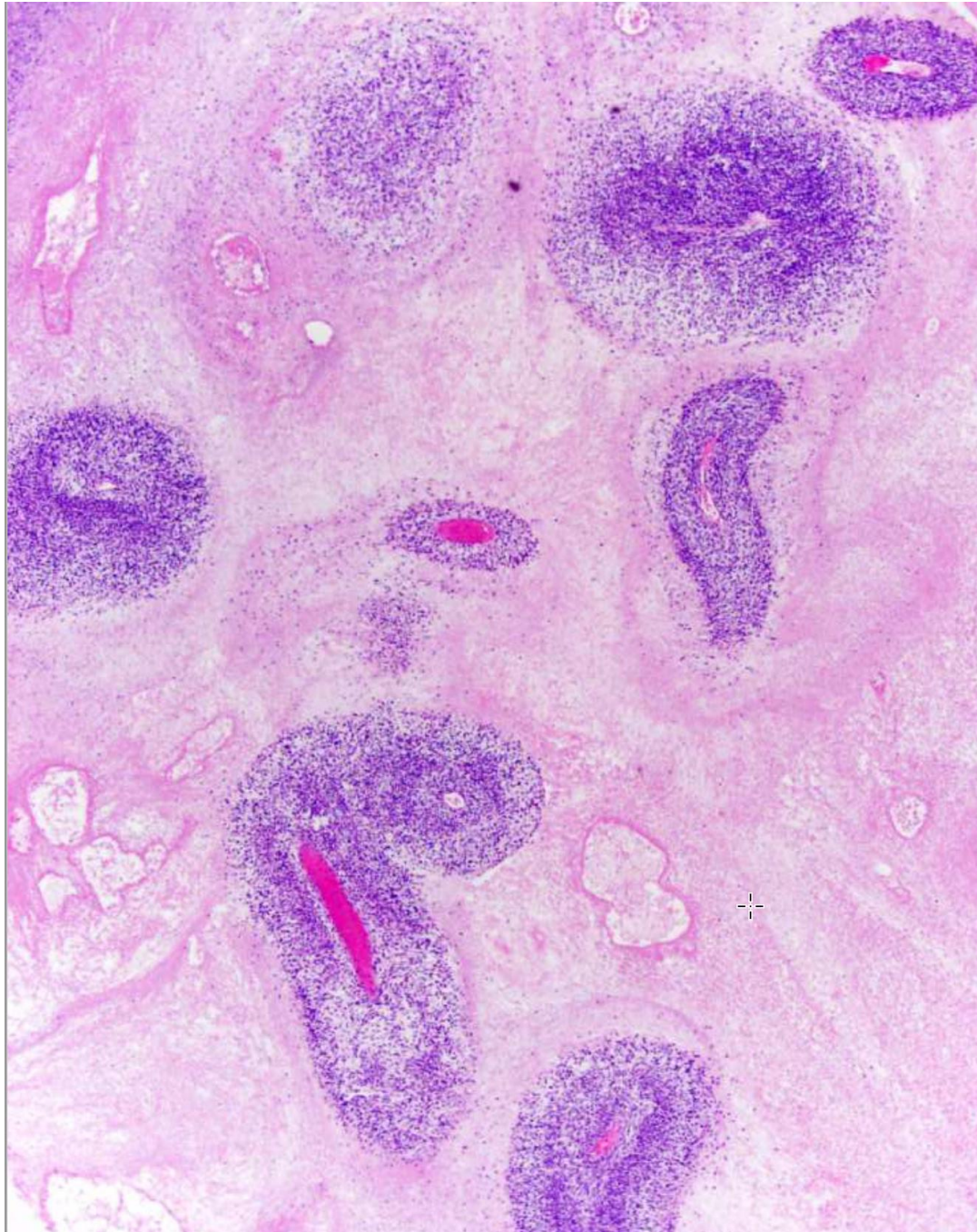
High-grade MPNST



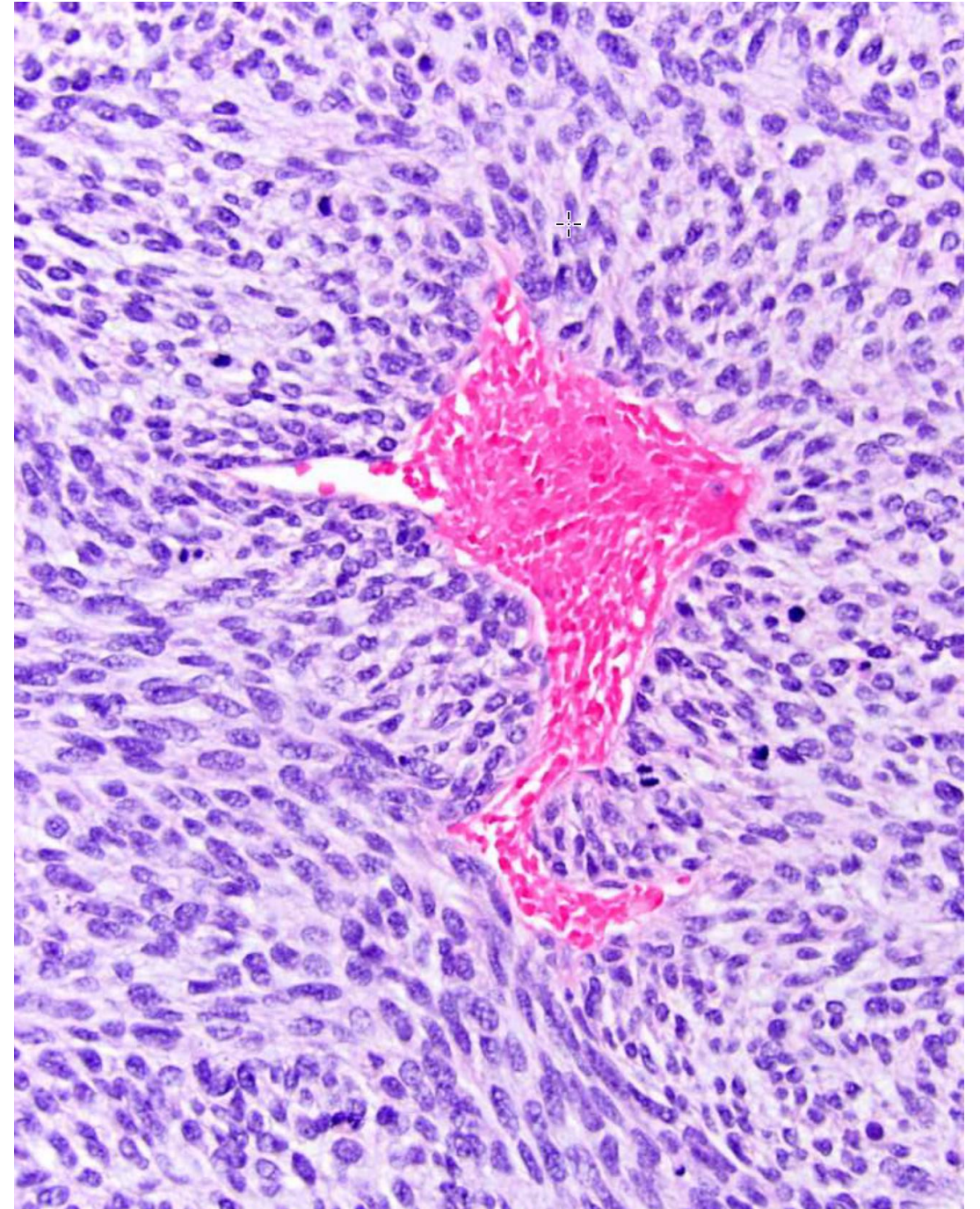
Střídající se hyper- a hypocelulární oblasti = mramorovaný vzhled



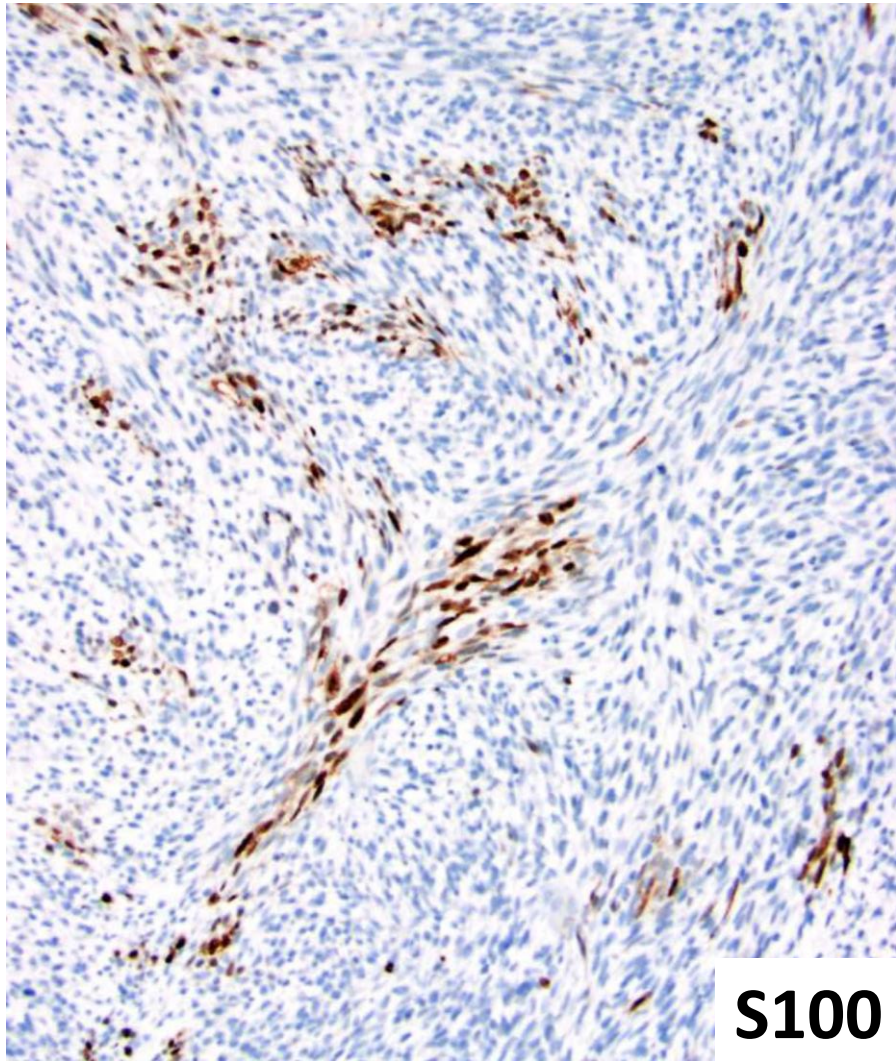
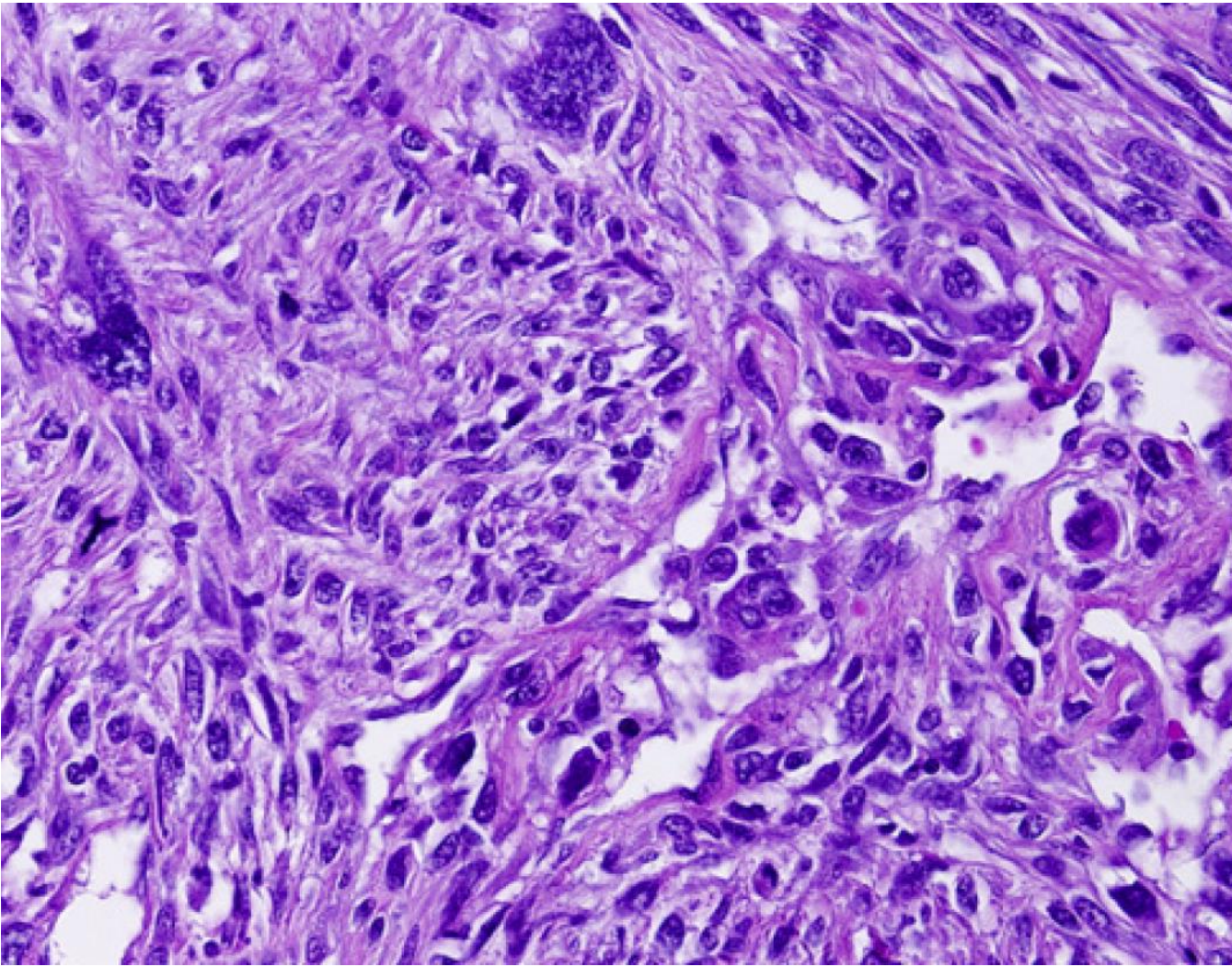
Fascikulární fibrosarcoma-like růst, perivaskulární hypercelularita, uniformní hyperchromázie



