

SZENT ISTVÁN EGYETEM
ÁLLATORVOS-TUDOMÁNYI KAR
Patológiai Tanszék

**A kutyák gyulladáisos myofibroblasztos tumorának immunhisztokémiai
vizsgálata**

Investigation of canine myofibroblastic tumor with immunohistochemistry

TDK dolgozat

Készítette:

Ambrus Ádám, IV. évf. hallgató

Témavezető:

Dr. Jakab Csaba, egyetemi adjunktus
SZIE ÁOTK, Patológiai Tanszék

Budapest, 2013

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS	2
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	3
2.1 Myofibroblast sejt	3
2.2 Human inflammatoricus myofibroblasztos tumor	4
2.3 A kutyák inflammatoricus myofibroblasztos tumora	7
3. ANYAG ÉS MÓDSZER	8
3.1 Kórszövettan	8
3.2 Immunhisztokémia	8
4. EREDMÉNYEK	12
5. MEGBESZÉLÉS	27
6. ÖSSZEFOGLALÁS	30
7. SUMMARY	31
8. IRODALOMJEGYZÉK	32
9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	37

1. BEVEZETÉS

A patológiai vizsgáló módszerek, az utóbbi évtizedekben, olyan fejlődési folyamaton mentek keresztül, amelyek lehetővé teszik a korábbi metodikai vizsgálatok megfelelő irányban történő kiegészítését, módosítását és tökéletesítését. A modern molekuláris patológia egyik leghasznosabb vívmánya az immunhisztokémiai vizsgálat. Segítségével lehetővé vált a kórszövettani vizsgálatokból egyértelműen meg nem állapítható sejteredet feltérképezése mind az intakt és mind a kórosan elváltozott (daganatos, gyulladásos) szövetekben. Az immunreaktivitásokra épülő új ismeretek utat nyitottak a fiziológias folyamatok pontosabb megismeréséhez, valamint a daganatok reclassificatióra épülő, biztos diagnózisát és a megfelelő terápiás stratégiák kidolgozásához.

Az immunhisztokémiai vizsgálatok tették lehetővé a myofibroblast sejtek és az ún. gyulladásos myofibroblastos tumor diagnózisát.

Munkám során célul tűztem ki, hogy a SZIE-ÁOTK Patológiai Tanszékének szövetbankjából szelektált mintákat felhasználva, általunk beválogatott antitestekből felépülő immunhisztokémiai panelre alapozva, a kutyák gyulladásos myofibroblastos tumorát azonosítsuk. A témaválasztásnál rendkívül nagy motivációt jelentett számomra, hogy a következtetések levonásához komoly önálló kutatás elvégzése szükséges, amelyre az egyetem munkatársainak segítségével lehetőségem nyílt.

Hazánkban ez az első ilyen jellegű, állatorvosi patológiai munka.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1 Myofibroblast sejt

A myofibroblast sejtekről, az első szakirodalmi publikációk az 1970-es években készültek. Gabbiani és munkatársai módosult fibroblastokat írtak le a sebgyógyulásra jellemző sarjadzó szövetben (20, 31, 43). Megállapításukat az elektronmikroszkópos vizsgálatok segítségével tudták megerősíteni (7). Ezen vizsgálatok során kiderült, hogy ezek az orsósejtek alaktanilag eltérnek a normális fibroblast sejtektől, ugyanis a myofibroblast sejtek hossz tengelyével párhuzamosan microfilamentum kötegek futnak a cytoplasmájukban (a normális szöveti kötőszöveti sejtekre nem jellemző a cytoplasmaticus microfilamentum köteg) (20). Ezek a microfilamentumok párhuzamosan kapcsolódnak az extracelluláris fibronectin fibrillumokkal, amelyek együtt a fibronexust alkotják (48). Ahol ezek a kapcsolatok létrejöttek, a sejtmembrán rendkívül elektrondenznek bizonyult (ezeket a helyeket később focalis adhesiós központnak nevezték el) (8, 18). A fibronexus tehát egy szoros transzmembran kapcsolat, a fibronectin szálak és az aktin microfilamentumok között (47).

A myofibroblast sejtek kiterjedt szemcsés felszínű endoplasmaticus reticulummal rendelkeznek. E tulajdonságukban a fibroblastokra hasonlítanak. Ezen túl néhány eltérő tulajdonsága a myofibroblastnak a fibroblasttól:

- 1.) elektronmikroszkópos felvételen simaizomhoz hasonló szerkezetet mutat;
- 2.) a sejt microfilamentumok és membrán-asszociált dense body-t tartalmaz (18, 37);
- 3.) intenzív immunfluoreszcens jelet ad alfa-aktin antiszérummal reagáltatva (43); és
- 4.) contractilitásra képes, illetve az általa felépített szövetet (pl. sebgyógyulás) képes összehúzni (20, 31, 43).

A myofibroblastok megtalálhatók kórosan elváltozott és elváltozást nem mutató, intact szervekben, szövetekben. A szerkezetet ért kóros behatások során, az érintett szöveti területen felhalmozódó gyulladással járó sejtekből (histiocytákból), valamint thrombocytákból felszabaduló autocrin-paracrin hatású növekedési faktor, az ún. Transzformáló növekedési faktor-beta1 (TGF- β 1 = Transforming Growth Factor- β 1) hatására a fibroblast sejtek és/vagy mesenchymalis adult őssejtek transzdifferentiálódnak myofibroblast sejtekké (51). A szöveti sérülés gyógyulásának szabályozó „sejtje”, ugyanis contractilis elemeivel arra törekszik, hogy

a sebet a lehető leggyorsabban összehúzza, ill. extracellularis mátrix komponensek termelése révén a granulatiós szövetet hoz létre (13). Ischaemiás/reperfúziós, vascularis oclusió, thrombotikus szöveti válaszreakciók során is megfigyelhető, valamint számos fibroticus folyamatban (pl. májfibrosis, májcirrhosis (42), vesefibrosis (33), idiopathicus tüdőfibrosis (38, 26), hypertrophias hegszövet (18) fontos szerepe van. Thrombosis során a myofibroblast sejtek vándorolnak az eret elzáró vérrögbe és organisálják, ill. zsugorítják contractiós képességük révén (19). A szervezetben kórosan felhalmozódó myofibroblast sejtek közül az ún. tumor-indukált myofibroblast sejteknek jelentős szerep jut, a daganatot körülvevő mikroköznyezet, extracellularis mátrix daganatfejlődést támogató megváltoztatásában (14, 27, 28, 43).

Számos myofibroblast szubpopulációt azonosítottak a szervezet intact szöveteiben is, elsősorban az élettani körülmények között dinamikusan térfogatot változtató szervekben: a tüdő az alveolaris interstitialis sejtjeiben, a bél pericryptalis sejtjeiben, a bolyhok kötőszöveti vázában, a méh submucosájában, a here stromájában, a petefészekben, a periodontalis szalagban, a csontvelő stromában és a máj perisinusoidalis sejtjeiben (14).

A szöveti sérülések során a sejtközötti állomány (extracellularis mátrix) reorganisatiojában központi szerepet játszik a myofibroblast sejt a mátrix-metalloproteinázok, az extracellularis mátrix komponensek és a mátrix-metalloproteináz inhibitorok termelése révén (39,40)

2.2 Human inflammatoricus myofibroblastos tumor

A human gyulladással myofibroblastos tumor ritkán előforduló, ismeretlen etiológiájú és patomechanizmusú, általában solitaer megjelenésű, lassú növekedésű benignus viselkedésű daganat. Főként gyermek- és fiatal felnőttkori megjelenése jellemző, de publikáltak eseteket kilenc hónapos (11, 45) és 83 éves betegeknél is (52). Ennek az entitásnak az azonosítására több különböző elnevezést használnak: gyulladással pseudotumor, cellularis gyulladással pseudotumor, plasmasejtes granuloma, gyulladással myofibrohistiocytás proliferáció, vagy gyulladással fibrosarcoma (41). Nőknél szignifikánsan gyakrabban fordul elő (46). Számos szervben megjelenhet. Leggyakrabban a tüdőben került leírásra (24, 36), de érintett lehet a légcső (6), a gastrointestinalis rendszer (1, 15, 25), a máj (11, 46), a lép (11), a hasnyálmirigy (12), a retroperitoneum (52), a vesék (2), a húgyúti rendszer (23), a bőr (52, 40), a csontvelő is

(44). Jelentőségét ritka előfordulásán kívül az adja, hogy klinikailag és radiológiailag nehéz az elkülönítése, rosszindulatú daganattal (lymphoma, haemangioma, egyéb malignus tumor) könnyen összetéveszthető, ezért az alapos kivizsgálás, körültekintő mikroszkópos és immunhisztokémiai eljárások elvégzése diagnosztikájában elengedhetetlen (46, 52). Az irodalom számos elméletet valószínűsít: előzményként trauma, műtét, fertőzésre (például Epstein-Barr-vírus (EBV), Actinomyces, Mycoplasma) vagy nem fertőző ágensre adott immunológiai válasz, autoimmun betegség lehetősége merült fel (11, 23, 45, 46). Jellemző klinikai tünetekkel járhat: fájdalom, fogyás, anaemia, hyperpyrexia, thrombocytosis, gyorsult vörövérttest-süllyedés, leukocytosis (1, 15, 25).

A humán (magyar) szakirodalomban közölt esetekben, a képkötő, ultrahangvizsgálatokon a tumor kifejezetten vascularisalt, heterogen, ill. homogen, hypoechogen módon ábrázolódott. A CT (Computer Tomografia)- felvételeken többnyire lágyrész-intenzitású, homogén-heterogén, hypodenz, jól körülhatárolt képletekként mutatkoznak. Akadt olyan eset, ahol calcificatio ábrázolódott a tumorban, ill. a felvételeken a tumor belsejében hypodenz necroticus területeket észleltek (1, 15, 25).

Rendkívül változatos kórszövettani képet mutathat, ezért pontos besorolása ma sem egyértelmű. A gyulladásszerű myofibroblastos daganatnak négy szövettani altípusát írták le:

- orsósejtes,
- myxoid,
- vascularis
- és hypocellularis-fibrosus (10).

Előfordulnak olyan esetek, amelyekben malignus elváltozást utánoz. Agresszív helyi növekedésű, localisan infiltráló, ilyenkor a differenciáldiagnosztika bonyolult. A radiológiai diagnosztikát a nagyon változatos makroszkópos megjelenés és az atípusos tünetek tovább nehezítik. Az ultrahangvizsgálat és a túbiopszia nem mindig megbízható (40). A CT-vizsgálaton kívül szóba jöhet még az MRI (Mágneses Magrezonancia Képkötés), amely pontosabb képet adhat a tumorról. Az esetek nagy részében csak a műtéti eltávolítás után a patológiai vizsgálat révén derül ki a korrekt diagnózis.

Az inflammatoricus myofibroblastos tumort csak pontos és alapos patológiai és immunhisztokémiai vizsgálatokkal lehet azonosítani. Immunhisztokémiaileg jellemző az elváltozásra a vimentin-, desmin-, SMA-, S 100 protein-, calponin-, fibronectin pozitivitás

(41). Metastasis nem jellemző, azonban a helyi recidíva akár a 25%-ot is elérheti. Ezért a betegek szoros követése ajánlott, rendszeres képalkotó vizsgálatokkal kontrollálva. Kezelésében leginkább a műtéti megoldás az elfogadott (teljes reszekció), de szóba jöhet irradiáció, kemoterápia. Leírtak olyan eseteket is, ahol magas dózisú szteroidterápia alkalmazása a tumor regressióját eredményezte (10).

A gyulladással myofibroblastos tumor, bár leginkább benignus daganat, lokálisan agresszív növekedést mutathat, vagyis semimalignus tumorként viselkedhet, ami áttéteket nem képez, de környezetét destruálja. Alapos kivizsgálás mellett is könnyen összetéveszthető malignus elváltozásokkal. Diagnosztikájában és kezelésében fontos hangsúlyozni, hogy a klinikum és a radiológiai vizsgálatok alapján gondolni kell a gyulladással myofibroblastos tumor eshetőségére. Ezzel elkerülhetők a túlzottan radikális beavatkozások, nem utolsósorban pedig a betegeket kímélik meg az aggodalomtól, amelyet egy esetleges malignus tumor gondolata okozna. Az esetek többségében eltávolítása sebészi úton lehetséges, de feljegyeztek már olyan esetet is, mikor az endobronchialis növedéket kizárólag bronchoscopos úton távolították el (4).

A gyulladással myofibroblastos tumor döntően a mellkasban fordul elő, de leírtak már hasüregben, a retroperitoneumban, nyakon, fejen, húgyutakban és a központi idegrendszerben elhelyezkedő eseteket is (24, 15, 1, 27, 11, 45, 46, 12, 2, 52, 40). Megjelenésére predisponál a lokális infekció, gyulladás, trauma, vagy a radioterápia (12). A májban előforduló eseteket összefüggésbe hozták EBV vírusfertőzéssel, ill. beszámoltak két betegről, akiknél haemopoetikus őssejt transzplantáció után alakult ki. (12, 52, 46, 2, 23, 11). Leggyakrabban kamaszoknál és fiatal felnőtteknél észlelik, de idősebb betegeknél is előfordulhat (11, 44). A tüdőt érintő daganatok 0,7–1%-át teszi ki. Előfordulhat a tüdőparenchymában, de mutathat endobronchialis, vagy endotrachealis növekedést is (4). Érintheti a hátsó mediastinumot, és okozhat vena cava superior szindrómát. A betegekre láz, fogyás, és az elhelyezkedéstől függő szervspecifikus tünetek jellemzőek, de lehetnek tünetmentesek is.

Az inflammatoricus myofibroblastos tumor (IMT) olyan sajátos mesenchymalis daganat, amelyet orsó alakú sejtek proliferációja és gyulladással sejtekből álló infiltrátum jellemez. A humán gyulladással myofibroblastos tumor-esetek közel felében a 2p23 kromoszómaregióban az, anaplasticus lymphoma-kináz (ALK) enzimet kódoló gén átrendeződött. Az átrendeződés jól korrelál az ALK-expresszióval és a kináz rész aktiváltságával, és valószínűleg mindkettő összefügg a crizotinib iránti érzékenységgel (5, 9).

2.3 A kutyák inflammatoricus myofibroblasztos tumora

Az állatorvosi szakirodalomban inflammatoricus myofibroblasztos tumort, ez idáig kutyákban (10) és ecsetfarkú sünben írtak le (29). Az inflammatoricus myofibroblasztos tumorhoz hasonló szöveti elváltozásokat macskákban (34), lovakban tapasztaltak (10, 35).

Az érintett kutyák közül az egyik egy 11 éves keverék kasztrált kan volt, amelynek szervezetében, retrobulbarisan fejlődött ki az inflammatoricus myofibroblasztos tumor. A daganatot UH- és CT-vizsgálatokkal detektálták és sebészileg kimetszték egyidejűleg, caudoventralis feltárással. Egy anterior uvealis melanocytomát is észleltek a kutya ipsilaterális szemgolyójában, de az összes többi ocularis szövet - beleértve az optikai ideget is – intaktnak bizonyult. A retrobulbaris tumor 20x2x10 mm-es volt, élesen elhatárolt, de tokkal nem rendelkező, körülvéve egy vékony rétegű zsírszövettel, lacrimalis mirigyállománnyal és vázizmokkal. Kórszövettanilag a tumor egymással párhuzamosan elrendeződő, monomorph orsósejtekből épült fel, amelyek között sok plazmasejt és számos lymphoid tüsző volt megtalálható. A daganatsejtekre a halványan fibrillaris eosinophil cytoplasma volt jellemző. A sejtmagok nagyok voltak, enyhe anisokaryosis és elongált, orsó alak jellemezte őket, továbbá finoman szemcsés chromatin állomány és prominens nucleolus. Osztódó sejteket nem észleltek. Az immunhisztokémiai vizsgálatok során a fusocellularis sejtek vimentin-, calponin pozitivitást és a sejtpopuláció 20 %-a α -SMA- és desmin pozitivitást mutattak. A tumorsejtek negativitást mutattak pancytokeratinra (AE1/AE), GFAP-re, S-100 fehérje és Melan A-ra (10).