Rozsáhlé nekrózy šetřící perivaskulární oblasti



„Vtlačování“ do cévních stěn

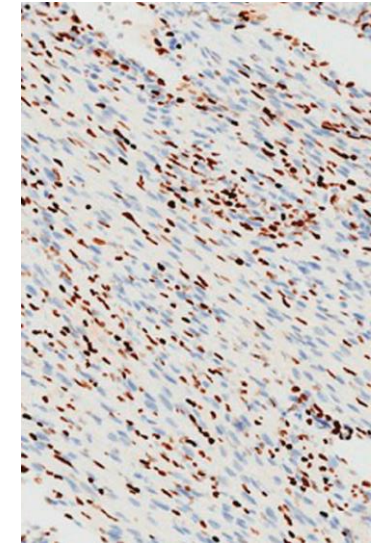
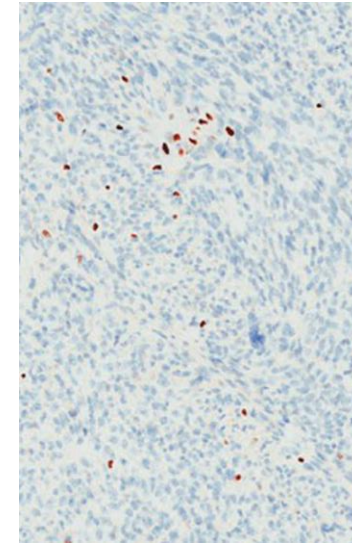


**S100**

Může být přítomný výrazný pleomorfismus, často však jen v podobě ojedinělých nádorových obrovských buněk

# Ztráta IHC exprese markeru H3K27me3 v diagnostice MPNST

- V praxi se zdá být obtížně použitelné
- Často pouze částečná ztráta exprese
- Kompletní ztráta exprese u některých nádorů v diferenciální diagnóze – synoviálním sarkomu, fibrosarkomu ex DFSP



Loss of H3K27me3 Expression Is a Highly Sensitive Marker for Sporadic and Radiation-induced MPNST

*Carlos N. Prieto-Granada, MD,\*† Thomas Wiesner, PhD,‡ Jane L. Messina, MD,† Achim A. Jungbluth, MD,\* Ping Chi, MD, PhD,‡§|| and Cristina R. Antonescu, MD\**

**Significance of H3K27me3 loss in the diagnosis of malignant peripheral nerve sheath tumors**

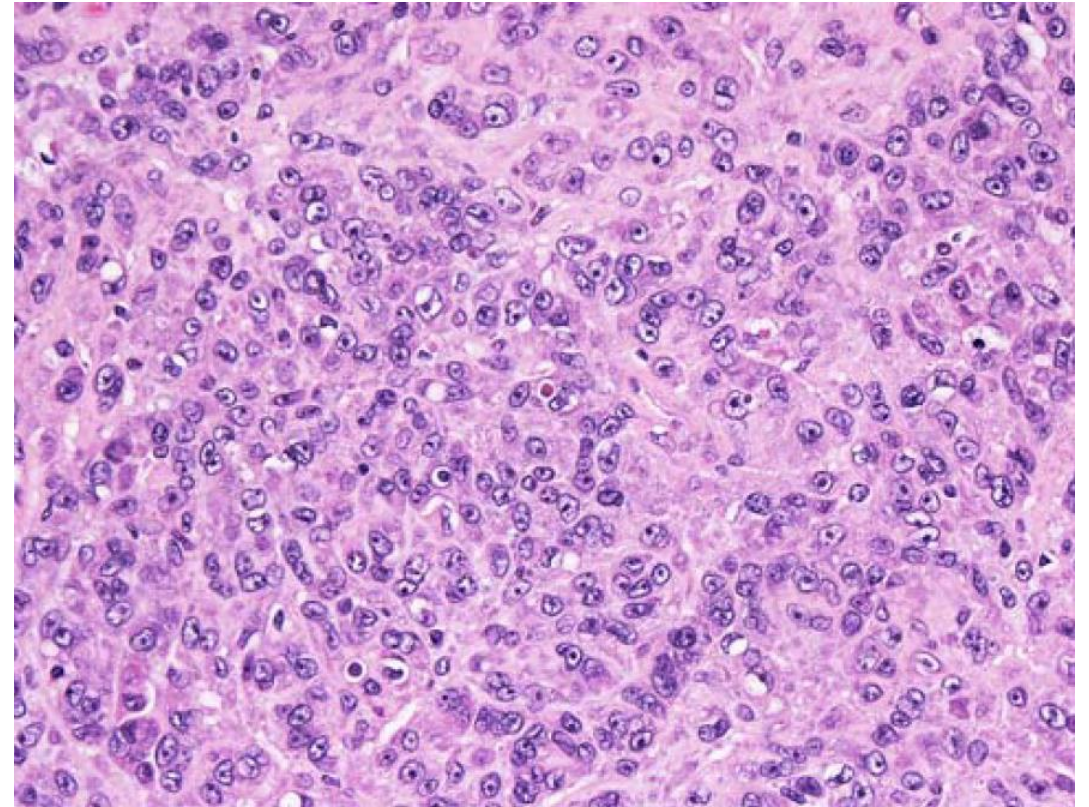
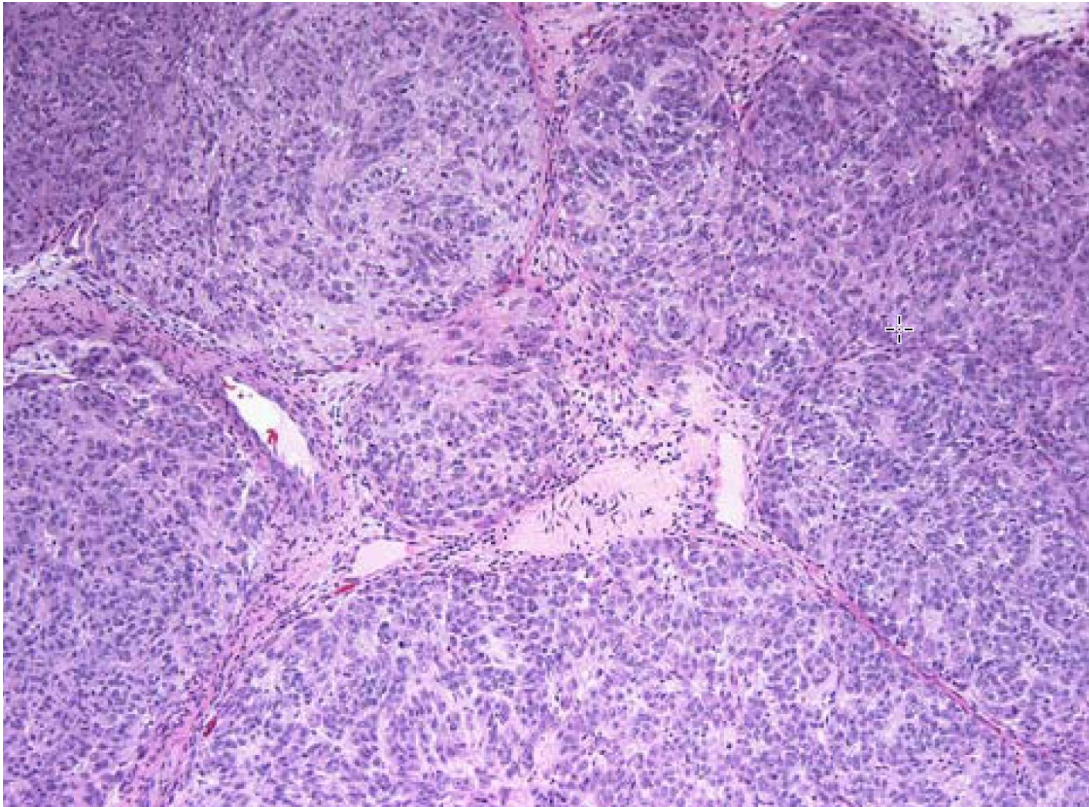
Melike Pekmezci<sup>1</sup>, Areli K Cuevas-Ocampo<sup>1</sup>, Arie Perry<sup>1,2</sup> and Andrew E Horvai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA and <sup>2</sup>Department of Neurological Surgery, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA

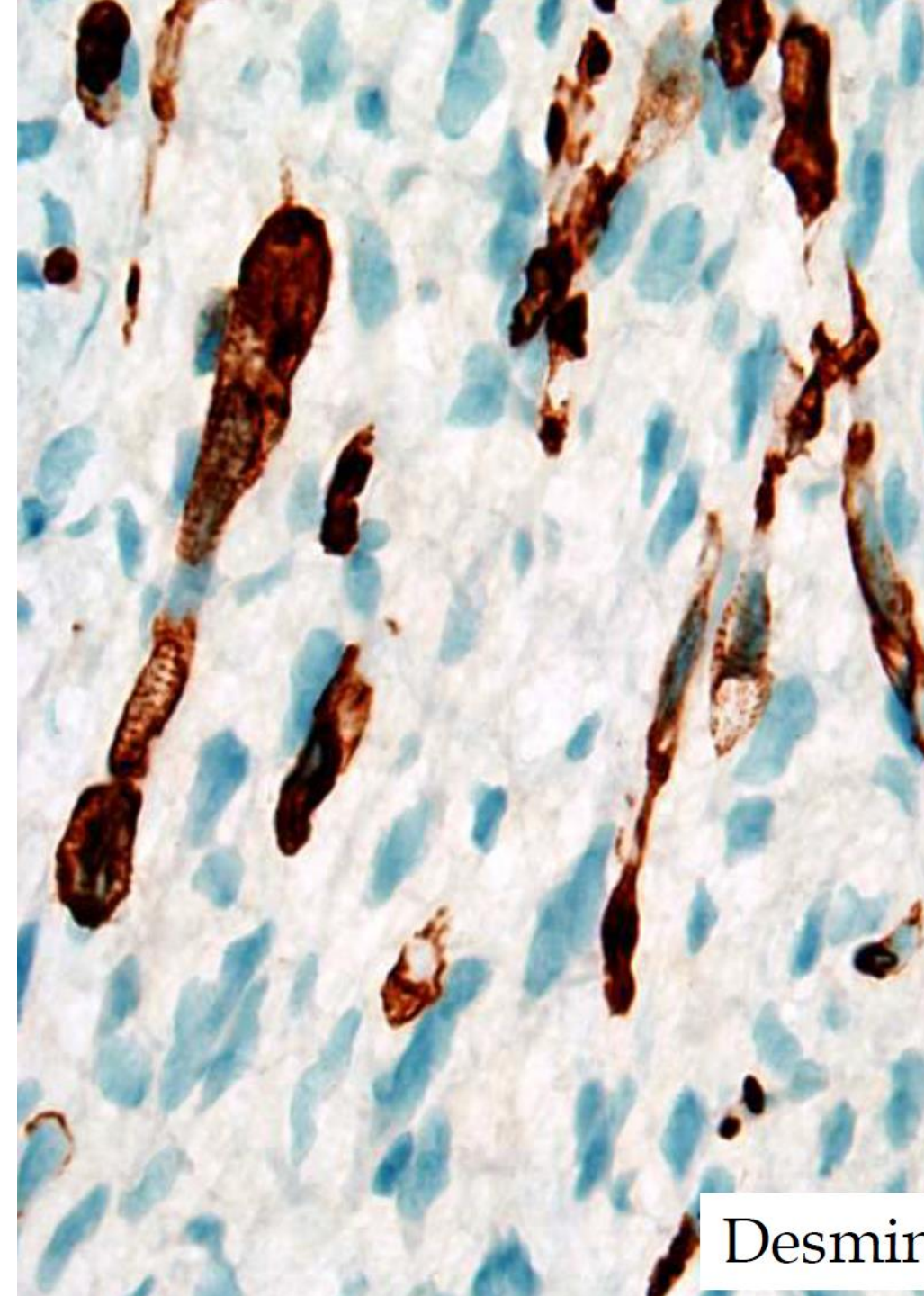
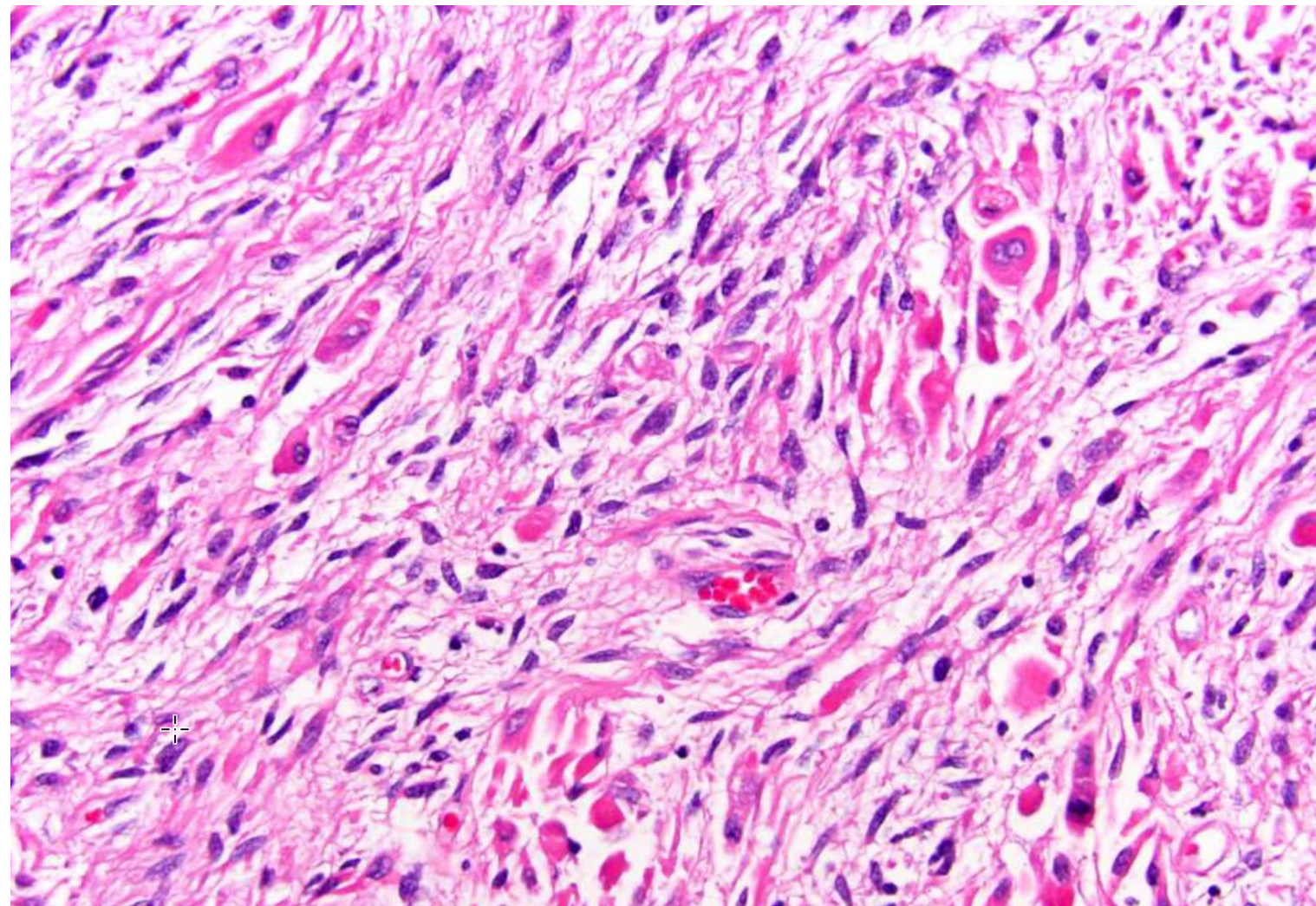
# Speciální MPNST varianty: Epiteloidní MPNST

---

- Tvoří zhruba 5% MPNST

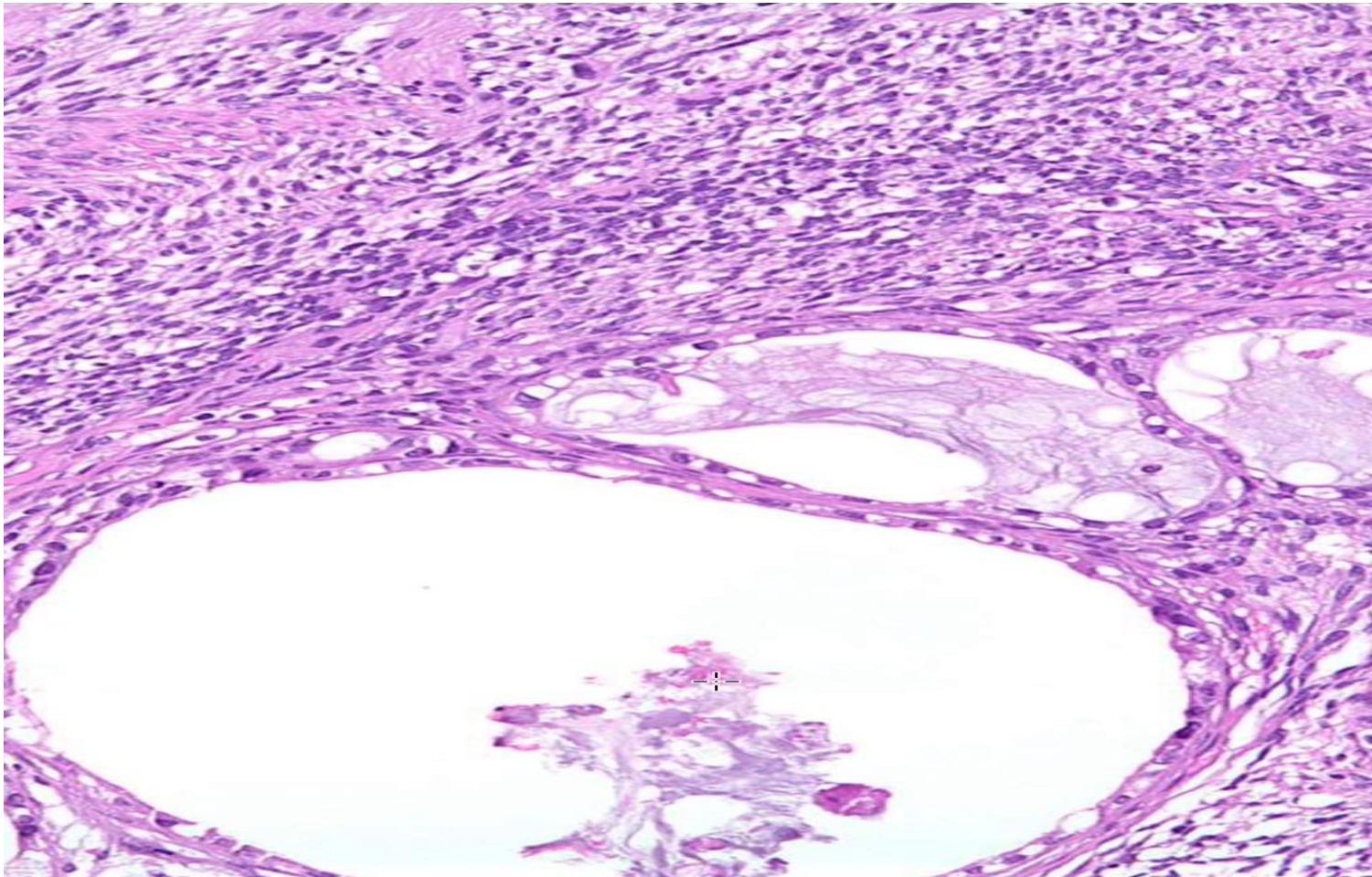


# Triton tumor (MPNST s rabdomyoplastickou/sarkomovou diferenciací



Desmin

# MPNST s glandulární diferenciací



- Dále diferenciacie do:
- **Osteosarkomu**
- **Chondrosarkomu**
- **PNET**
- **Perineurální MPNST**



# Nejčastější diagnostické chyby

---

- Záměna celulárního schwannomu za MPNST
- Přeceňování degenerativních atypií v neurofibromu za MPNST
- Označování všech nádorů postihujících nerv jako MPNST, např. Synoviální sarkom!!
- Diagnóza MPNST pouze na podkladě S100 proteinu nebo vyloučení diagnózy na podkladě S100 negativity