A másik esetet, egy 9 éves ivartalanított kan kutyában (Keeshondban=Holland bárkakutyában) diagnosztizálták, a comb belső részén, közel a lágyéki régióhoz, a subcutisban. A 20x20x20 mm-es, sebészileg eltávolított minta kórszövettani vizsgálata során, a fentebb vázolt esettel megegyező elváltozást tapasztaltak (10).

Mindezek mellett meningealis gyulladással pseudotumort leírtak egy 5 éves Máltai selyemkutyában. A daganat a gerincvelőburokból fejlődött ki, a T3-L3 szegmensben, intraduralisan és extramedullarisban (30). Megállapították már a daganatot kutyák húgyhólyagjában is (3), egy 9 éves németjuhász kutya mitralis billentyűjében (50), egy 4,5 éves ivartalanított, illetve egy Leonbergi szuka kutya orrüregében (49), kutya lépében (21).

3. ANYAG ÉS MÓDSZER

3.1 Kórszövettan

A munkánk során, a SZIE-ÁOTK Patológiai Tanszékének szövetbankjából izoláltunk 8 kutyából műtétilag eltávolított lágyszöveti biopátumot, amelyek kórszövetteni diagnózis, idült, aktivitás jeleit mutató, angiofibroblast szövet sarjadzással kísért lob volt (1-5. ábrák az EREDMÉNYEK fejezetben). Az általunk beválogatott mintákat szobahőmérsékleten (20 °C-os), 24 órán át, 8 %-os pufferolt (PBS, pH 7.0) formaldehidoldatban konzerváltuk. Az így nyert szövetmintákat Shandon excesor szövetelőkészítő automatával tettük alkalmassá a további feldolgozásra. Az automata szövetelőkészítőgép a 14 órás programja alatt 6 lépcsős felszálló alkohol-sorozat (4x1 óra, majd 2x1,5 óra) és 3 lépcsős felszálló xylo-sorozat (3x1 óra) után 3 lépésben (3x80 perc) 60 °C-os paraffinnal (Shandon Histoplast Pelletised Paraffin Wax) kontaminálta a szövetmintákat. A szövet előkészítést a paraffinos beágyazás követte. A paraffinos blokkokból 3-4 µm vastagságú metszeteket készítettünk, amelyeket haematoxylinnal és eosinnal festettünk meg, Shandon Varistain 24-4 automata festőgép segítségével. A metszeteket Nikon Optiphot-2 típusú fénymikroszkóp segítségével analizáltuk (6-9. ábrák az EREDMÉNYEK fejezetben).

A daganat mitoticus indexének meghatározása során 10, random szelektált, nagy nagyítású (400x) látómezőben észlelt osztódó (profázisban, metafázisban, anafázisban, telofázisban lévő) daganatsejtet megszámlálva átlagoltunk (10-12. ábrák az EREDMÉNYEK fejezetben).

3.2 Immunhisztokémia

A továbbiakban az indirekt immunhisztokémiai vizsgálatokhoz a metszeteket kétszer váltott xyloban (2x10 percen keresztül), majd háromszor váltott alkoholban (3x5 percen át 100%-os, 70%-os és 50%-os alkohol) deparaffináltuk, majd 1x-es PBS-sel való mosás után antigénfeltárást végeztünk. Az antigének feltárása magas hőmérsékleten, mikrohullámmal 20 percig (30 perc, 800 W) történt, kiegészítve Target Retrieval Solution feltáró oldattal (DAKO, Glostrup, Dánia, pH 6). Az endogen-peroxidáz aktivitását 0,3%-os H₂O₂-dal, metanolban

blokkoltuk 5 percen keresztül. A vizsgálatainkhoz felhasznált antitesteket táblázatban foglaltuk össze (1. táblázat).

1. táblázat. Az immunhisztokémiai vizsgálat során felhasznált ellenanyagok összesítése

1. anti- <i>vimentin</i> (monoclonalis egér ellenanyag, 1:200, DAKO)
2. anti- <i>α-smooth muscle actin</i> (α -SMA) (monoclonalis egér ellenanyag, 1:8000, Sigma)
3. anti- <i>S-100 protein</i> (polyclonalis nyúl ellenanyag, 1:50, DAKO)
4. anti- <i>claudin-5</i> (monoclonalis egér ellenanyag, 1:100, Zymed Inc.)
5. anti- <i>lysozyme</i> (polyclonalis nyúl ellenanyag, 1:200, DAKO)
6. anti- <i>PCNA</i> (Proliferating Nuclear Cell antigen) (monoclonalis egér ellenanyag, 1:200, DAKO)

Az immunhisztokémiai reakciókat avidin-biotin immunperoxidáz rendszerrel (DAKO LSAB2 Kit) és DAB (diamino-benzidin) chromogennel tettük láthatóvá. A kontrasztfestés haematoxylinnel történt. A negatív kontroll metszeteket az elsődleges antitestek kihagyásával készítettük. Az immunhisztokémiai reakciók kiértékelése során külső pozitív kontrollokat használtunk (2. táblázat).

2. táblázat. Az immunhisztokémiai vizsgálat során felhasznált külső pozitív kontrollok összesítése

Antitest	Külső pozitív kontroll
1. Vimentin	Kutya vaginalis fibroma
2. α -SMA	Kutya vaginalis leiomyoma
3. S-100 protein	Kutya perifériás ideghüvelytumor
4. Claudin-5	Kutya haemangioma
5. Lysozyme	Kutya panniculitis
6. PCNA	Kutya simplex emlőmirigycarcinoma

Az immunhisztokémiai reakciók kiértékelése során Nikon Optiphot-2 típusú fénymikroszkóp segítségével, 10 nagy nagyítású, random szelektált látómezőben történt. A pozitív immunreakciót mutató daganatsejtek aránya alapján a következő scoring-rendszert alkalmaztuk: 0 (negatív) = 0 - 5%; 1 = 5 - 20%; 2 = 20 - 40%; 3 = 40 - 60%; 4 = 60 - 80%; 5 = 80 - 100% tumorsejt pozitivitás (3. táblázat).

3. táblázat. Az immunhisztokémai reakciók kiértékelése során használt pontozásos-rendszer

Tumorsejt pozitivitás	Score
0-5 %	0
5-20 %	1
20-40%	2
40-60%	3
60-80%	4
80-100%	5

A megvizsgált mintákban tapasztalt immunreaktivásokat, a megbízható, külső pozitív kontrollhoz viszonyítottuk. Ha a mintákban megfigyelt immunreaktivitás megegyező volt a külső pozitív kontroll mintában észleltekkkel, akkor az „intenzív” jelzöt használtuk a reakció leírására, ha kevésbé volt erős, akkor a „gyenge” jelzöt alkalmaztuk. A tapasztalt immunreakciók kiterjedésénél a diffúz jelzöt használtuk, amennyiben a szövetben kiterjedten érzékeltük a pozitivitást, illetve a focalis (multifocalis) jelzöt alkalmaztuk, ha nem kiterjedten, hanem körülírt területe(ke)n észleltük a reaktivitást. Homogén minőségi jelzöt használtunk, ha az immunreaktivitás egyenletes volt intenzitásban, ill. inhomogén jelzöt, ha eltérő intenzitású szöveti területeket tapasztaltunk. A sejtekben észlelt immunreaktivások helyeződését táblázatban összesítettük (4. táblázat).

4.táblázat. Az immunhisztokémai reakciók cellularis típusai

Antitest	Immunreakció
1. Vimentin	Cytoplasmaticus
2. α -SMA	Cytoplasmaticus
3. S-100 protein	Cytoplasmaticus
4. Claudin-5	Membrán
5. Lysozyme	Cytoplasmaticus
6. PCNA	Nuclearis

Az általunk megvizsgált mintákban az ún. proliferációs index meghatározását a következő módon végeztük: Nikon Optiphot-2 típusú fénymikroszkóp segítségével 10 db, nagy nagyítású (400x-os) látómezőben vizsgáltuk a (PCNA) mag-pozitivitást mutató tumorsejteket.

A mag-pozitivitás barna színreakció formájában volt detektálható. Az elfogadott általános elvek szerint 10 látómező kb. 1000 (összesen) sejtet tartalmaz, és a kapott pozitív daganatsejteket százalékosan kiértékelve kapjuk meg a sejtciklusban lévő daganatsejtek arányát. Az immunhisztokémiai vizsgálat során csak a reprezentatív tumor területeket vettük figyelembe, így a sejtszegény necroticus, haemorrhagias és a peritumoralis részeket nem vontuk be a PCNA-analízisbe.

4. EREDMÉNYEK

A vizsgálatok eredményeiről készített képek jól szemléltetik eredményeinket. A elemzett szövetekből származó mintákat az 1-5. ábrák mutatják. A felvételeken egy Rhodesiai Ridgeback kutyából eltávolított, felső nyaktájéki, dermoid sinusnak imponáló, légyszöveti bioptátum inflammatoricus myofibroblastos tumor fragmentumai észlelhetők. A metszetek analizálása során az elváltozást demonstráltuk és a 6-9. ábrák képein rögzítettük. Az osztódás egyes fázisait a 10-12. ábrák támasztják alá.

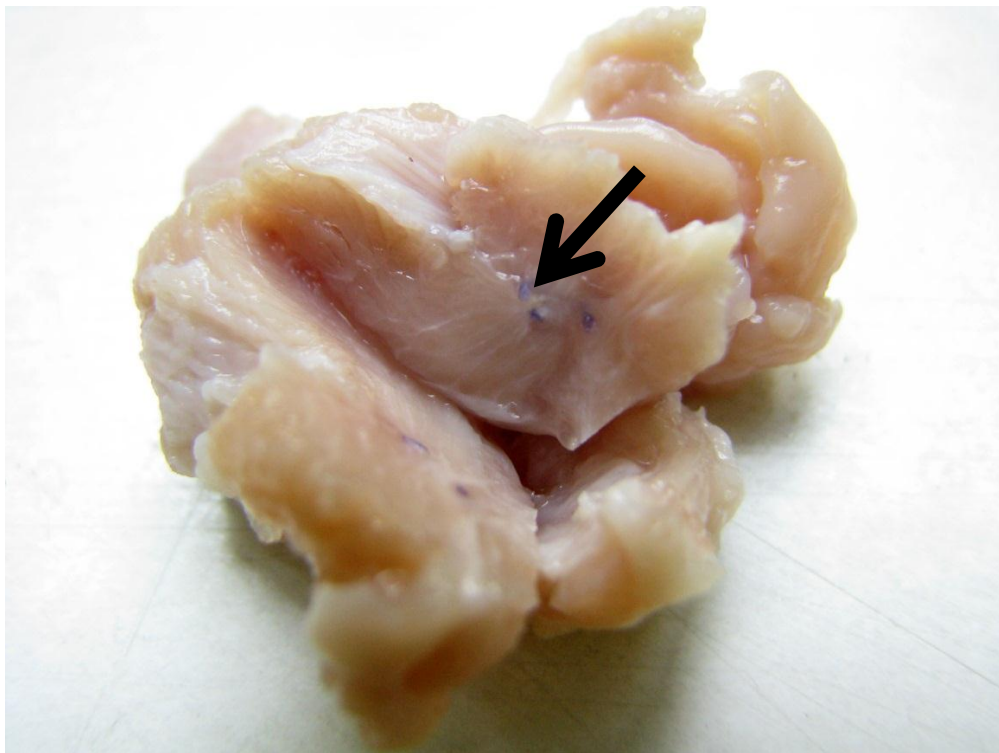
Az immunhisztokémiai vizsgálataink során diffúz (score=5), intenzív, homogén cytoplasmaticus vimentin pozitivitást figyeltünk meg a daganat orsósejtjeiben (parenchymasejtjeiben), a gyulladásos sejtjeiben, valamint az intratumoralis vérereiben. A sebészi varrófonal indukálta inflammatoricus myofibroblastos tumoros esetekben (n=4) a varrófonalak vimentin negativitást mutattak (13-16. ábrák).



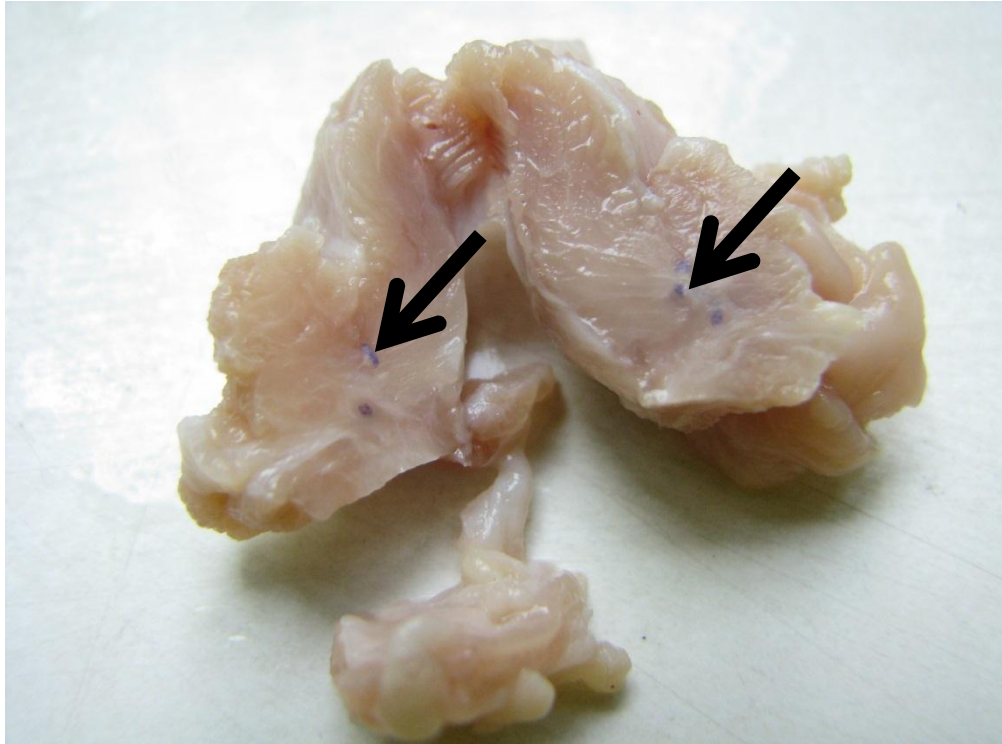
1. ábra. Formaldehidoldatban konzervált légyszöveti bioptátum az inflammatoricus myofibroblastos tumorról