# PNST zažívacího traktu

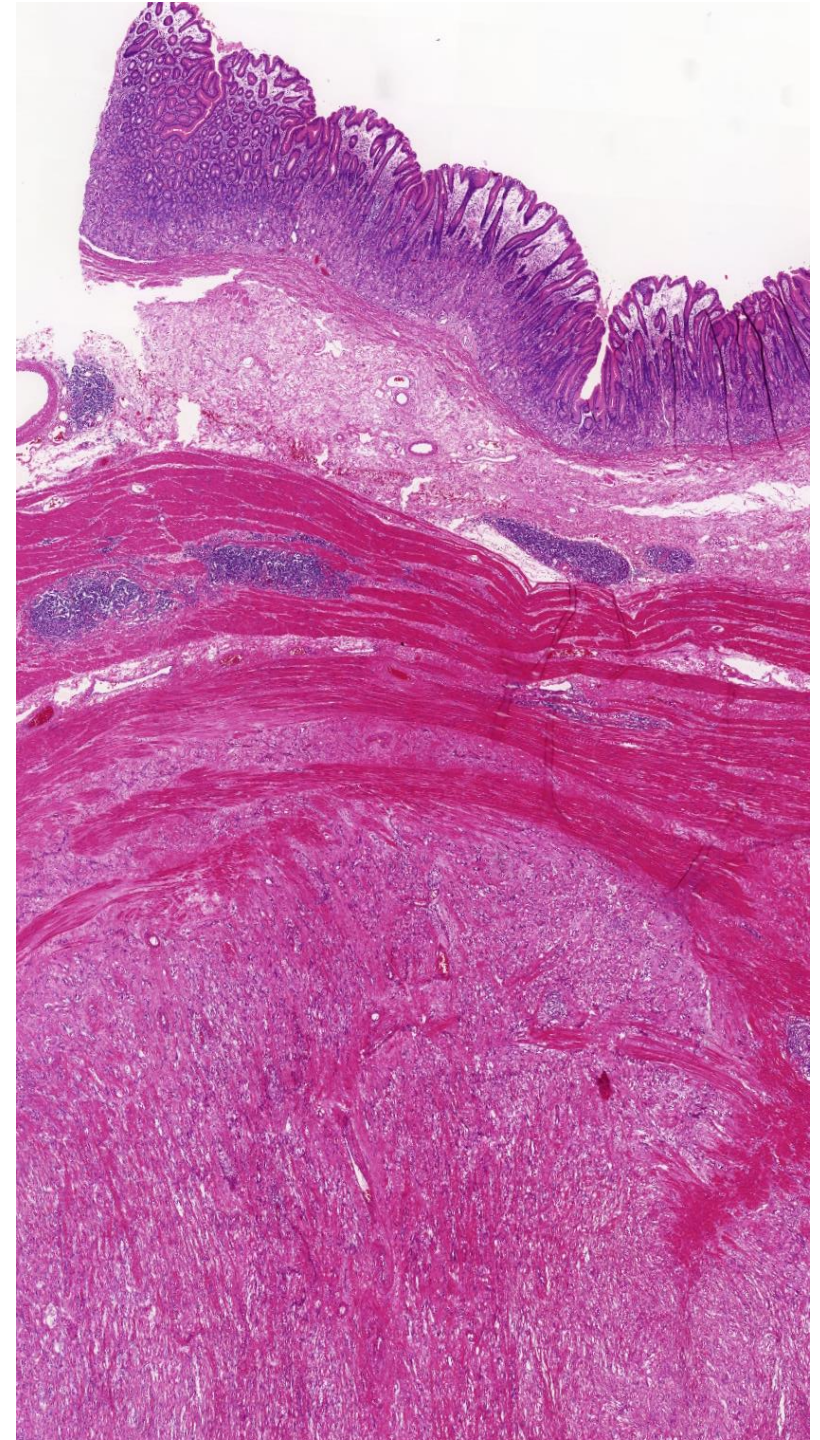
---

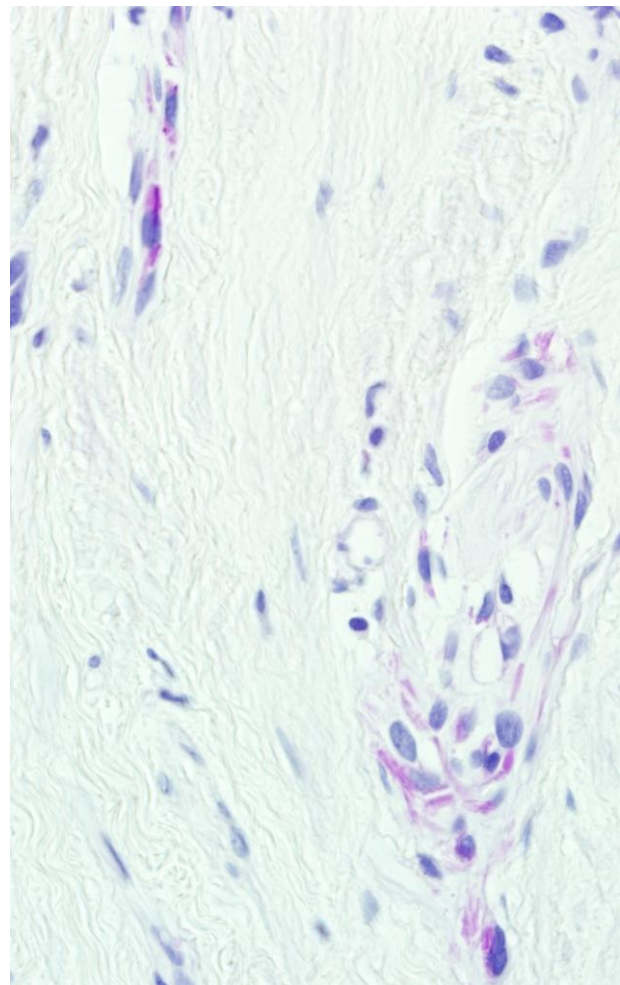
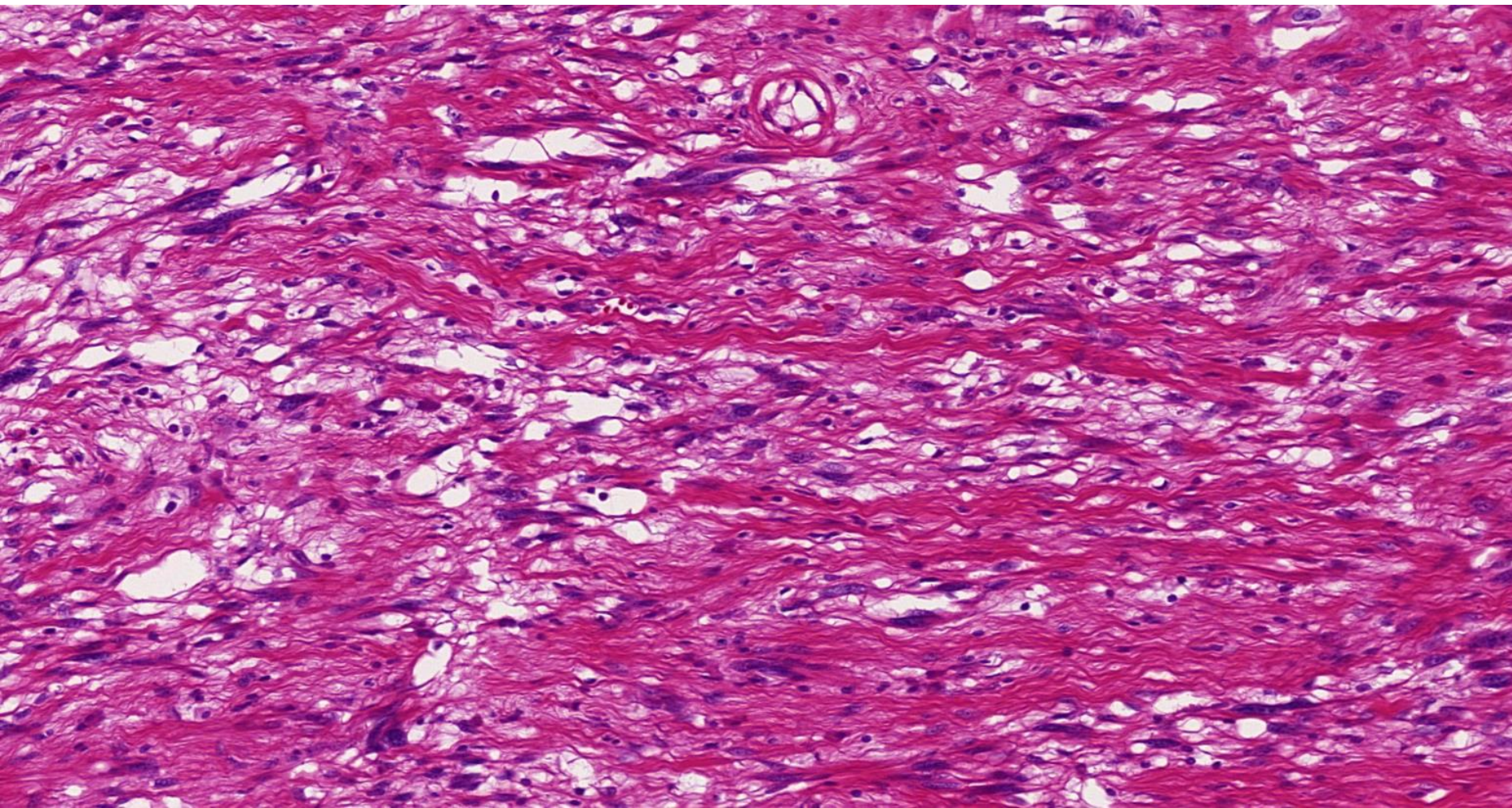
# PNST zaživacího traktu: SCHWANNOM

- Nejčastěji v žaludku (80%)
- Dif. dg.: GIST, leiomyosarkom

Některá specifika:

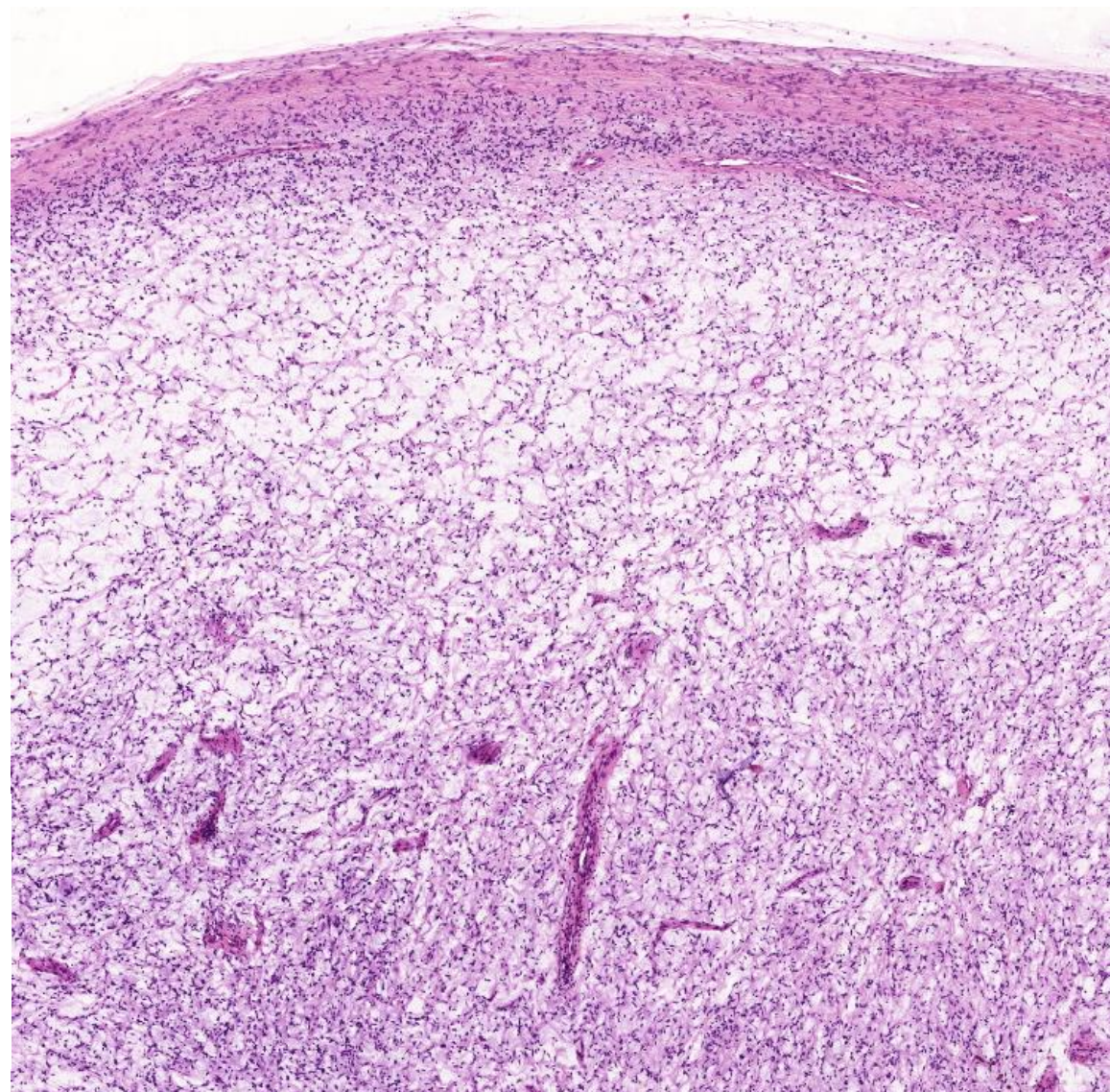
- Téměř vždy bez kapsuly
- Dělení na Antoni A a B oblasti, palisádování a hyalinizované cévy chybí
- Mají téměř vždy lymfoidní lem
- PAS pozitivní krystaloidy zhruba u 2/3





# Mikrocystický/retikulární schwannom

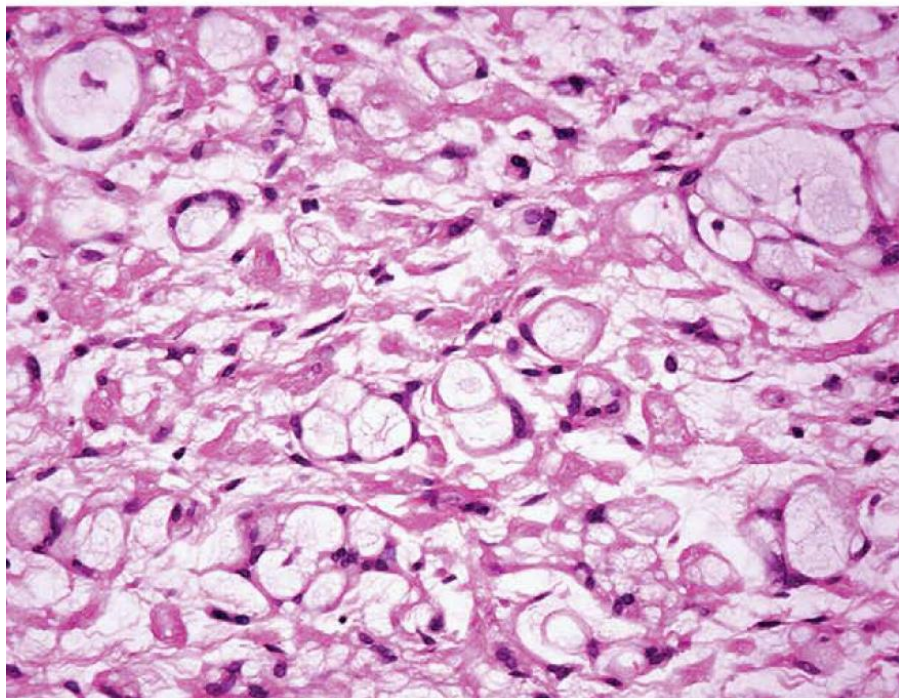
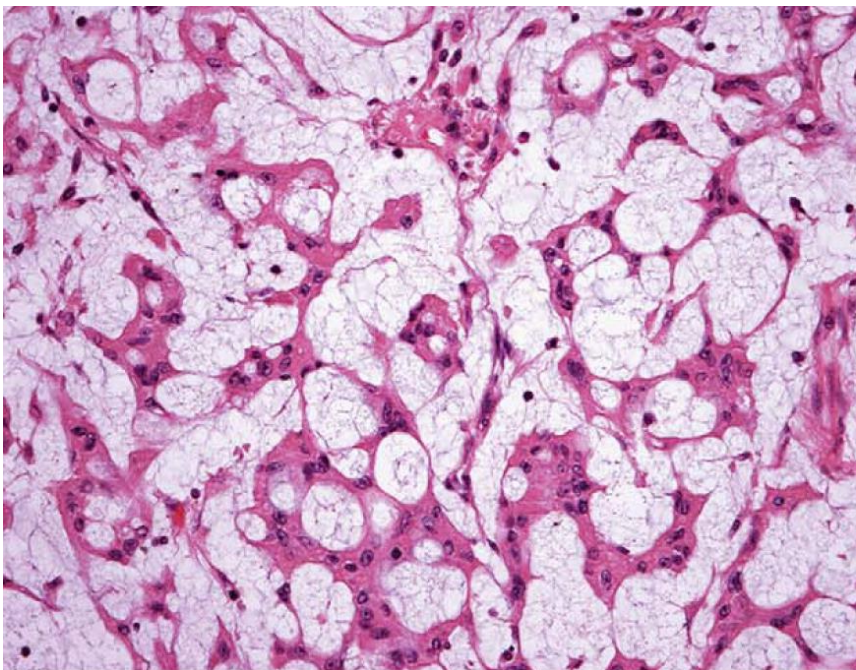
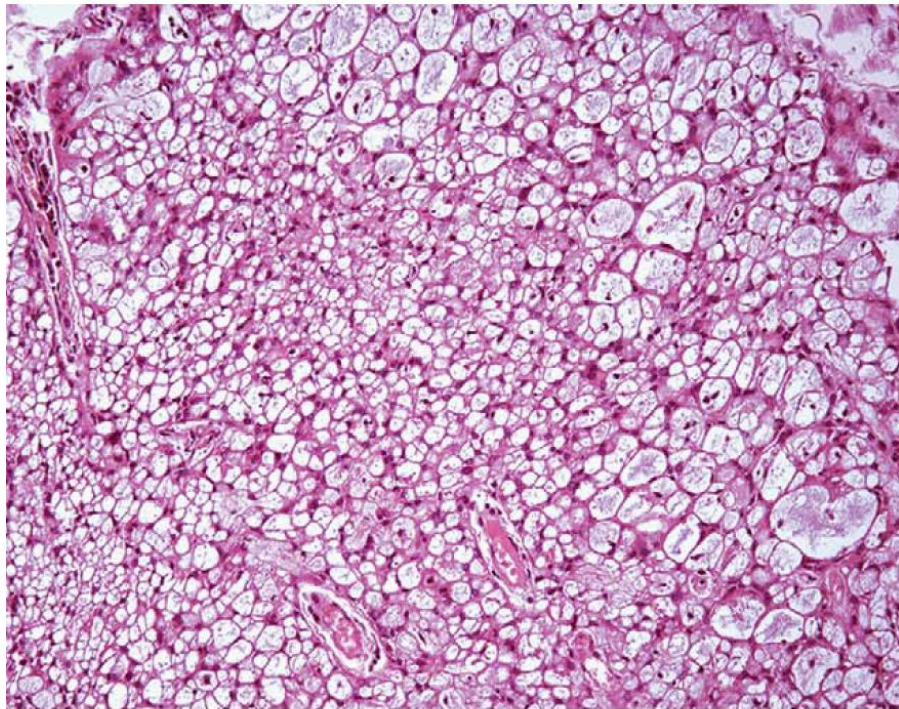
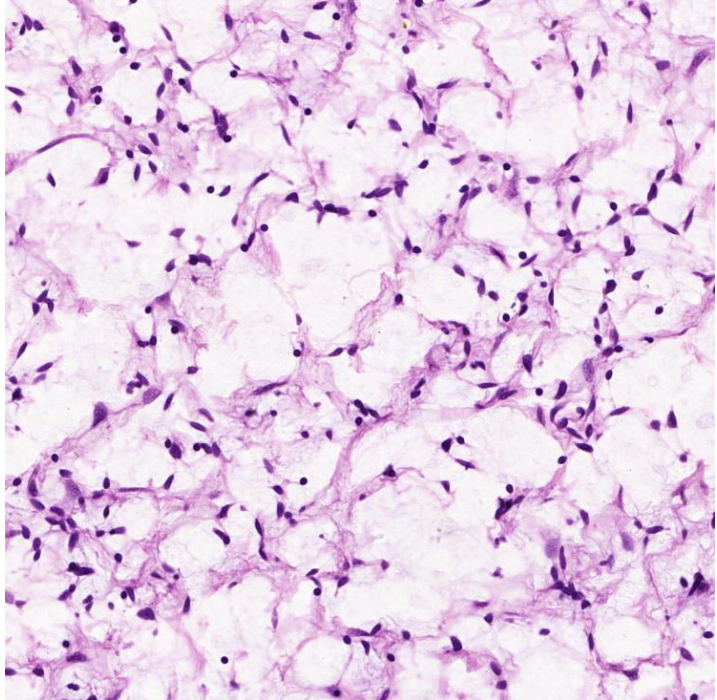
- Nejčastěji submukóza GIT, ojediněle v podkoží
- Anastomozující pruhy Schwannových buněk v myxoidním/kolagenním stromatu
- Chybí lymfoidní lem



Microcystic/Reticular Schwannoma: A Distinct Variant  
With Predilection for Visceral Locations

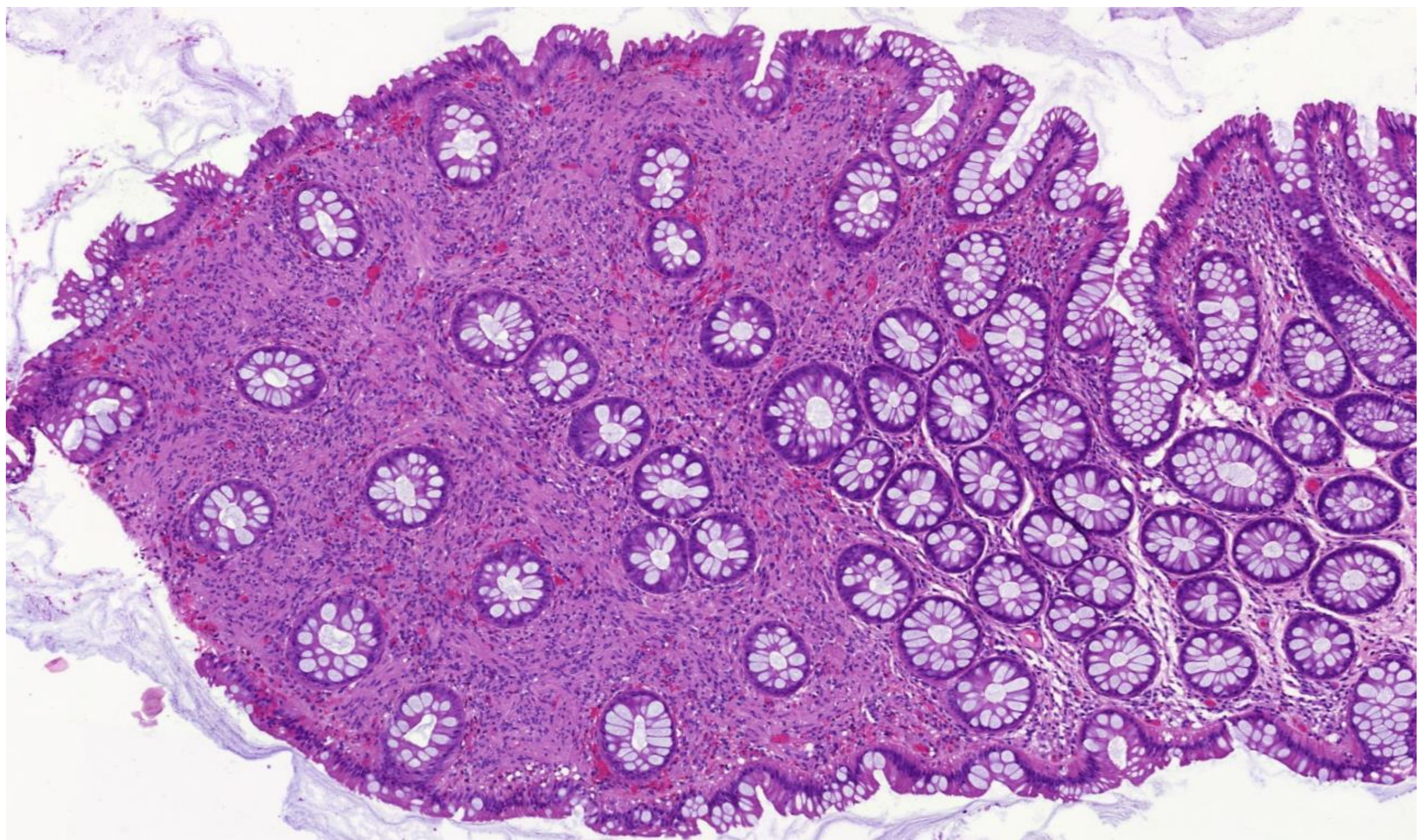
*Bernadette Liegl, MD,\*† Michael W. Bennett, MB, BCh, BAO, MRCPI,\*  
and Christopher D.M. Fletcher, MD, FRCPath\**