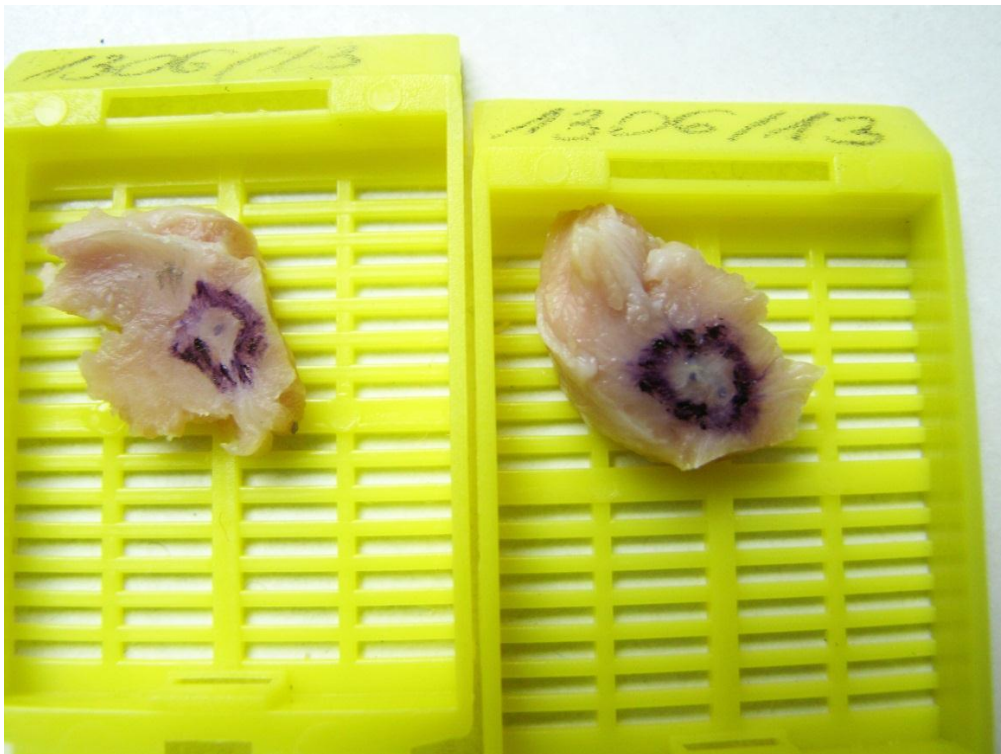
2. ábra. Közelebbi felvétel a részben demarcaló jellegben növekvő, semimalignusan viselkedő, ritka incidenciájú mesenchymalis daganatról



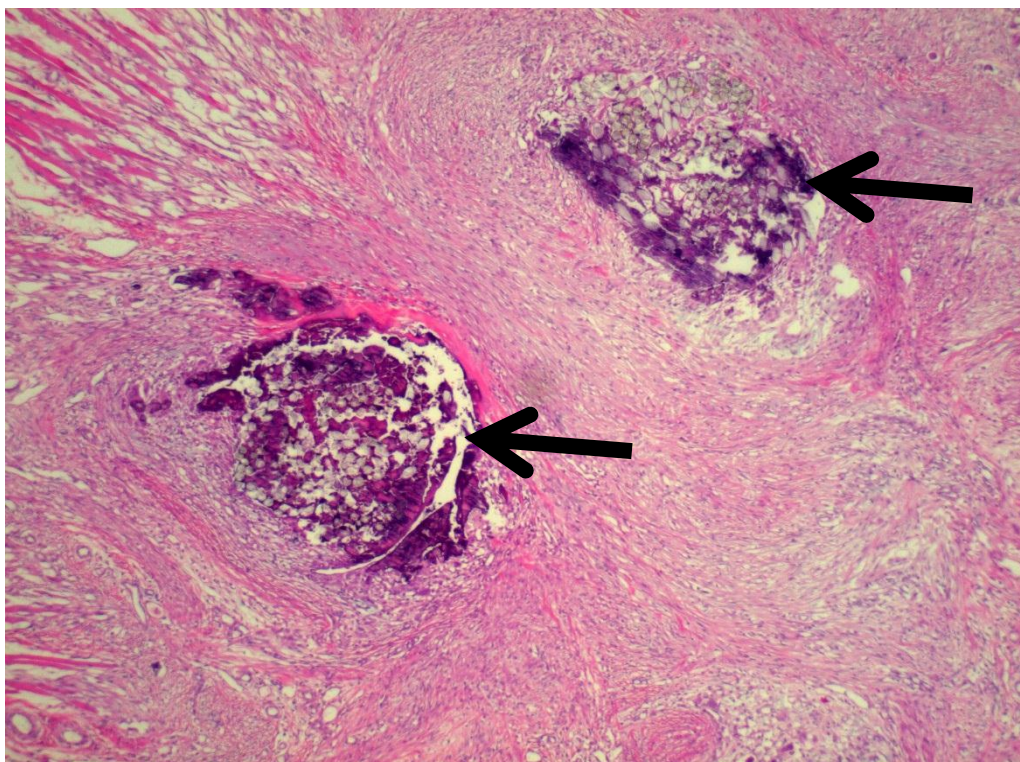
3. ábra. A tumor solid területének centrumában, a korábbi műtét során alkalmazott varrófonalak átmetszetei láthatók (nyíl)



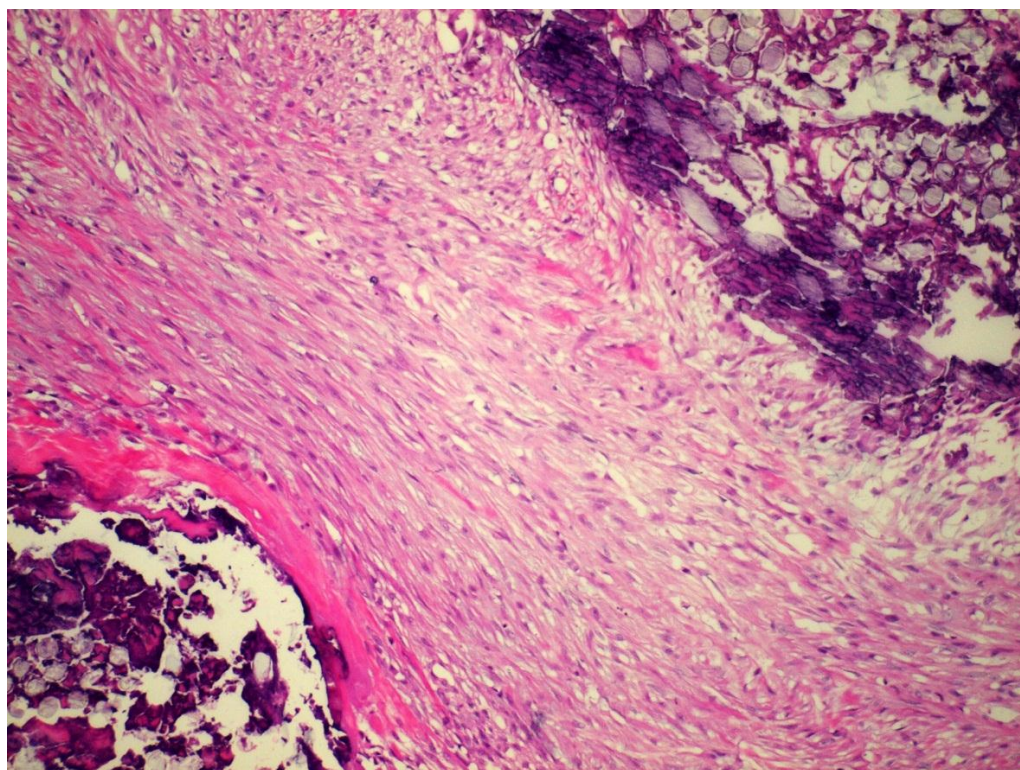
4. ábra. Sebészi varrófonal átmetszetek a solid tumorterület centrumában (nyilak)



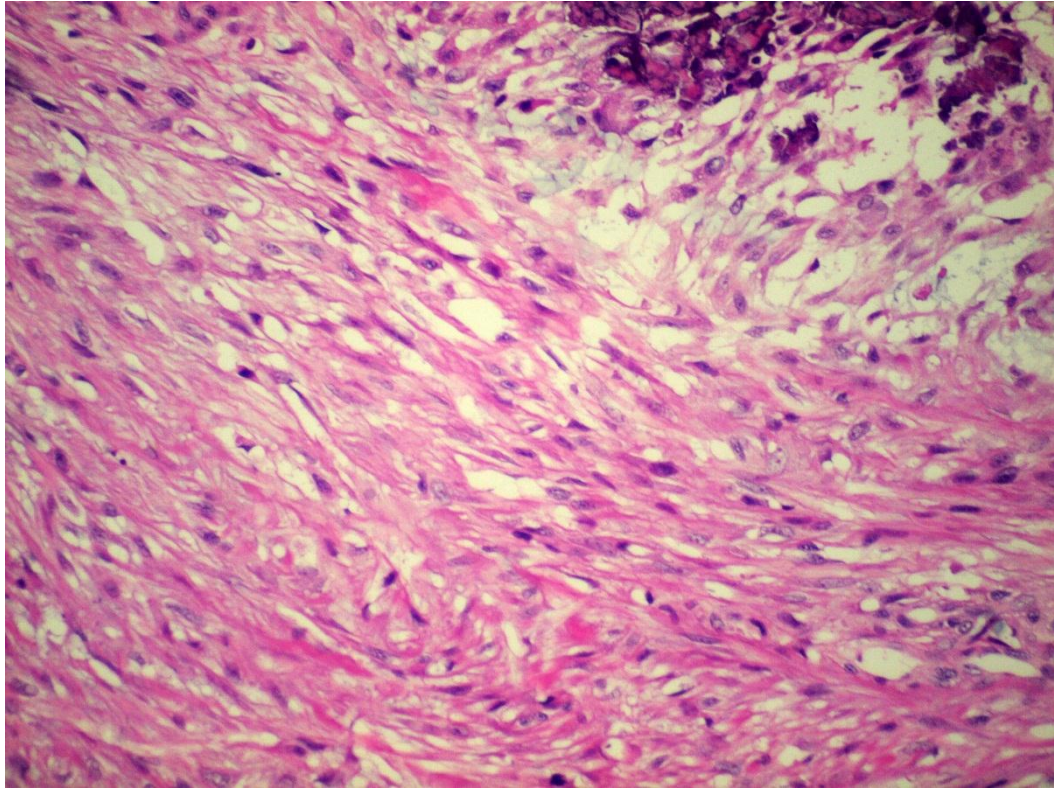
5. ábra. A szövettani kazettákba helyezett, kórszövettani metszetkészítésre szánt minták, bekeretezve a varrófonal átmetszetekkel



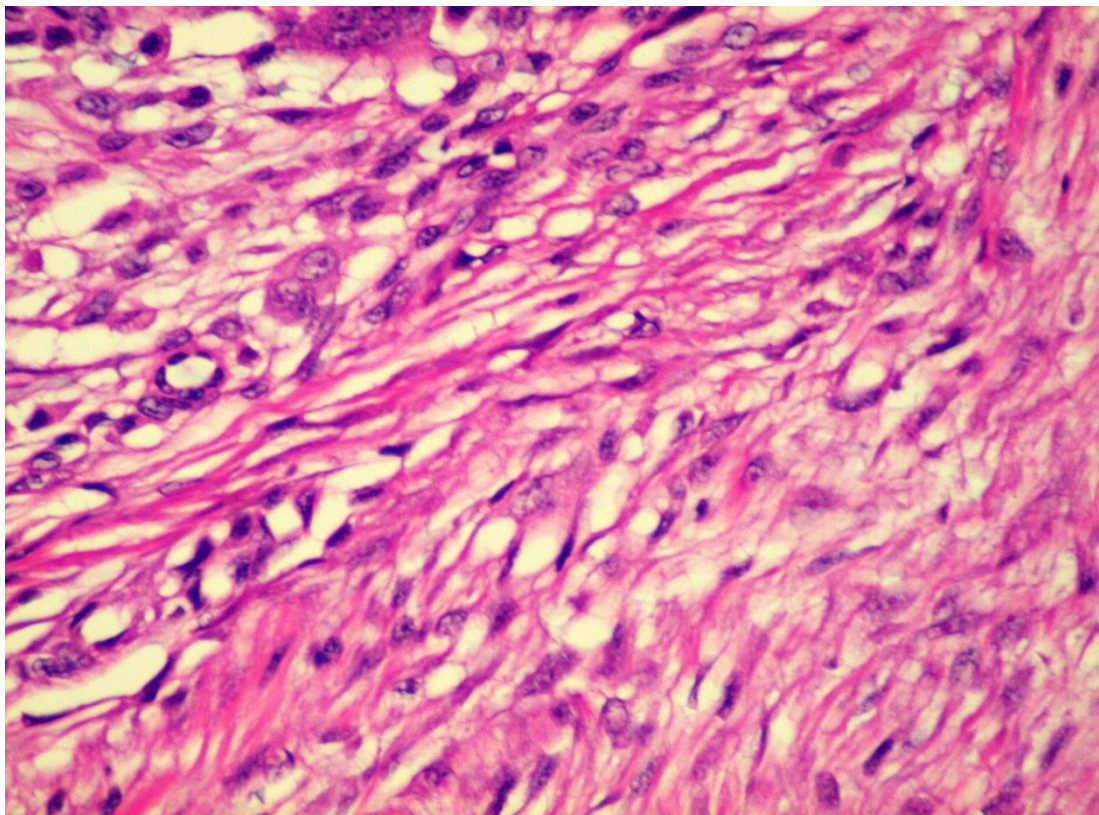
6. ábra. A kórszövettani felvételen calcificálódó, két sebészi varrófonal átmetszete (nyilak) és a környezetében indukálódott fusocellularis típusú inflammatoricus myofibroblastos tumor látható. Haematoxylin és eosin-festés (H.-E.), 40x



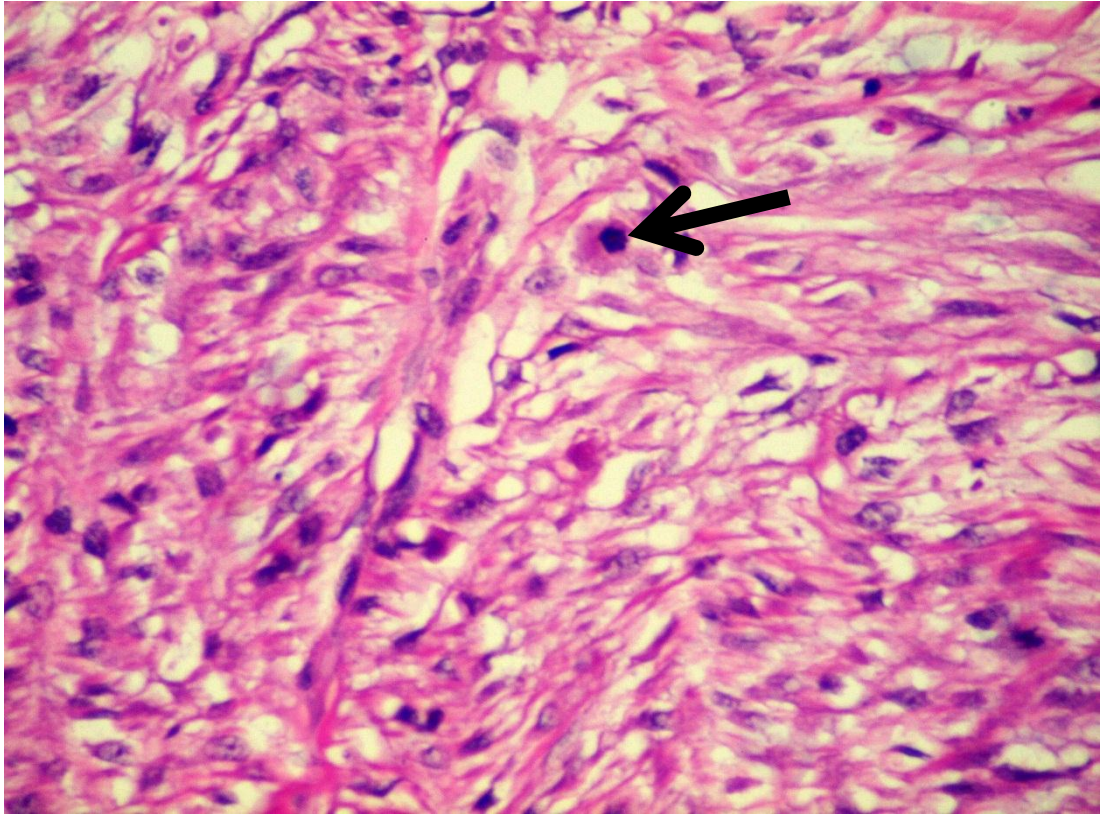
7. ábra. A nagyobb nagyítású felvételen jól érzékelhető a két meszesedő polyphil varrófonal közötti, elnyúlt orsósejtek tömegéből felépülő inflammatoricus myofibroblastos tumor. H.-E., 100x