AJSP 2008

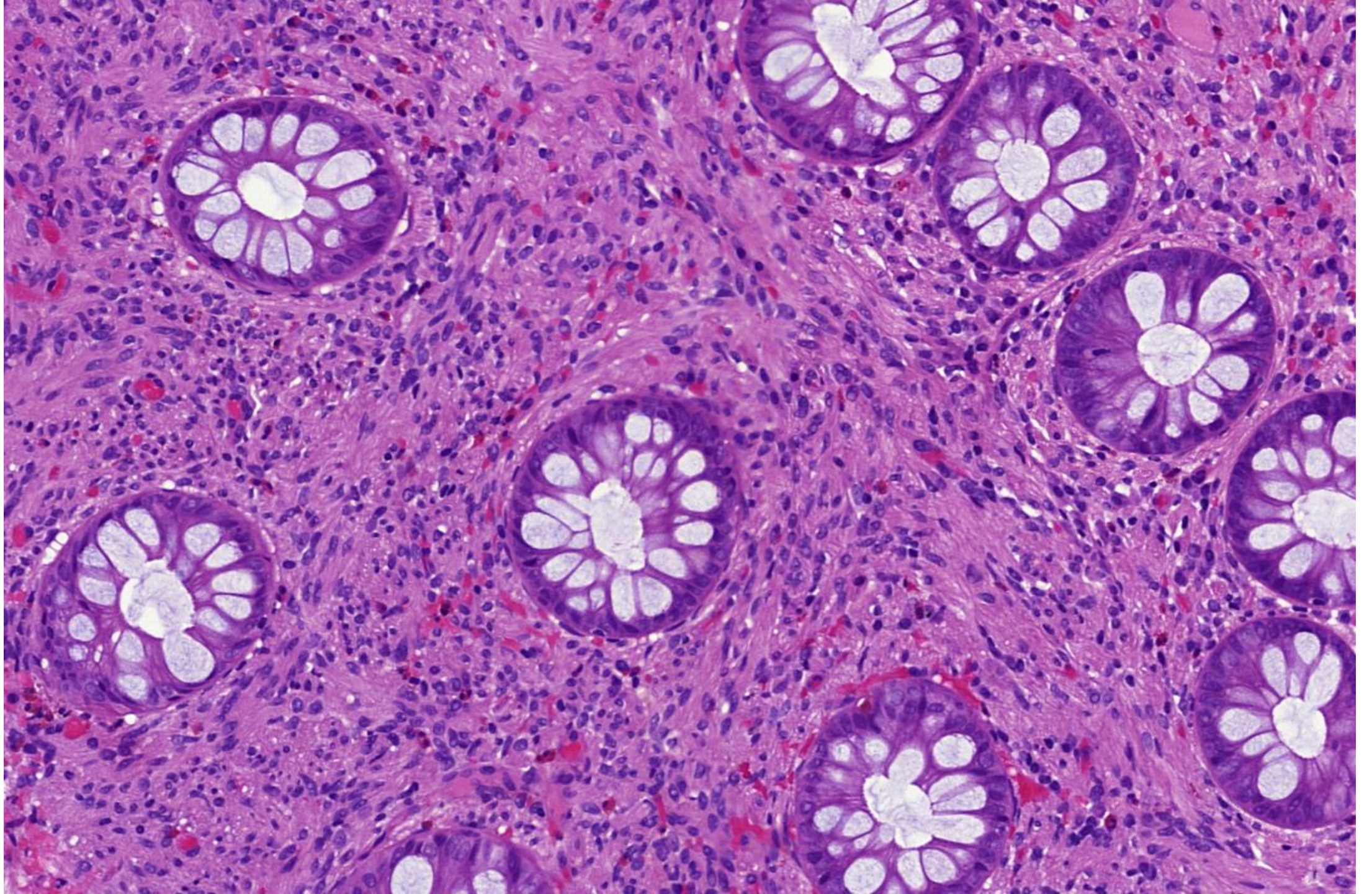


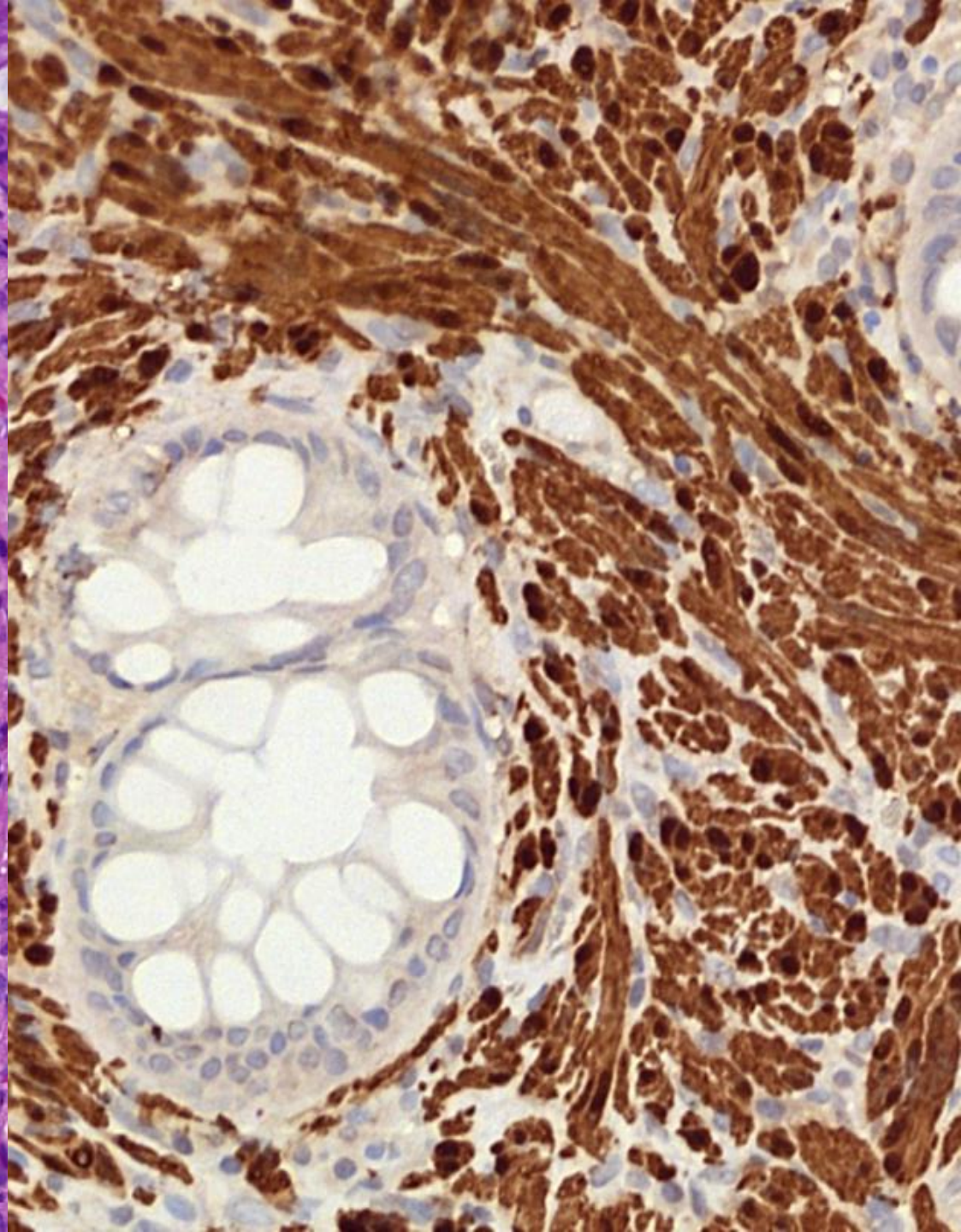
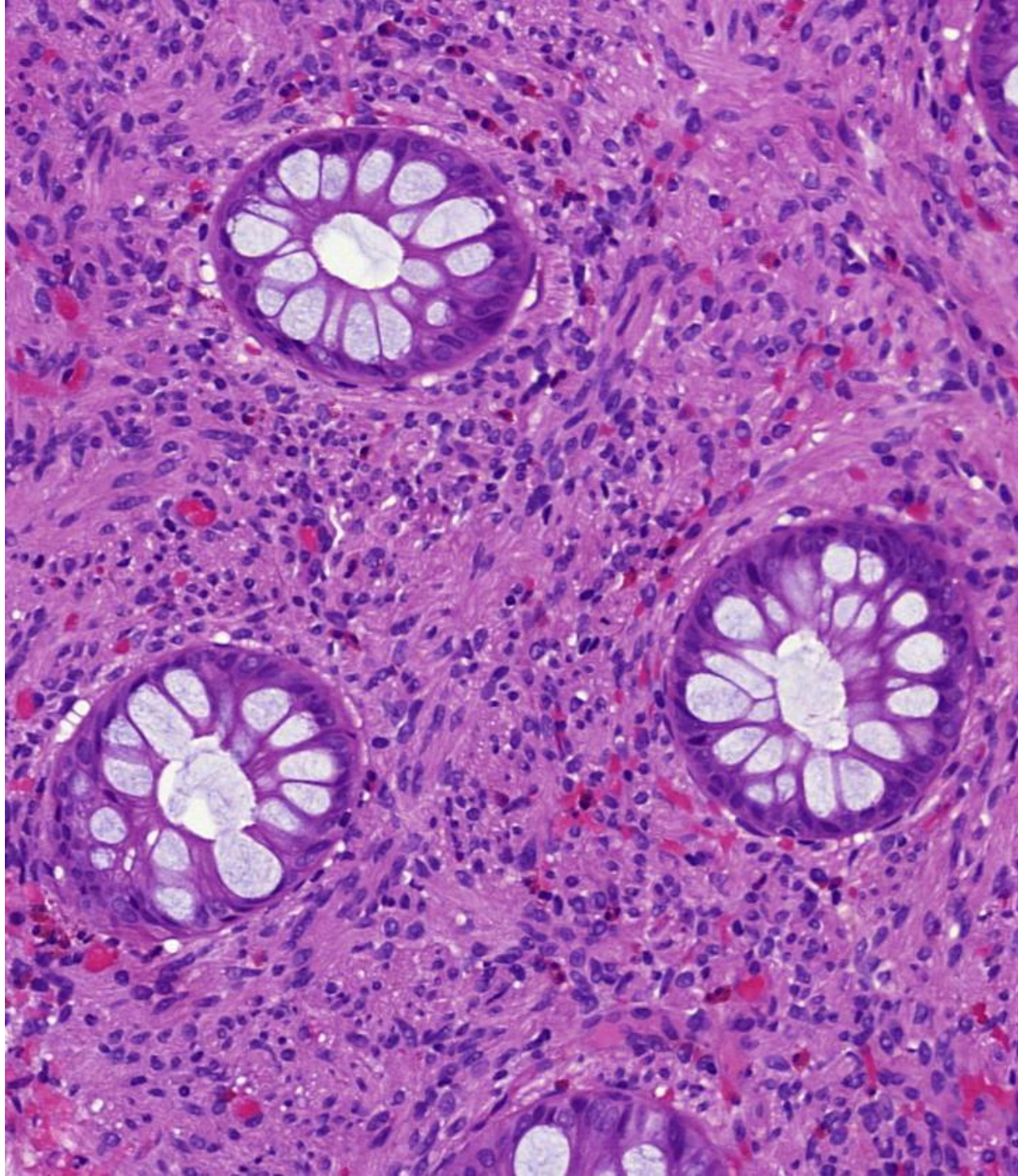
# Slizniční Schwann cell hamartom

- Predilekce pro sigmoideum a rektum
- Drobné přisedlé polypoidní léze, většinou náhodný nález při kolonoskopii
- Blandní proliferace větvenitých Schwannových buněk v lamina propria mukózy, která obrůstá kolem žlázek
- Neohraničené, bez lymfoidního lemu
- S100 silně pozitivní



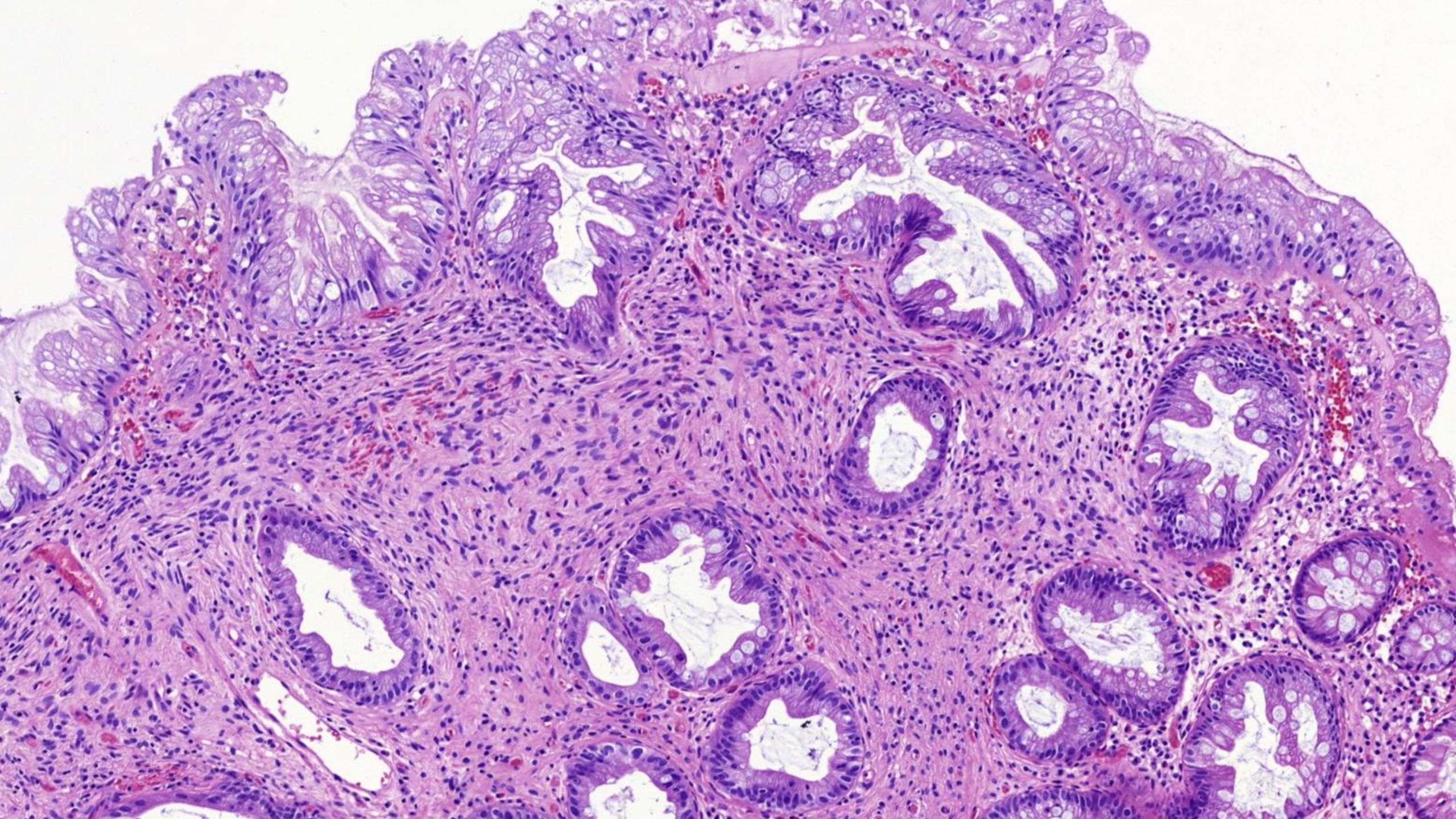






# Slizniční perineuriom

- Před průkazem EMA reaktivity nazýváno jako benigní fibroblastický polyp
- Drobné, přisedlé polypoidní léze, náhodný nález
- Predilekce pro rektosigma
- Proliferace blandních, štíhlých, vřetenitých buněk s nenápadnými výběžky v lamina propria mucosae, často vírovité uspořádání kolem krypt
- **V přilehlém střevním epitelu je přítomný hyperplastický či sesilní serrated polyp**
- V těchto polypech nalezeny mutace BRAF stejně jako v běžných typech těchto polypů
- Perineuriální proliferace jako reakce na tyto polypy??





---

# HYBRIDNÍ TUMORY

---

# HYBRIDNÍ TUMORY

---

- Relativně vzácné tumory, které jsou tvořeny kombinací schwannomu, perineuriomu či neurofibromu (vzácně i granulárního tumoru)
- Buďto ostrá hranice mezi oběma komponentami nebo obě části vzájemně promíchané
- Často nelze diagnostikovat bez použití IHC
- **Neurofibrom-perineuriom asociován s NF1**
- **Schwannom-neurofibrom je asociován s NF2 (nejčastěji), Schwannommatózou i NF1**

# Schwannom-perineuriom

- Praviděpodobně nejčastější varianta
- Nejsou spojeny s nádorovými syndromy
- Drtivá většina případů tvořena 2 vzájemně promíchanými komponentami
- **Na rukách (především prstech) se vyskytuje podtyp, kde jsou obě komponenty ostře oddělené a jsou tvořeny klasickým schwannomem a retiformním perineuriomem**