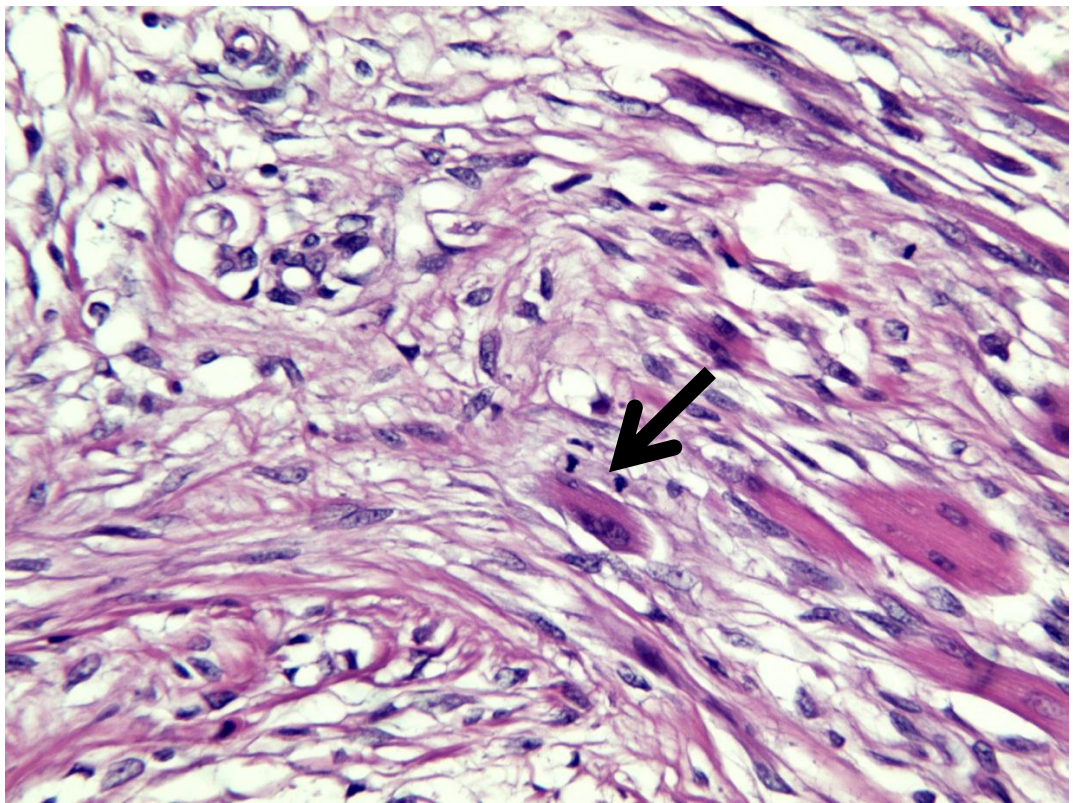
8. ábra. A kép jobb felső sarkában a calcificálódott sebészi varrófonal részlete, balra pedig a gyulladásos és a neoplasticus sejtek populációja látható. H.-E., 200x



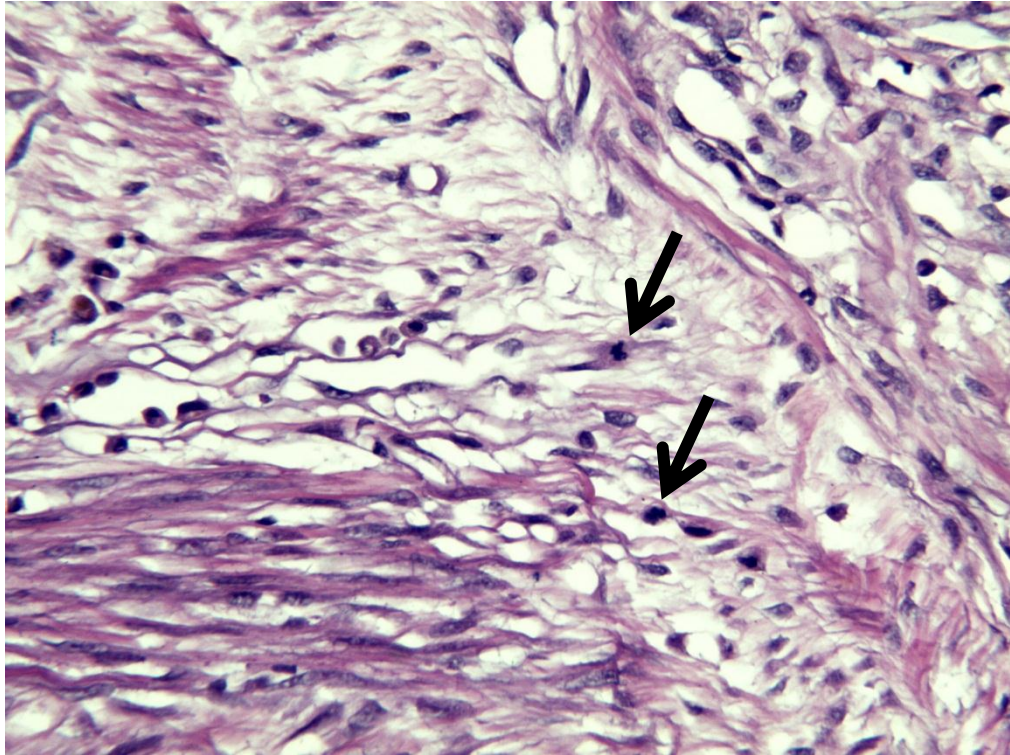
9. ábra. Histiocytákkal, óriássejtekkel, plasmasejtekkel és lymphocytákkal vegyülő fibroblastos-myofibroblastos sejtömeg. H.-E., 400x



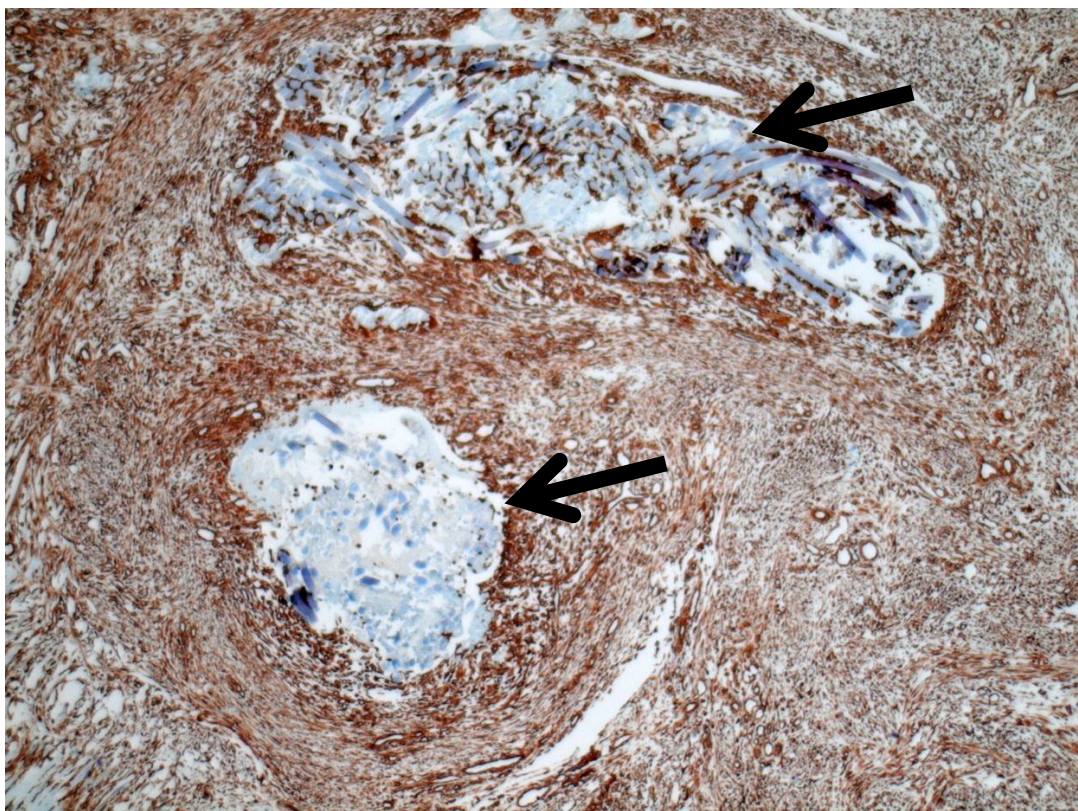
10. ábra. Osztódó (profázisban) lévő daganatsejt (nyíl). H.-E., 400x



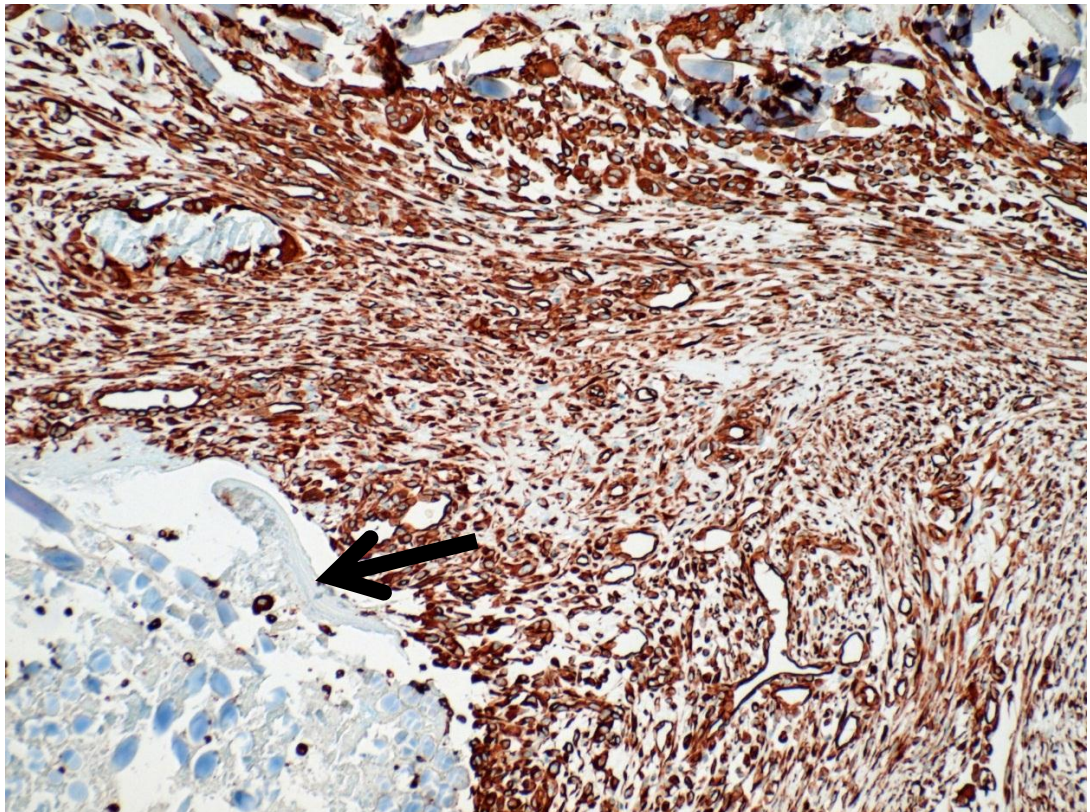
11. ábra. Osztódó (anafázisban) lévő daganatsejt (nyíl). H.-E., 400x



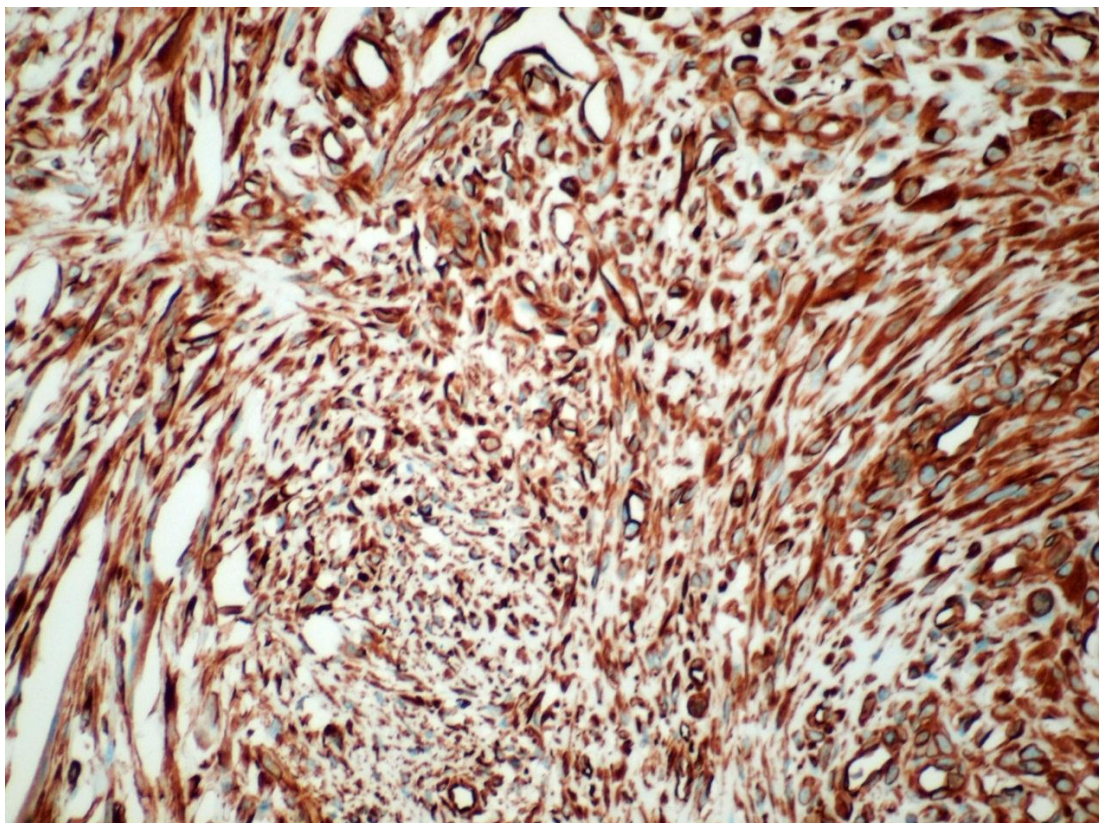
12. ábra. Osztódó (profázisban lévő) daganatsejtek (nyilak). H.-E., 400x; A daganatok mitoticus indexe 1-nek bizonyult



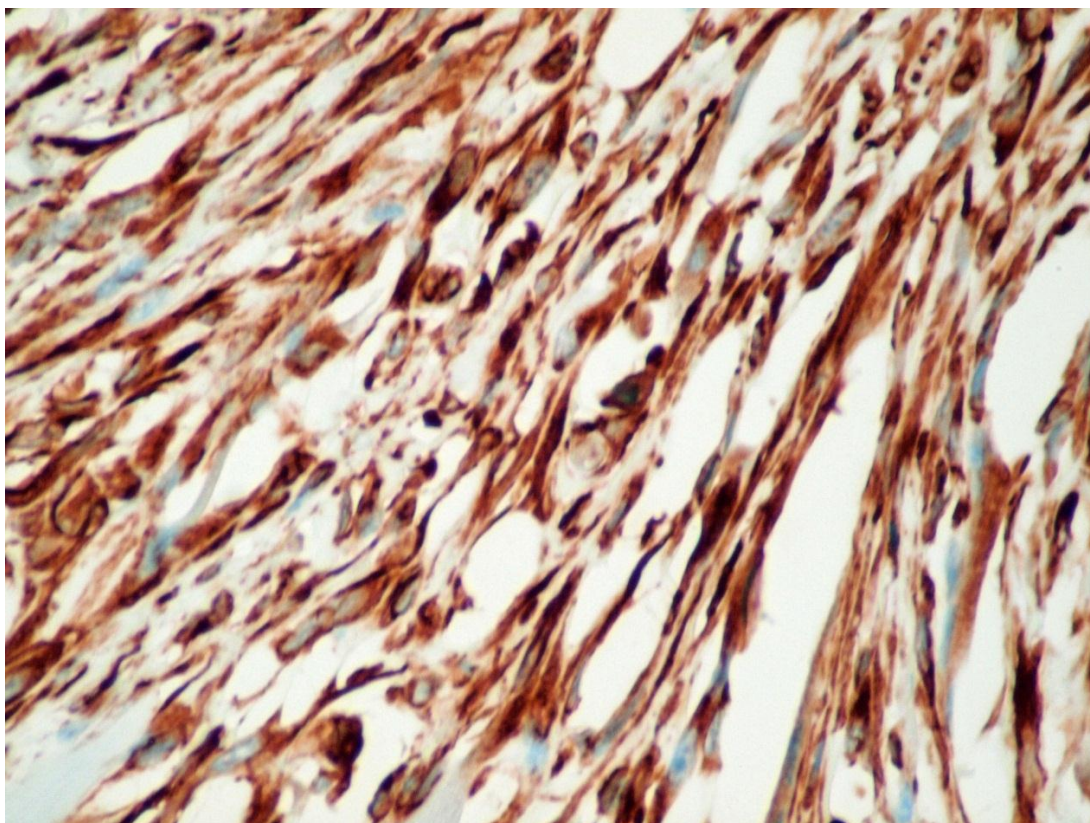
13. ábra. Vimentin pozitívást (barna színreakciót) mutató inflammatoricus myofibroblastos tumor a vimentin negatív sebészi varrófonalak (nyilak) körül. Immunhisztokémia (IHC.), 40x



14. ábra. Bal alsó sarokban a vimentin negatív varrófonal (nyíl), körülötte a vimentin pozitív gyulladáson myofibroblasztos tumor látható. IHC., 100x

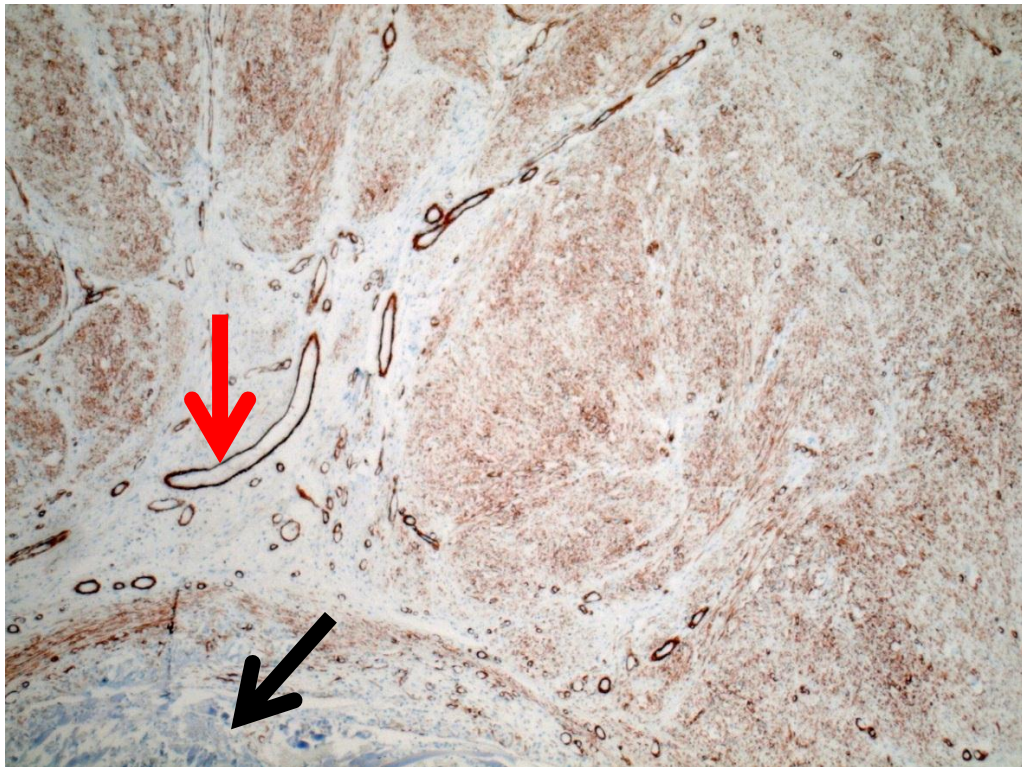


15. ábra. Diffúz, homogén, intenzív cytoplasmaticus vimentin pozitivitás a gyulladáson myofibroblasztos tumorban. IHC., 200x

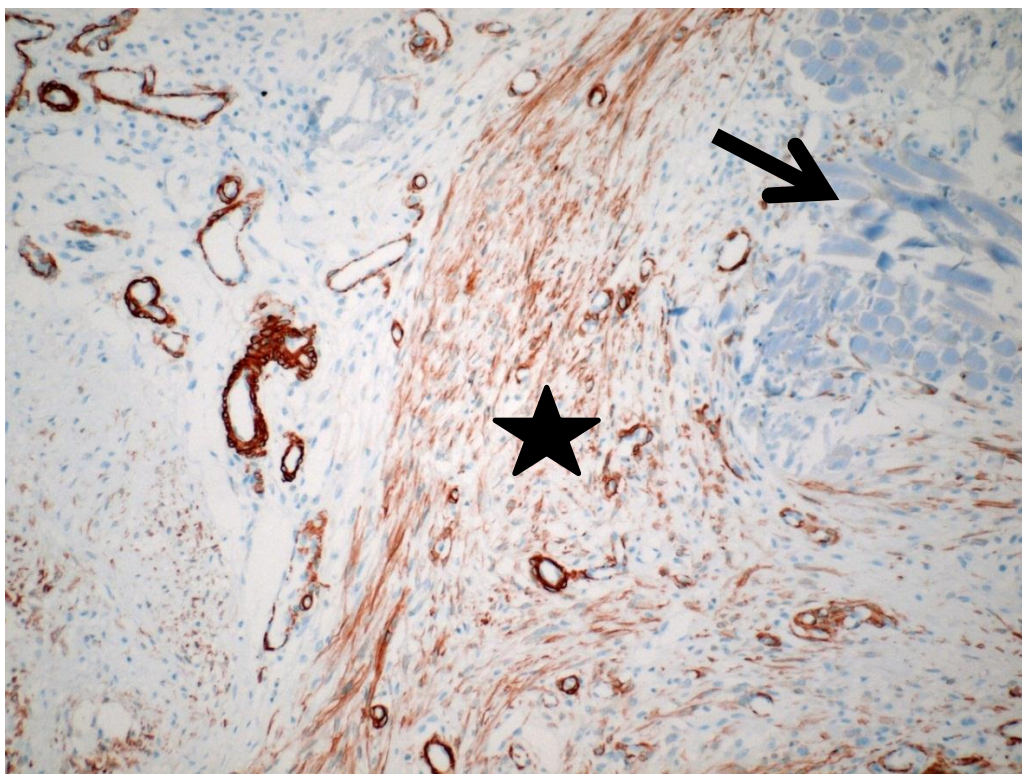


16. ábra. Nagy nagyítású felvétel a vimentin pozitív orsósejtes inflammatoricus tumorról. IHC., 400x

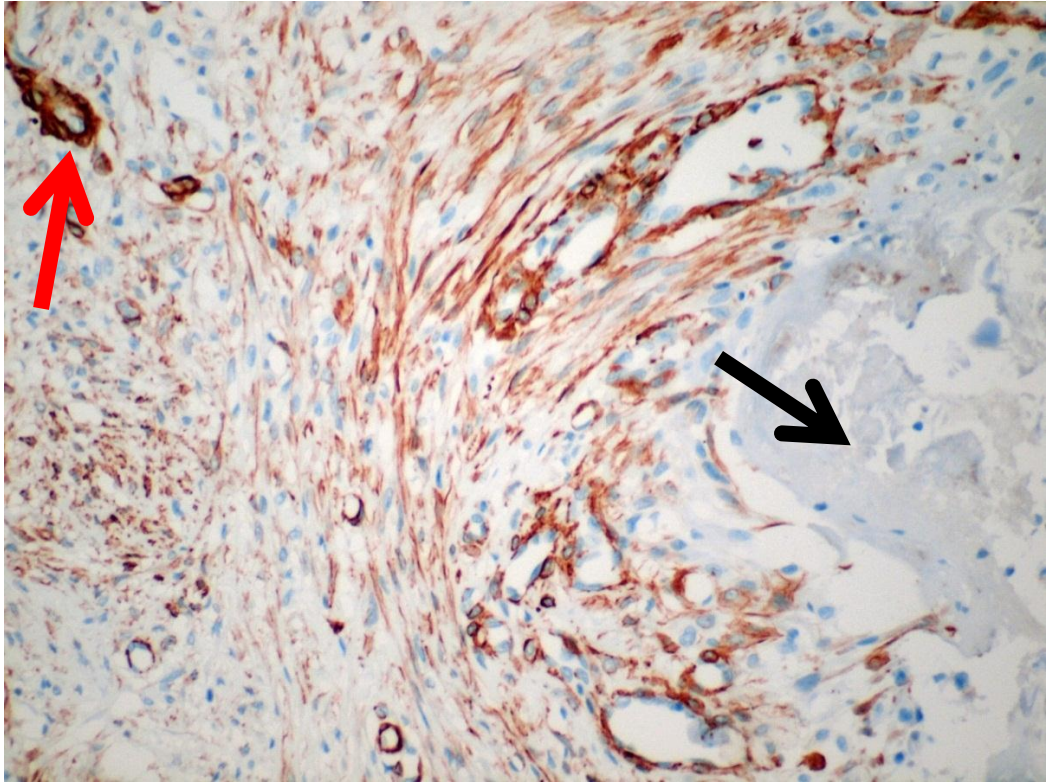
Az immunhisztokémiai vizsgálataink során diffúz (score=5), intenzív, homogén cytoplasmaticus α -SMA pozitivitást figyeltünk meg a daganat orsósejtjeiben (parenchymasejtjeiben) és az intratumoralis vérerek media rétegének simaizomsejtjeiben. A tumor állományában észlelhető gyulladásosejtek (plasmasejtek, lymphocyták, histiocyták, többmagvú óriássejtek), valamint az eredeti interstitium és az inflammatoricus myofibroblastos tumor fibroblast sejtjei α -SMA negativitást mutattak. A sebészi varrónal indukálta inflammatoricus myofibroblastos tumoros esetekben (n=4) a varrónalalak α -SMA negativitást mutattak (17-22. ábrák).



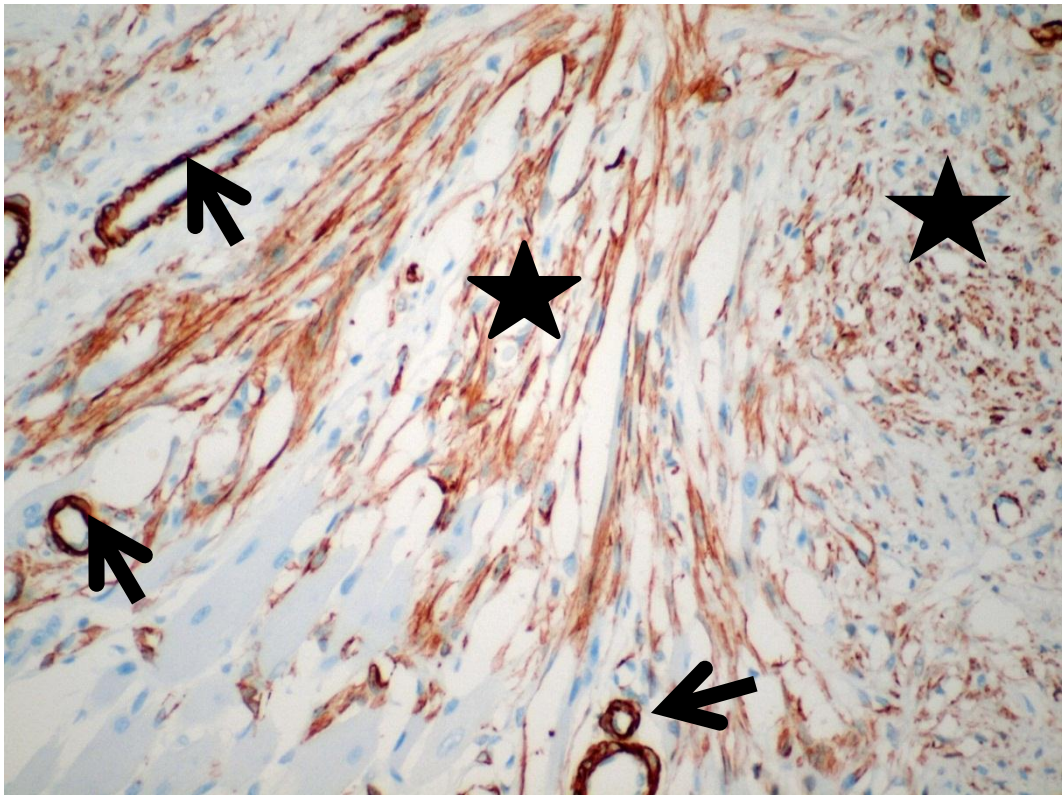
17. ábra. α -SMA (simaizom marker) pozitívítás (barna színreakció) a tumorban. Bal alsó sarokban az α -SMA negatív varrófonal részlet (fekete nyíl), ill. a kép bal középső részén az α -SMA pozitív media réteggel rendelkező intratumoralis vérerek (belső kontrollok) (piros nyíl) láthatók. IHC., 40x