## Hybrid Schwannoma/Perineurioma

### *Clinicopathologic Analysis of 42 Distinctive Benign Nerve Sheath Tumors*

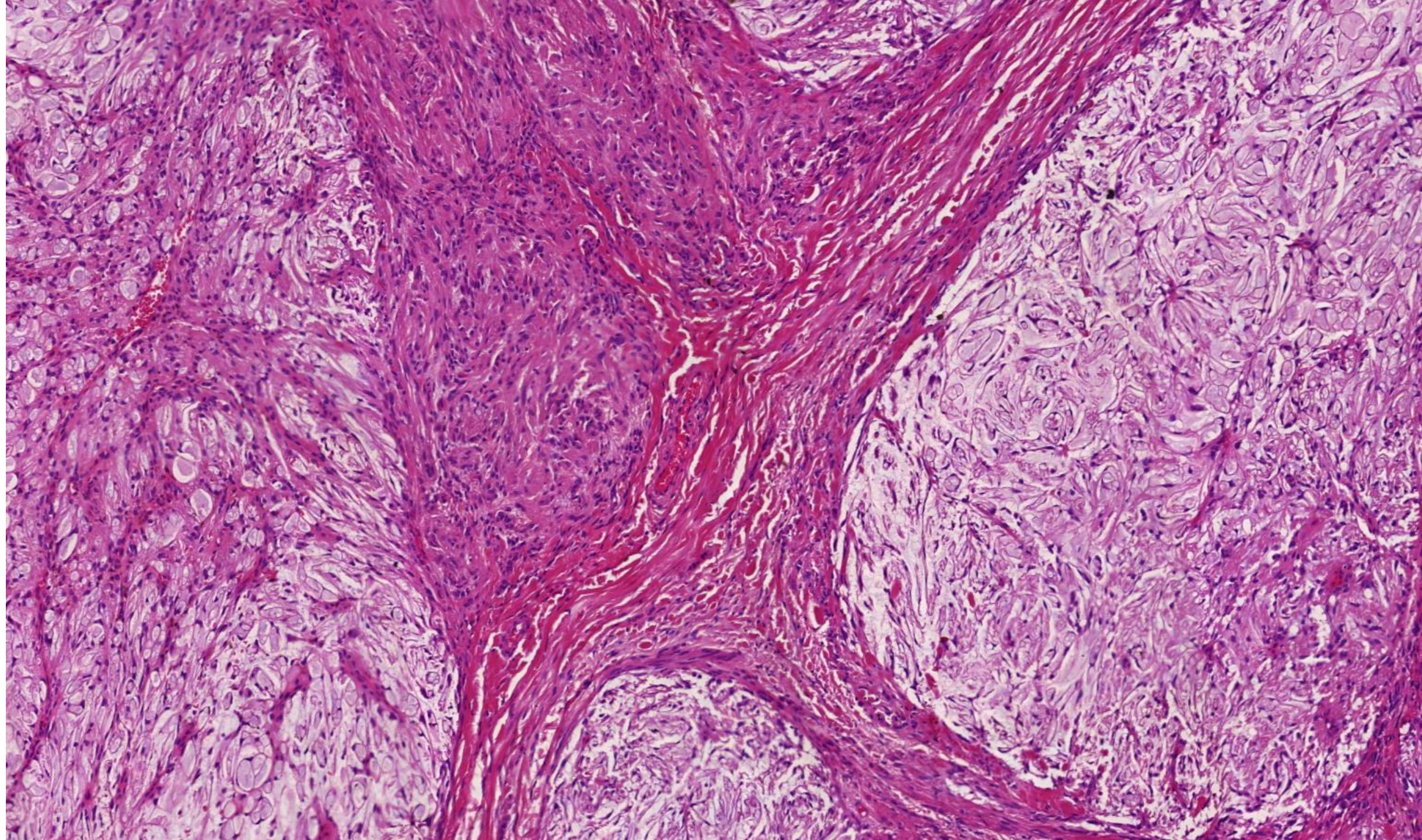
*Jason L. Hornick, MD, PhD, Elizabeth A. Bundock, MD, PhD,  
and Christopher D. M. Fletcher, MD, FRCPath*

Virchows Arch (2004) 445:347–353  
DOI 10.1007/s00428-004-1102-5

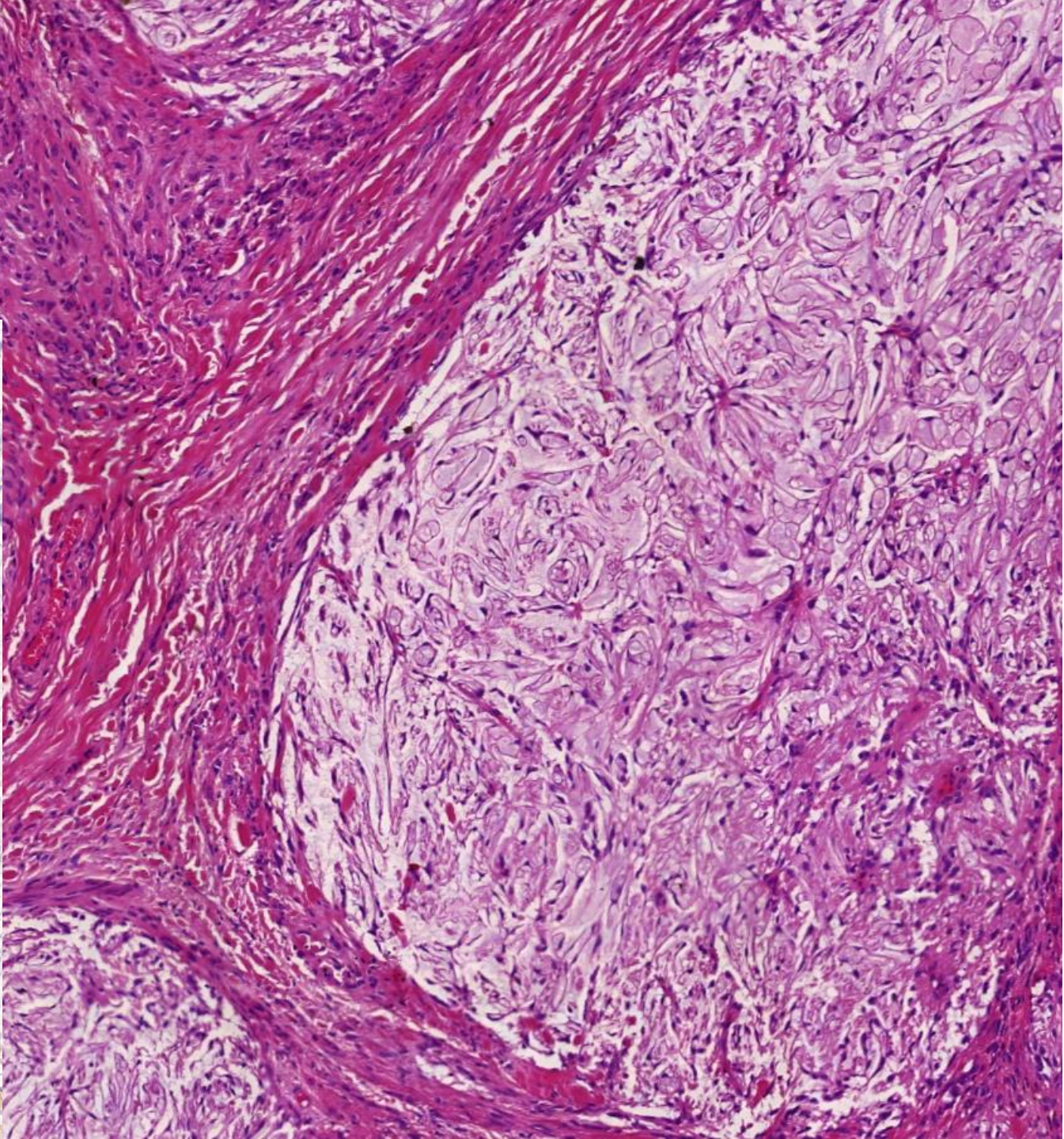
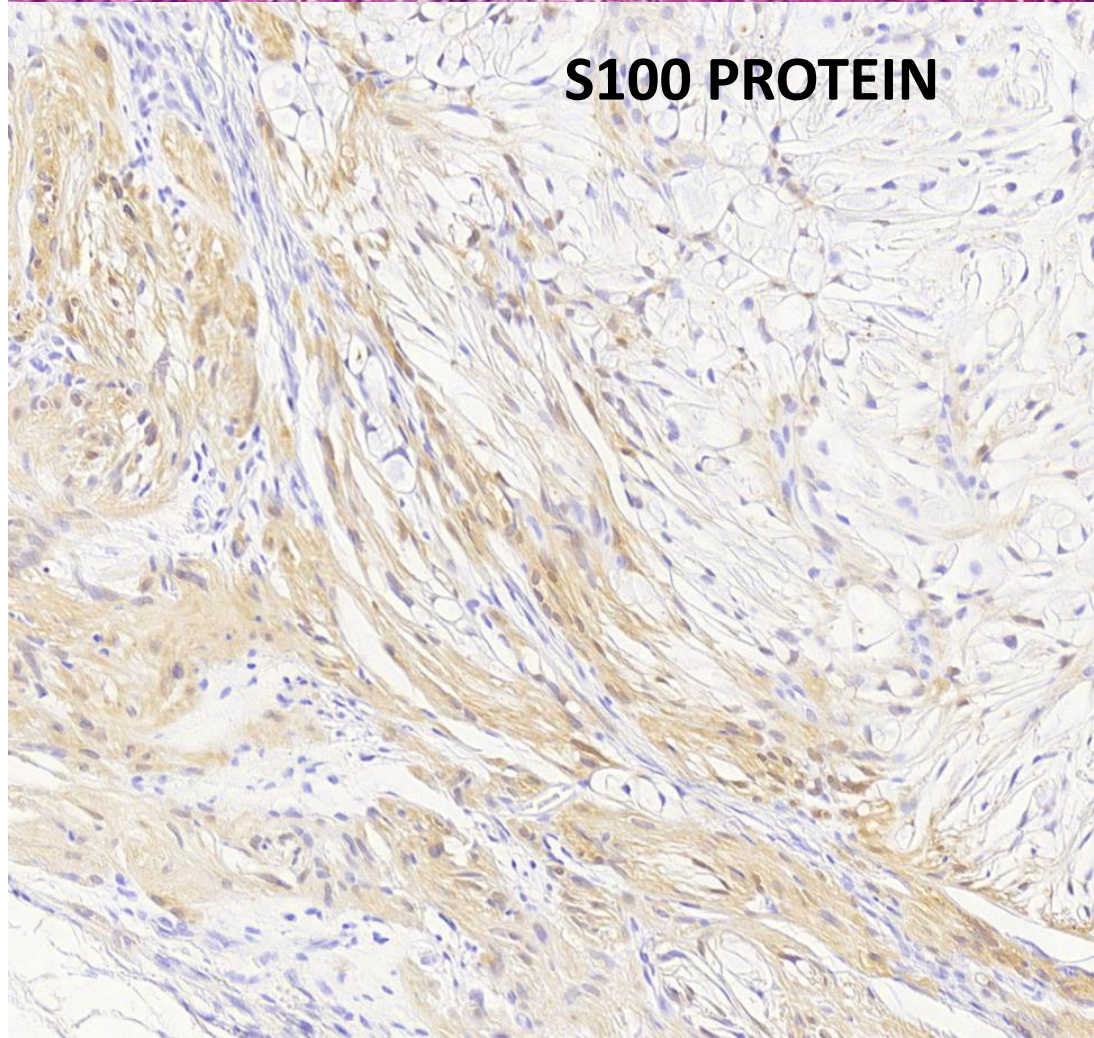
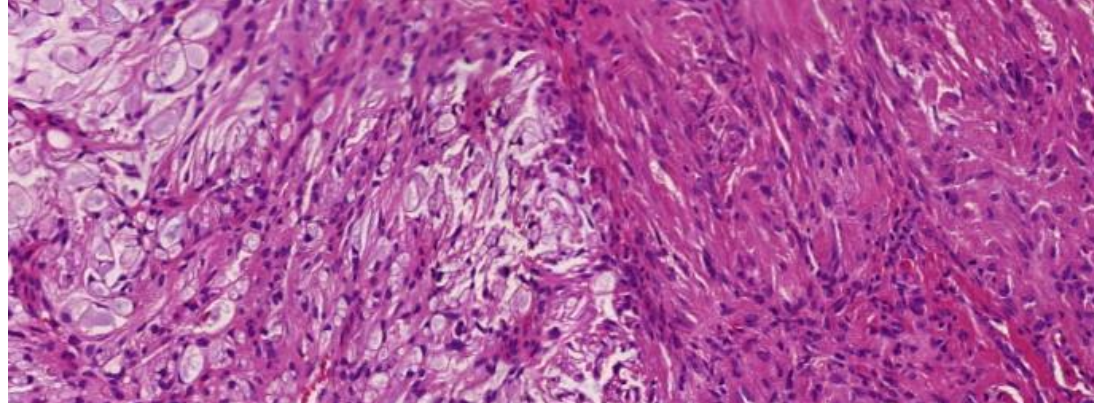
ORIGINAL ARTICLE