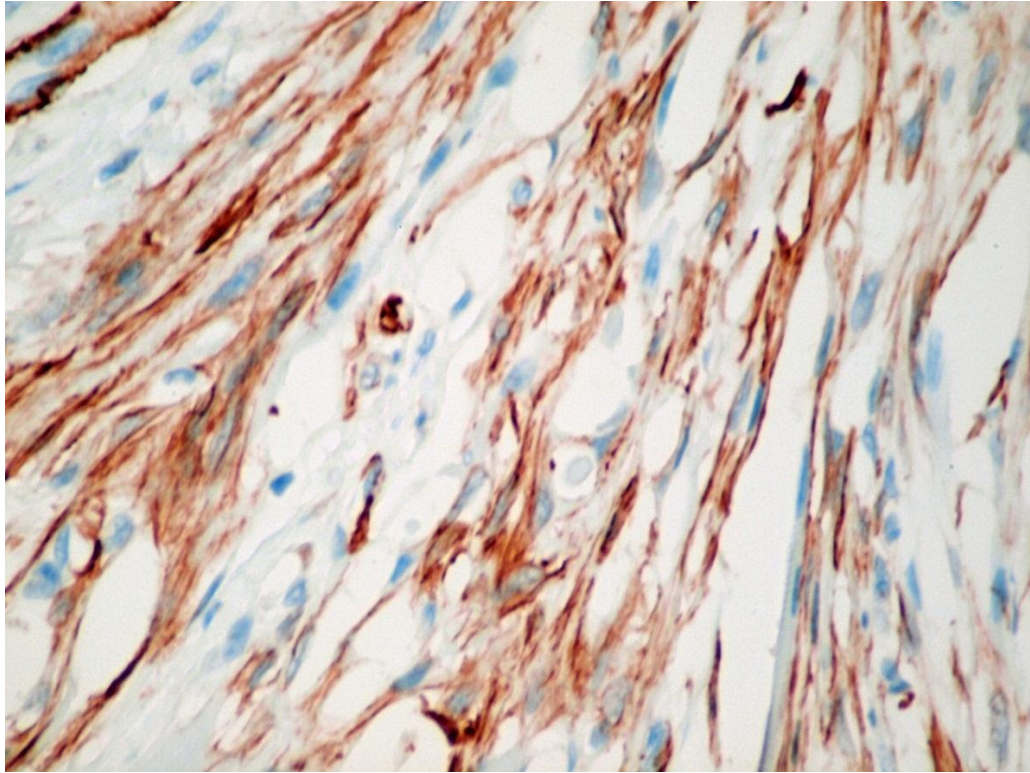
18. ábra. Jobb felső sarokban a varrófonal részlet (nyíl), tőle balra az α -SMA pozitív tumor (csillag) és az intratumoralis vérerek láthatók. IHC., 100x



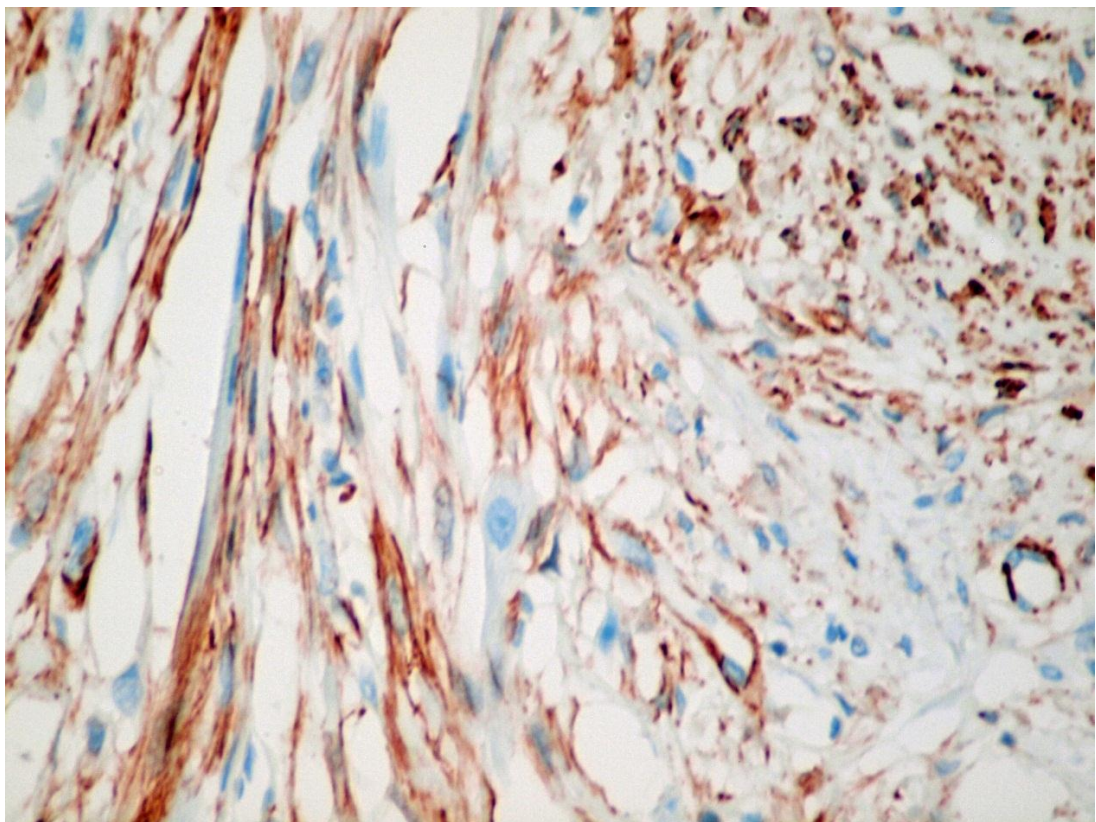
19. ábra. Jobb oldalt a varrófonal részlet (fekete nyíl), tőle balra az α -SMA pozitív tumor és az intratumoralis vérér (piros nyíl) látható. IHC., 200x



20. ábra. Diffúz, homogén, intenzív cytoplasmaticus α -SMA pozitivitás a tumorban (csillagok) és az intratumoralis mikroerekben (nyilak). IHC., 200x



21. ábra. Diffúz, homogen, intenzív cytoplasmaticus α -SMA pozitivitás a tumorban. IHC., 400x

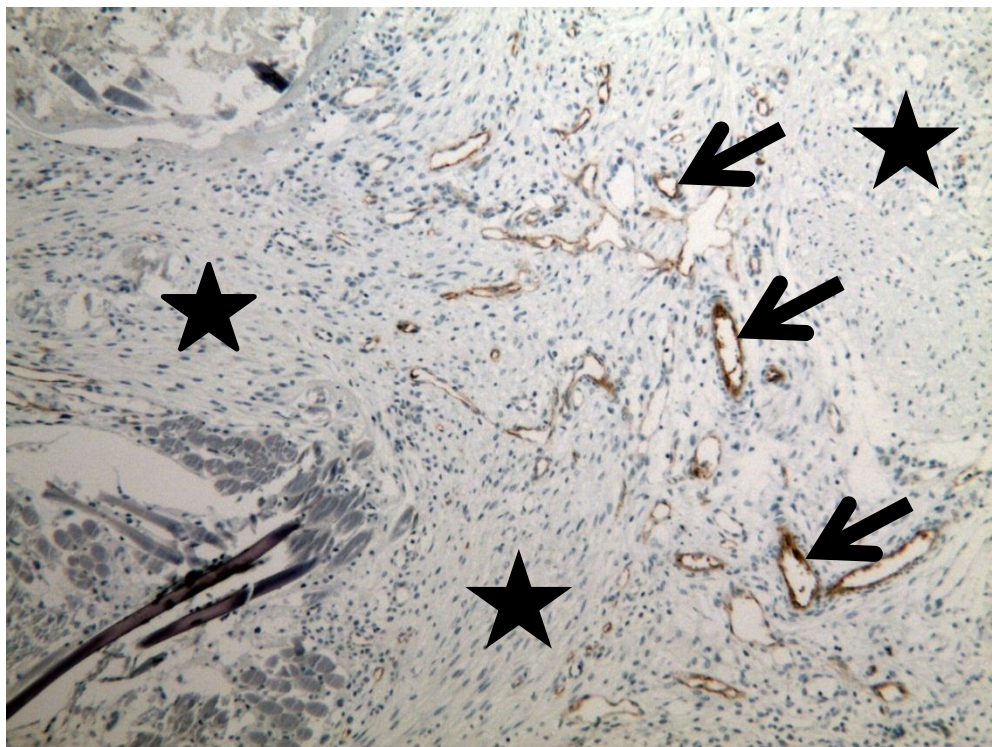


22. ábra. Diffúz, homogen, intenzív cytoplasmaticus α -SMA pozitivitás a tumorban. A jobb felső sarokban tumorsejt harántmetszetek láthatók. IHC., 400x

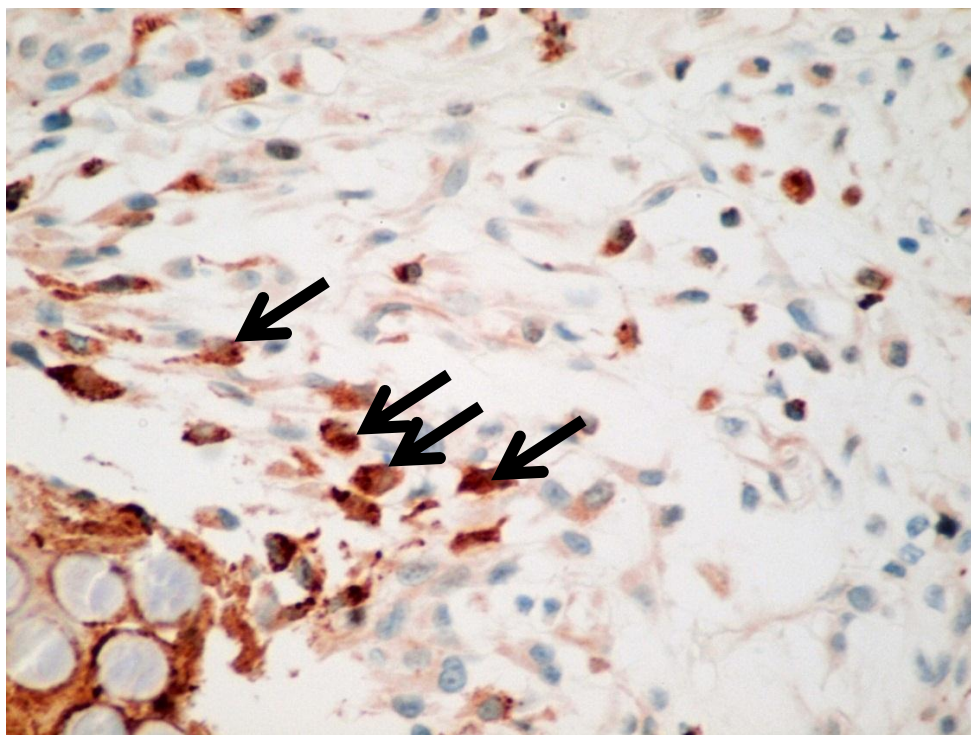
Az immunhisztokémiai vizsgálataink során *claudin-5* negativitást figyeltünk meg a daganat orsósejtjeiben (parenchymasejtjeiben) és a tumor állományában észlelhető gyulladásosejtjeiben (plasmasejtjeiben, lymphocytákban, histiocytákban, többmagvú óriássejtjeiben), valamint az eredeti interstitium fibroblast sejtjeiben. Az intratumoralis véregek endothel sejtjei *claudin-5* intenzív, membránpozitivitást mutattak (23. ábra). A sebészi varrófonal indukálta inflammatoricus myofibroblastos tumoros esetekben (n=4) a varrófonalak *claudin-5* negativitást mutattak.

Az inflammatoricus myofibroblastos tumort, valamint a varrófonalak remotióját végző histiocyták (macrophagok, falósejtek) intenzív, homogen cytoplasmaticus *lysosyme* pozitivitást mutattak (24. ábra).

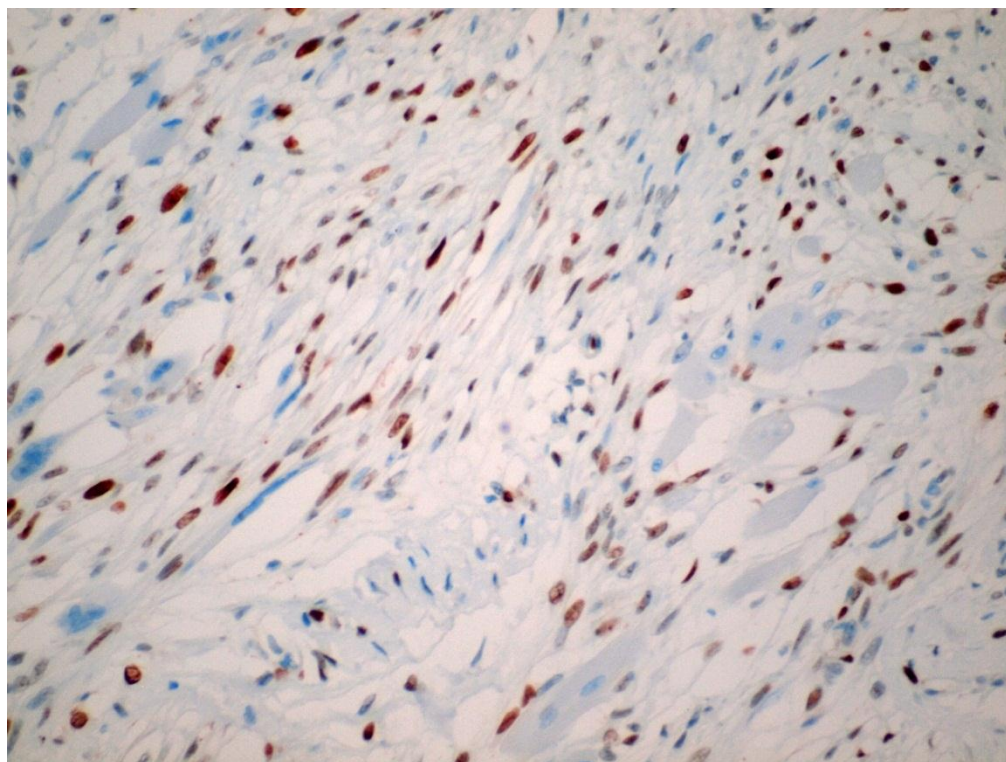
A *PCNA-nuclearis* pozitívásra alapozott *PCNA*-index 30-35 %-nak bizonyult (25-26. ábrák). A tumor állományában S 100 protein negativitást észleltünk.