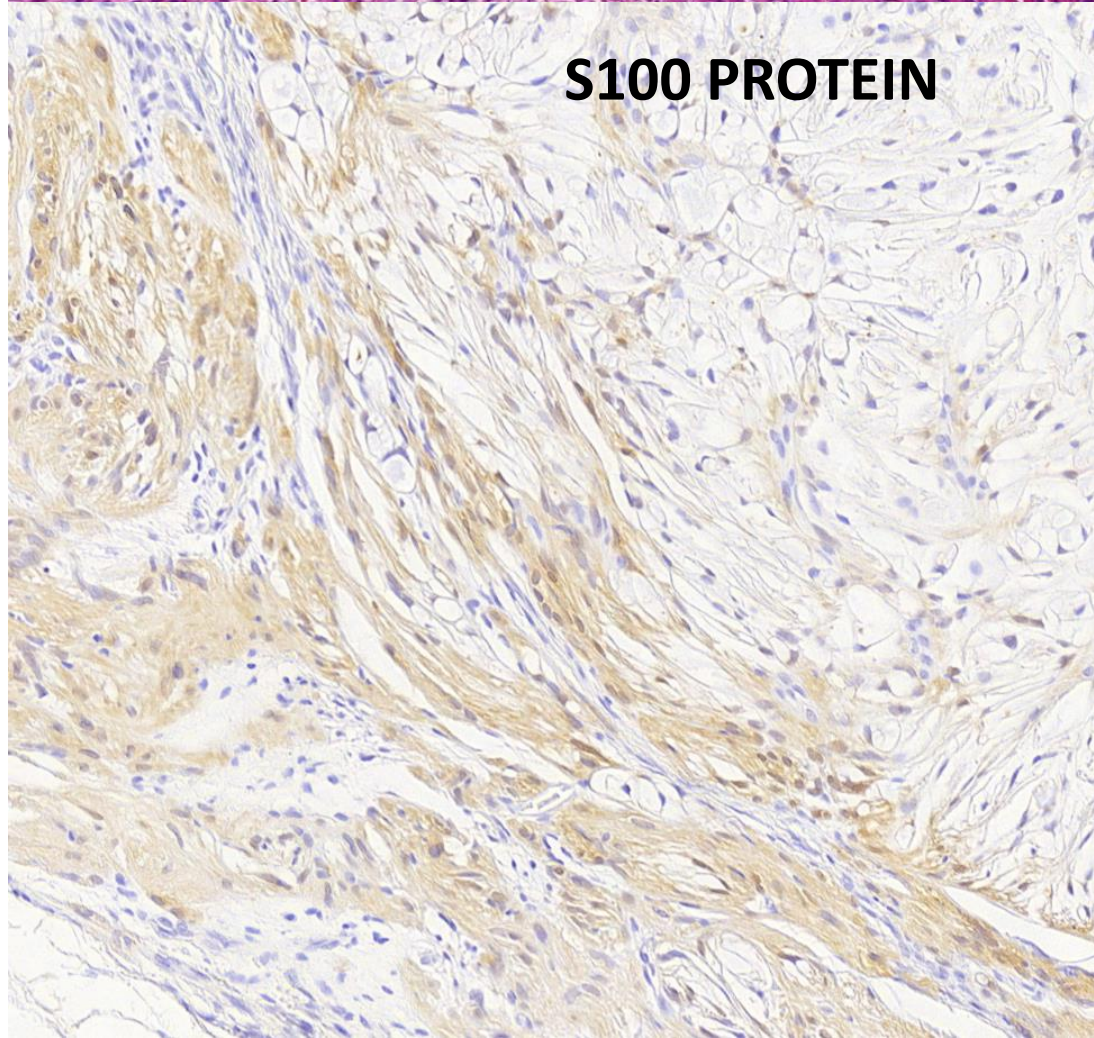
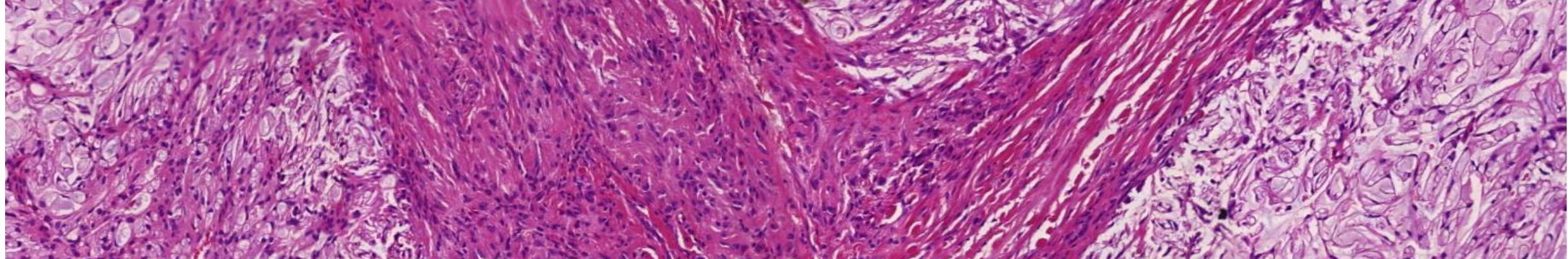
Michal Michal · Dmitry V. Kazakov ·  
Irena Belousova · Michele Bisceglia ·  
Michal Zamecnik · Petr Mukensnabl

**A benign neoplasm with histopathological features of both schwannoma and retiform perineurioma (benign schwannoma-perineurioma): a report of six cases of a distinctive soft tissue tumor with a predilection for the fingers**

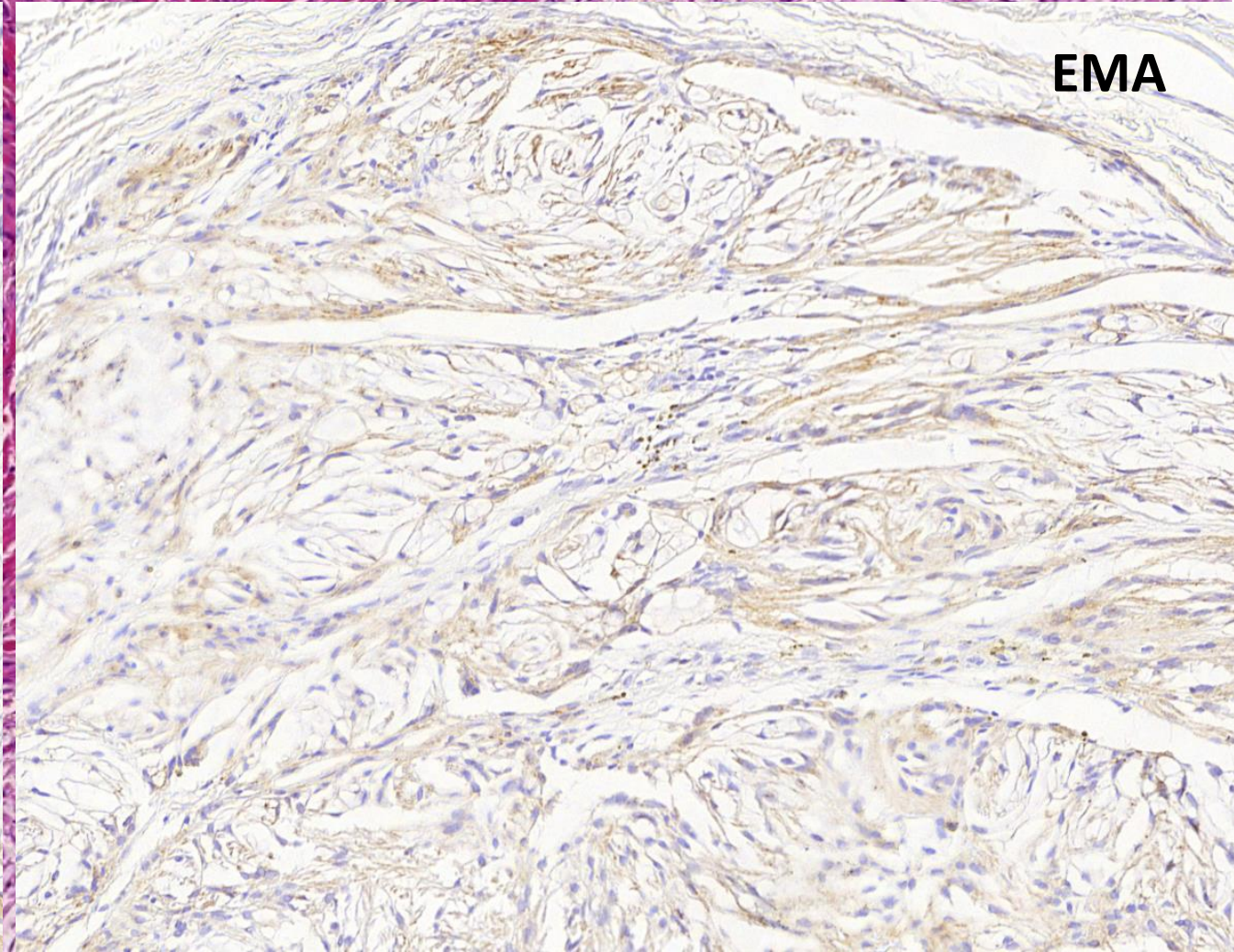








**S100 PROTEIN**



**EMA**

# Hybrid peripheral nerve sheath tumors: A review

Michael Michal<sup>1,2</sup>, Dmitry V. Kazakov<sup>1</sup>, Michal Michal<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pathology, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Prague, Czech Republic

<sup>2</sup> Biomedical Center of the Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Prague, Czech Republic

## SUMMARY

Hybrid peripheral nerve sheath tumors (HPNST) are relatively recently described tumors. With ongoing research, a considerable amount of important findings have been made, much of which has substantial clinical implications. However, a comprehensive review of the whole topic has not been published in the literature so far. In the presented manuscript, the various hybrid tumors are discussed separately with a special emphasis on the morphological and immunohistochemical findings as well as on their association with tumor syndromes.

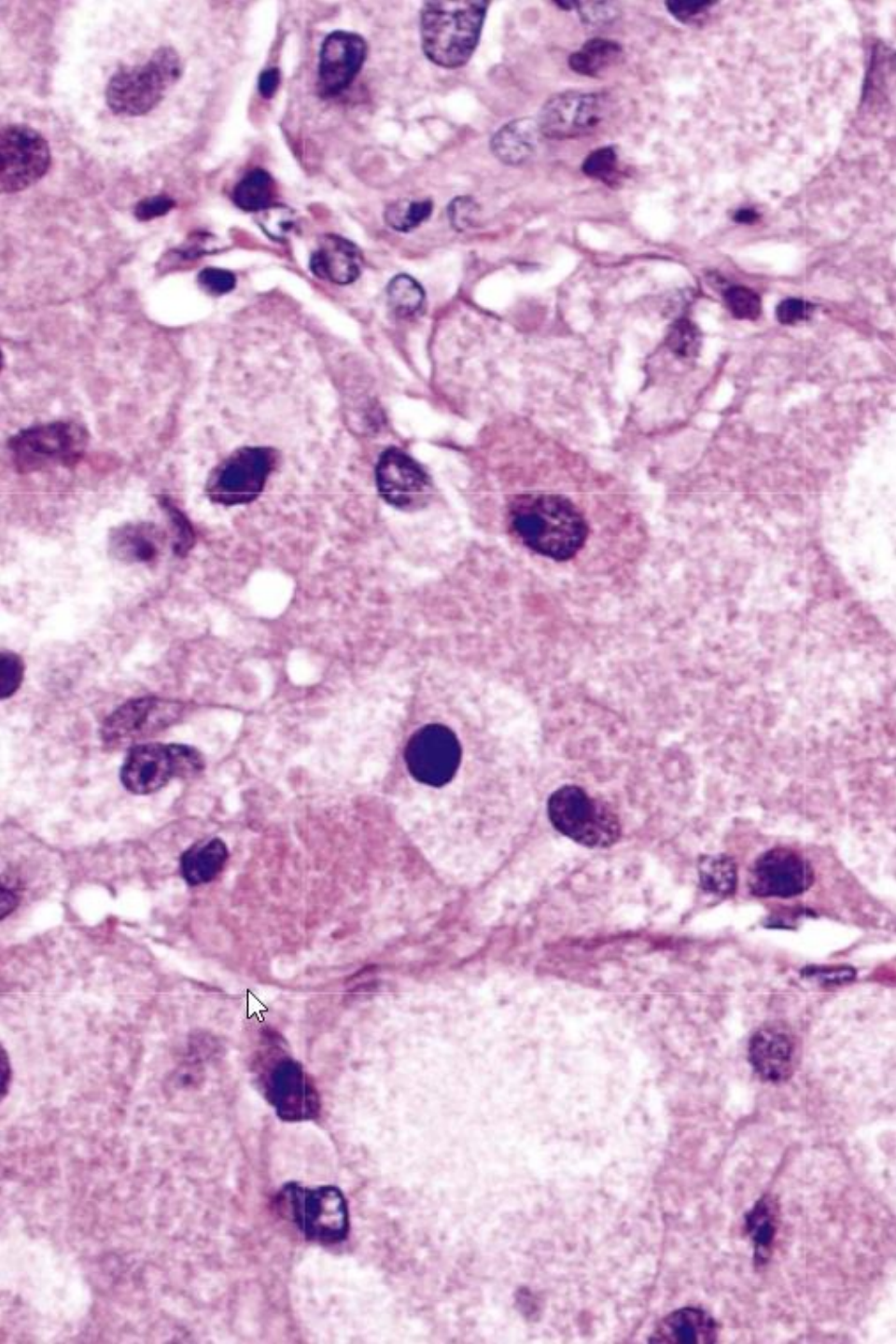
**Keywords:** Hybrid peripheral nerve sheath tumors – schwannoma – perineurioma – neurofibroma – neurofibromatosis – schwannomatosis

## Hybridní nádory z obalů periferních nervů: přehledový článek

### SOUHRN

Hybridní nádory z obalů periferních nervů jsou poměrně nedávno popsány jednotkami. S postupujícím výzkumem bylo v této oblasti dosaženo značného množství důležitých poznatků, z nichž mnohé jsou významné i z klinického hlediska. V literatuře však dosud chybí komplexní souhrn tohoto tématu. V předkládaném přehledovém článku jsou probrány jednotlivé typy hybridních tumorů se zvláštním zaměřením na jejich morfológické a imunohistochemické vlastnosti, přičemž důraz je rovněž kladen na jejich vztah k nádorovým syndromům.

**Klíčová slova:** Hybridní nádory z obalů periferních nervů – schwannom – perineuriom – neurofibrom – neurofibromatóza – schwannomatóza



# Nádor z granulárních buněk

- V 99% benigní neurogenní tumor
- Kůže i viscerální oblasti
- **Nově v 72% případů nalezeny 2 vzájemně se vylučující mutace**
- Mutace nalezeny v genech zajišťujících tvorbu endosomů – klíčové pro transport molekul přes buněčnou membránu
- Poškození vede k hromadění molekul uvnitř buněk
- Mutace charakteru „loss of function“ = inaktivační mutace podobně jako v poškozených tumor supresorových genech
- Knockout těchto genů v různých typech umělých buněčných linií vedl opět k tvorbě granulární cytoplazmy
- Pravděpodobně nalezen nový tumor supresorový gen



DĚKUJI ZA  
POZORNOST

EMAIL:

[michael.michal@biopticka.cz](mailto:michael.michal@biopticka.cz)