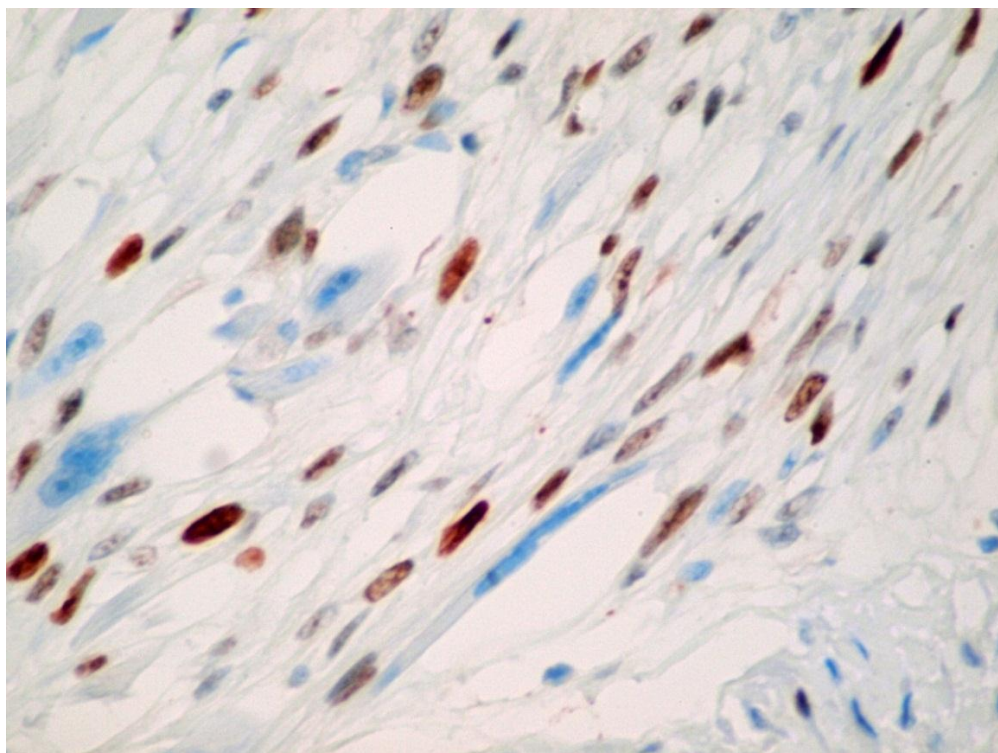
23. ábra. Claudin-5 pozitív mikroerek (nyilak) a claudin-5 negatív inflammatoricus myofibroblastos tumor (csillagok) állományában. IHC., 40x



24. ábra. Lysosyme pozitivitás a gyulladáso myofibroblasos tumor hisiocytáiban (nyilak). IHC., 400x



25. ábra. PCNA (proliferaíós marker) pozitivitás az inflammatoricus myofibroblasos tumorban. IHC., 100x



26. ábra. PCNA (proliferációs marker) nuclearis pozitivitás az inflammatoricus myofibroblasztos tumorban. IHC., 200x

5. MEGBESZÉLÉS

A gyulladáshoz myofibroblasztos tumor diagnózisát a human patológus orvosok állították fel, az általuk alkalmazott immunhisztokémiai módszerek segítségével. A korábbi elnevezései a következők voltak: gyulladáshoz pseudotumor, cellularis gyulladáshoz pseudotumor, plasmasejtes granuloma, gyulladáshoz myofibrohistiocytás proliferáció, ill. gyulladáshoz fibrosarcoma (41). A gyulladáshoz myofibroblasztos tumor ritka, általában solitaer megjelenésű, lassú növekedésű benignus tumor. Etiológiája és patomechanizmusa a mai napig tisztázatlan. Számos szervben leírták már human vonalon, így a tüdőben (24), a gastrointestinalis rendszerben (1, 15, 25), a májban (11, 46), a lépben (11), a hasnyálmirigyben (12), a retroperitoneumban (52), a vesékben (2), a húgyúti rendszerben (23), a bőrben (40, 52), és a csontvelőben (44). A human orvosi megfigyelések alapján megjelenésére prediszponál a localis infectio, a gyulladás, a trauma, vagy a radioterápia (11, 15, 23, 40, 52). Habár a gyulladáshoz myofibroblasztos tumor szövettani szempontból benignus, előfordulhat multifocalisan, infiltrálhatja a környező szöveteket. Pontos és alapos patológiai és immunhisztokémiai vizsgálatokkal lehet azonosítani. Immunhisztokémiailag jellemző az elváltozásra a vimentin-, desmin-, S 100-, calponin-, fibronectinpozitivitás. Metastasis nem jellemző, azonban a lokális recidíva akár a 25%-ot is elérheti. Ezért a betegek szoros követése ajánlott, rendszeres képalkotó vizsgálatokkal kontrollálva (1, 15, 25, 40, 52).

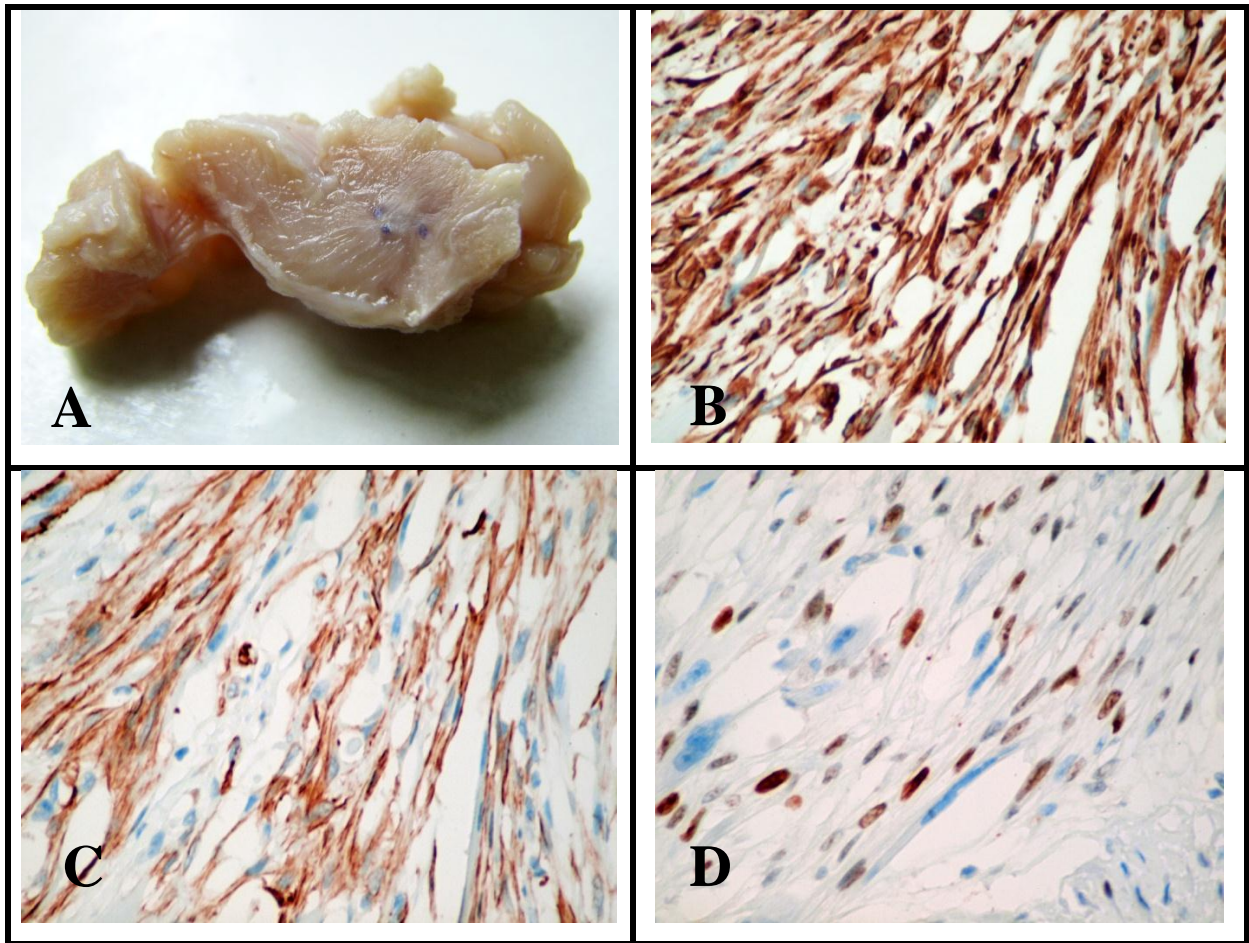
Az állatorvosi szakirodalomban inflammatoricus myofibroblasztos tumort, ez idáig kutyákban (10) és ecsetfarkú sünben írtak le (29). Az érintett kutyák közül az egyik egy 11 éves keverék kasztrált kan volt, amelynek szervezetében, retrobulbarisan fejlődött ki a inflammatoricus myofibroblasztos tumor. Az immunhisztokémiai vizsgálatok során a fusocellularis sejtek vimentin-, calponin pozitivitást és a sejtpopuláció 20 %-a α -SMA- és desmin pozitivitást mutattak. A tumorsejtek negativitást mutattak pancytokeratinra (AE1/AE), GFAP-re, S -100 fehérje és Melan A-ra (10). A másik esetet, egy 9 éves ivartalanított kan kutyában diagnosztizálták, a comb belső részén, közel a lágyéki régióhoz, a subcutisban. A minta vizsgálata során, a fentebb vázolt esettel megegyező elváltozást tapasztaltak (10). Meningealis gyulladáshoz pseudotumort jegyezték fel egy 5 éves Máltai selyemkutyában. A daganat a gerincvelőburokból fejlődött ki, a T3-L3 szegmensben, intraduralisan és extramedullarisban (30). Leírták már a daganatot kutyák húgyhólyagjában is (4): egy 9 éves németjuhász kutya mitralis billentyűjében (50), egy 4,5 éves ivartalanított, illetve egy

Leonbergi szuka kutya orrüregében (49), kutya lépében (21). Valamennyi esetben a daganat diagnózisa a megfelelően beválogatott antitestek segítségével kivitelezett immunhisztokémiai vizsgálatokon alapult.

A jelen munkánk során megvizsgált minták korábbi H.-E. alapú kórszöveti diagnózisa az idült, aktivitás jeleit mutató, angiofibroblast szövet sarjadzással kísért gyulladása volt. Az immunhisztokémiai vizsgálataink során ezekben a mintákban diffúz, intenzív, homogén cytoplasmaticus *vimentin* pozitivitást figyeltünk meg, mind a daganat parenchymasejtjeiben, mind a gyulladással járó sejtekben, valamint az intratumoralis vérereiben is. A tumor mintákban diffúz, intenzív, homogén cytoplasmaticus α -SMA pozitivitást tapasztaltunk a daganat orsósejtjeiben (parenchymasejtjeiben) és az intratumoralis vérerek media rétegének simaizomsejtjeiben. A tumor állományában észlelhető gyulladással járó sejtek, valamint az eredeti interstitium és az inflammatoricus myofibroblastos tumor fibroblast sejtjei α -SMA negativitást mutattak. Mindezek mellett a kóros szövetszaporulatokban *claudin-5* negativitást tapasztaltunk a daganat orsósejtjeiben és a tumor állományában észlelhető gyulladással járó sejtekben, valamint az eredeti interstitium fibroblast sejtjeiben. Az intratumoralis vérerek endothel sejtjei *claudin-5* intenzív membránpozitivitást mutattak. Az inflammatoricus myofibroblastos tumort, valamint a varrófonalak remotióját végző histiocyták (macrophagok, falósejtek) intenzív, homogén cytoplasmaticus *lysosyme* pozitivitást mutattak. A *PCNA-nuclearis* pozitivitásra alapozott PCNA-index 30-35 %-nak bizonyult. A tumor állományában *S 100 protein* negativitást észleltünk (5. táblázat, 27. ábra).

5. táblázat: Az immunhisztokémiai reakciók eredményei az általunk megvizsgált inflammatoricus myofibroblastos tumorokban

<i>Antitest</i>	<i>Vimentin</i>	α -SMA	<i>S-100 protein</i>	<i>Claudin-5</i>	<i>Lysozyme</i>	<i>PCNA</i>
<i>Tumor</i>	Pozitív	Pozitív	Negatív	Negatív	Pozitív (histiocyták)	30-35 %



27. ábra. **A.** Kutyából sebészileg eltávolított inflammatoricus myofibroblasztos tumor felvétele. **B.** Vimentin pozitivitás a tumorban. IHC., 400x. **C.** α -SMA pozitivitás a tumorban. IHC., 400x. **D.** PCNA pozitivitás a tumorban. IHC., 400x.

Immunhisztokémiai vizsgálati eredményeink felhívják a figyelmet arra, hogy a kutyák szervezetében kialakuló, idült, gyulladós folyamatok, amelyeket a rutin H.-E.-festett metszetekben angofibroblast szövetproliferátum megjelenésével jellemeztünk, nem minden esetben elfogadható definitív diagnózisok. Korrekt elemzésükhöz nélkülözhetelen a megfelelően validált antitestekből felépülő immunhisztokémiai panel alkalmazása. A kutyák inflammatoricus myofibroblasztos tumorának klinikai vizsgálatához, utánkövetéséhez nagyobb számú minta feldolgozására van szükség, amelyhez biztos alapot nyújt az általunk kidolgozott immunhisztokémiai ellenanyag panel.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Az inflammatoricus myofibroblasztos daganat, az állatorvosi szakirodalmakban ritkán leírt tumortípus. Jelen, indirekt immunhisztokémiai munkánk során vimentin, α -SMA, S 100 protein, claudin-5, lysosyme és PCNA alapú molekuláris patológiai vizsgálatokat végeztünk 8, sebészileg eltávolított, kórszövettanilag idült, aktív gyulladásnak imponáló mintában. A kutyákból származó mintákban, az immunhisztokémiai vizsgálataink során diffúz, intenzív, homogen cytoplasmaticus vimentin pozitivitást figyeltünk meg a daganat parenchymasejtjeiben, a gyulladásos sejtjeiben, valamint az intratumoralis vérereiben. A sebészi varrónal indukálta inflammatoricus myofibroblasztos tumoros esetekben (n=4) a varrónalalak vimentin negativitást mutattak. Diffúz, intenzív, homogen cytoplasmaticus α -SMA pozitivitást tapasztaltunk a daganat orsósejtjeiben (parenchymasejtjeiben) és az intratumoralis vérerek media rétegének simaizomsejtjeiben. A tumor állományában észlelhető gyulladásos sejtek (plasmasejtek, lymphocyták, histiocyták, többmagvú óriássejtek), valamint az eredeti interstitium és az inflammatoricus myofibroblasztos tumor fibroblast sejtjei α -SMA negativitást mutattak. A sebészi varrónal indukálta inflammatoricus myofibroblasztos tumoros esetekben a varrónalalak α -SMA negativitást jeleztek. Claudin-5 negativitást figyeltünk meg a daganat parenchymasejtjeiben és a tumor állományában észlelhető gyulladásos sejtekben, valamint az eredeti interstitium fibroblast sejtjeiben. Az intratumoralis vérerek endothel sejtjei claudin-5 intenzív, membránpozitivitást mutattak. A sebészi varrónal indukálta inflammatoricus myofibroblasztos tumoros esetekben a varrónalalak claudin-5 negativitást mutattak. A tumort, valamint a varrónalalak remotióját végző histiocyták intenzív, homogen cytoplasmaticus lysosyme pozitivitást jeleztek. A tumor PCNA-indexe 30-35 %-nak bizonyult. A tumor állományában S 100 protein negativitást észleltünk.

Immunhisztokémiailag megalapozott munkák során biztos, új, patológiai diagnózissal láttuk el a korábban kórszövettanilag, idült aktív gyulladásnak lezárt eseteket, ezzel felhívva a figyelmet a molekuláris patológiai vizsgálatok, az immunhisztokémia, kutya tumorok reclassificatiójában, rehistotipizálásában nyújtott, elvülhetetlen szerepére.

7. SUMMARY

The inflammatory myofibroblastic tumor is a rarely described tumor type in the veterinary literature. Presently during our indirect immunohistochemistic work we do vimentin, α -SMA, S 100 protein, claudin-5, lysosyme and PCNA based molecular pathology examinations on 8 surgically resected, histopatologicly imposing as chronic active inflammatory sample. In the samples derived from the dogs we observed via immunohistochemistic examinations diffuse, intensive homogeneous cytoplasmatic vimentin positivity in the tumors' parenchyma cells, inflammatory cells and intratumoral vessels. At the surgical-suture-induced inflammatory myofibroblast tumor cases (n=4), the surgical suture shows vimentin negativity. Diffuse intensive homogen cytoplasmatic α -SMA positivity was observed in the tumors' spindle cells (parenchyma cells) and in the media layer's smooth muscle cells of the intratumoral vessels. The inflammatory cells in the tumor's stroma (plasmacells, lymphocytes, histiocytes, multinuclear giantcells), the original interstitium and the inflammatory myofibroblastic tumor cells shows α -SMA negativity. At the surgical-suture-induced inflammatory myofibroblastic tumor cases the surgical sutures show α -SMA negativity. We observed Claudin-5 negativity in the tumor's parenchyma cells, in the inflammatory cells of the tumor's stroma, and in the original interstitium's fibroblast cells. The intratumorals bloodvessels' endothel cells shows claudin-5 intensive membrane positivity. At the surgical-suture-induced inflammatory myofibroblastic tumor cases the surgical sutures shows claudin-5 negativity. The histiocytes responsible for remotion of the tumor and the sutures show intensive homogeneous cytoplasmatic lysosime positivity. The tumor's PCNA-index is 30-35%. We observed S 100 protein negativity in the tumor's stroma.

During our immunohistochemisticly established work we have created a trustworthy new method for making pathological diagnosis in cases formerly believed to be chorinc active inflammation by histopatology drawing attention to the enduring role of molecular pathology examination, immunohistochemistry, in canine tumors' reclassification and rehistotipization.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. AMBIRU, S., NAKAMURA, S., ITABASHI, T., et al. Inflammatory myofibroblastic tumor causing ileoileal intussusception: an unusual cause of an unusual neoplasm in an adult, with a clinicopathological review of the literature. *Clin. J. Gastroenterol.*, 2009. 2. p. 194-198.
2. BEKTAS, S., OKULU, E., KAYIGIL, O., ERTOY, B. D.: Inflammatory myofibroblastic tumor of the perirenal soft tissue misdiagnosed as renal cell carcinoma. *Pathol. Res. Pract.*, 2007. 203. p. 461-465.
3. BÖHME, B., NGENDAAYO, P., HAMAIDE, A., HEIMANN, M.: Inflammatory pseudotumours of the urinary bladder in dogs resembling human myofibroblastic tumours: a report of eight cases and comparative pathology. *Vet. J.*, 2010. 183. p. 89-94.
4. BREEN, D.P., DUBUS, J.-C., CHETAÏLLE, B., PAYAN, M.-J., DUTAU, H.: A rare cause of an endobronchial tumour in children: the role of interventional bronchoscopy in the diagnosis and treatment of tumours while preserving anatomy and lung function. *Respiration.*, 2008. 76(4). p. 444-448.
5. BRIDGE, J.A., KANAMORI, M., MA, Z., PICKERING, D., HILL, D.A., LYDIATT, W., LUI, M.Y., COLLEONI, G.W., ANTONESCU, C.R., LADANYI, M., MORRIS, S.W.: Fusion of the ALK gene to the clathrin heavy chain gene, CLTC, in inflammatory myofibroblastic tumor. *Am. J. Pathol.*, 2001. 159(2). p. 411-415.
6. BROWNE, M., ABRAMSON, L.P., CHOU, P.M., ACTON, R., HOLINGER L.D., REYNOLDS, M.: Inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor) of the neck infiltrating the trachea. *J. Pediatr. Surg.*, 2004. 39(10):e1-4.
7. BUCKLEY, I.K., PORTER, K.R.: Cytoplasmic fibrils in living cultured cells. A light and electron microscope study. *Protoplasma.*, 1967. 64. p. 349-380.
8. BURRIDGE, K., CHRZANOWSKA-WODNICKA, M.: Focal adhesions, contractility, and signaling. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 1996. 12. p. 463-518.
9. BUTRYNSKI, J.E., ET AL.: Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *New Engl. J. Med.*, 2010. 363. p. 1727-1733.
10. C., KNIGHT, E., FAN, R., RIIS AND S., MCDONOUGH: Inflammatory Myofibroblastic Tumors in Two Dogs. *Vet. Pathol.*, 2009. 46. p. 273-276.

11. CHEN, H. W., LAI, E. C. H., HUANG, X. J., CHEN, F. N., LU, R. L., PAN, A. Z., LAU, W. Y.: Inflammatory Myofibroblastic Tumours of the Spleen and Liver. *Asian J. Surg.*, 2008. 31. p. 25-28.
12. DAGASH, H., KOH, C., COHEN, M., SPRIGG, A., WALKER, J.: Inflammatory myofibroblastic tumor of the pancreas: a case report of 2 pediatric cases--steroids or surgery? *J. Pediatr. Surg.*, 2009. 44. p. 1839-1841.
13. DESMOULIERE, A., CHAPONNIER, C., GABBIANI, G.: Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. *Wound Repair Regen.*, 2005. p. 13. 7–12.
14. DESMOULIERE, A., GABBIANI, G.: Modulation of fibroblastic cytoskeletal features during pathological situations: the role of extracellular matrix and cytokines. *Cell Motil Cytoskeleton.*, 1994. 29. p. 195–203.
15. DIFIORE, J. W., GOLDBLUM, J. R.: Inflammatory myofibroblastic tumor of the small intestine. *J. Am. Coll. Surg.*, 2002 194. p. 502-506.
16. EDDY, R.J., PETRO, J.A., TOMASEK, J.J.: Evidence for the nonmuscle nature of the "myofibroblast" of granulation tissue and hypertrophic scar. An immunofluorescence study. *Am. J. Pathol.*, 1988.130. p. 252–260.
17. EVANS, J.N., KELLEY, J., KRILL, J., LOW R.B., ADLER, K.B.: The myofibroblast in pulmonary fibrosis. *Chest.*, 1983.83. p. 97S–98S.
18. EYDEN, B. The myofibroblast: an assessment of controversial issues and a definition useful in diagnosis and research. *Ultrastruct. Pathol.*, 2001. 25. p. 39–50.
19. FEIGL, W., SUSANI, M., ULRICH, W., MATEJKA, M., LOSERT, U.: Organisation of experimental thrombosis by blood cells. Evidence of the transformation of mononuclear cells into myofibroblasts and endothelial cells. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.*, 1985. 406. p. 133–148.
20. GABBIANI, G., RYAN, G.B., MAJNE, G.: Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. *Experientia.*, 1971. 27. p. 549–550.
21. GÄRTNER, F., SANTOS, M., GILLETTE, D., SCHMITT, F.: Inflammatory pseudotumour of the spleen in a dog. *Vet. Rec.*, 2002. 150. p. 697-698.
22. HAYASHI, T., STETLER-STEVENSON, W.G., FLEMING, M.V., FISHBACK, N., KOSS, M.N.: Immunohistochemical study of metalloproteinases and their tissue inhibitors in the lungs of patients with diffuse alveolar damage and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Pathol.*, 1996.149. p. 1241–1256.

23. HO, P. H., CHEN, S. Y., HSUEH, C., LAI, M. W., CHAO, H. C., CHANG, P. Y.: Inflammatory myofibroblastic tumor of renal pelvis presenting with prolonged fever and abdominal pain in children: report of 1 case and review of literature. *J. Pediatr. Surg.*, 2005. 40. p. 35-37.
24. HUANG, C. C., LIEN, H. H., CHEN, D. F., TSAI, M. S.: Paediatric intra-abdominal inflammatory myofibroblastic tumour. *Asian J. Surg.*, 2006. 1. p. 58-61.
25. KIM, K. A., PARK, C. M., LEE, J. H., CHA, S. H., PARK, S. W., HONG, S. J., SEOL, H. Y., CHA, I. H., MOK, Y. J., KIM, Y. S.: Inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach with peritoneal dissemination in a young adult: imaging findings. *Abdom. Imaging.*, 2004. 1. p. 9-11.
26. KUHN, C., McDONALD, J.A.: The roles of the myofibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis. Ultrastructural and immunohistochemical features of sites of active extracellular matrix synthesis. *Am. J. Pathol.*, 1991. 138. p. 1257–1265.
27. KUNZ-SCHUGHART, L.A., KNUECHEL, R.: Tumor-associated fibroblasts (part I): Active stromal participants in tumor development and progression? *Histol. Histopathol.*, 2002. 17. p. 599–621.
28. KUNZ-SCHUGHART, L.A., KNUECHEL, R.: Tumor-associated fibroblasts (part II): Functional impact on tumor tissue. *Histol. Histopathol.*, 2002. 17. 623–637.
29. LIU, C.H., CHEN, I.P., CHEN, A., CHANG, C.H.: Peritonealinflammatory myofibroblastic tumor in a brushtailed porcupine (*Atherurus macrourus*). *J. Zoo Wildl. Med.*, 2005. 36. p. 349–352.
30. LODERSTEDT, S., WALMSLEY, G. L., SUMMERS, B. A., CAPPELLO, R., VOLK, H. A.: Neurological, imaging and pathological features of a meningeal inflammatory pseudotumour in a Maltese terrier. *J. Small Anim. Pract.*, 2010. 51. p. 387-392.
31. MAJNO, G., GABBIANI, G., HIRSCHEL, B.J., RYAN, G.B., STATKOV, P.R.: Contraction of granulation tissue in vitro: similarity to smooth muscle. *Science.*, 1971.173. p. 548–550.
32. MALMSTROM, J., LINDBERG, H., LINDBERG, C., BRATT C., WIESLANDER E.: Transforming growth factor-beta 1 specifically induce proteins involved in the myofibroblast contractile apparatus. *Mol. Cell Proteomics.*, 2004. 3(5). p. 466–477.
33. MERAN, S., STEADMAN, R.: Fibroblasts and myofibroblasts in renal fibrosis. *Int. J. Exp. Pathol.*, 2011. 92 (3). p. 158-167.

34. MILLER, M.A., FALES, W.H, MCCRACKEN, W.S., O'BRYAN, M.A., JARNAGIN J.J., PAYEUR J.B.: Inflammatory pseudotumor in a cat with cutaneous mycobacteriosis. *Vet Pathol.*, 1999. 36. p. 161–163.
35. MOORE, C., GREVAN V, CHAMPAGNE, E., COLLINS, B., COLLIER, .L: Equine conjunctival pseudotumors. *Vet Ophthalmol.*, 2000. 3. p. 57–63.
36. PACHE, J.C., CHRISTAKOS, P.G., GANNON, D.E., MITCHELL, J.J., LOW, R.B.: Myofibroblasts in diffuse alveolar damage of the lung. *Mod. Pathol.*, 1998. 11. p. 1064–1070.
37. PANNER, B.J., HONIG, C.R.: Filament ultrastructure and organization in vertebrate smooth muscle. Contraction hypothesis based on localization of actin and myosin. *J. Cell Biol.*, 1967. 35. p. 303–321.
38. PHAN, S.H.: Role of the myofibroblast in pulmonary fibrosis. *Kidney Int. Suppl.*, 1996. 54. p. S46–S48.
39. POWELL, D.W., MIFFLIN, R.C., VALENTICH, J.D., CROWE, S.E., SAADA, J.I.: Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease. *Am. J. Physiol.*, 1999. 277. p. C1–9.
40. PRATAP, A., TIWARI, A., AGARWAL, B., PANDEY, S. R., PAUDEL, G., KUMAR, A.: Inflammatory myofibroblastic tumor of the abdominal wall simulating rhabdomyosarcoma: report of a case. *Surg. Today.*, 2007. 37. p. 352-355.
41. QIU, X., MONTGOMERY, E., SUN, B.: Inflammatory myofibroblastic tumor and low grade myofibroblastic sarcoma: a comparative study of clinicopathologic features and further observations on the immunohistochemical profile of myofibroblasts. *Hum. Pathol.*, 2008. 39. p. 846-56.
42. RUDOLPH, R., MCCLURE, W.J., WOODWARD, M.: Contractile fibroblasts in chronic alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology.*, 1979. 76 (4). p. 704–709.
43. RYAN, G.B., CLIFF, W.J., GABBIANI G, IRLE, C., MONTANDON, D.: Myofibroblasts in human granulation tissue. *Hum. Pathol.*, 1974. 5. p. 55–67.
44. SAVIOLA, A., ROSSI, G., BONACORSI, G., FORGHIERI, F., FIORANI, C., ARTUSI, T., EMILIA, G., LUPPI, M., LONGO, G., TORELLI, G.: Inflammatory myofibroblastic tumor of the bone marrow. *Leuk. Res.*, 2009. 33. p. 224-227.
45. SAWANT, S., KASTURI, L., AMIN, A.: Inflammatory myofibroblastic tumor. *Indian J. Pediatr.*, 2002. 69. p. 1001-1003.
46. SEE, T. C., DAVIES, S. E., APPLETON, D. S., NG, C. S.: CT and angiographic features of hepatic inflammatory myofibroblastic tumour. *Clin. Radiol.*, 2005. 60. p. 718-722.

47. SINGER, I.I.: KAWKA, D.W., KAZAZIS, D.M., CLARK, R.A.: In vivo co-distribution of fibronectin and actin fibers in granulation tissue: immunofluorescence and electron microscope studies of the fibronexus at the myofibroblast surface. *J. Cell Biol.* 1984. 98. p. 2091–2106.
48. SINGER, I.I.: The fibronexus: a transmembrane association of fibronectin-containing fibers and bundles of 5 nm microfilaments in hamster and human fibroblasts. *Cell.* 1979. 16. p. 675–685.
49. SWINBOURNE, F., KULENDRA, E., SMITH, K., LEO, C., TER HAAR, G.: Inflammatory myofibroblastic tumour in the nasal cavity of a dog. *J. Small Anim. Pract.*, 2013 Oct 9.
50. TURSI, M., GAROFALO, L., MUSCIO, M., GALLONI, M., ZANATTA, R., BORGARELLI, M., PUCCI, A.: Verrucoid lesions of mitral valve in a dog with features of inflammatory myofibroblastic tumor. *Cardiovasc. Pathol.*, 2009. 18. p. 315-316.
51. VAUGHAN, M.B., HOWARD, E.W., TOMASEK, J.J.: Transforming growth factor-beta1 promotes the morphological and functional differentiation of the myofibroblast. *Exp. Cell Res.*, 2000. 257. p. 180–189.
52. ZHAN, H. L., CHOU, Y. H., TIU, C. M., CHIOU, H. J., CHEN, J. D., CHANG, C. Y., YU, C.: Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Soft Tissue – Sonographic and Computed Tomographic Features: A Case Report. *J. Med. Ultrasound*, 2004.12. p. 11-15.

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretném megköszönni témavezetőmnek **Dr. Jakab Csabának** a felajánlott témát, a sok közös kutatást és munkát, amely során sok, a jövőben is használható tudással gazdagodtam.

Köszönöm **Prof. Dr. Rusvai Miklósnak** a Patológiai Tanszék tanszékvezetőjének, hogy engedélyével hozzájárult a tanszéken készített TDK munkámhoz.

Szeretnék továbbá köszönetet mondani mindazoknak, akik munkájukkal és tanácsaikkal segítettek jelen dolgozat elkészítését: **Pekár Magdolnának** és **Gregor Viktóriának**, akik az immunhisztokémiai vizsgálatokban adtak nélkülözhetetlen segítséget, ill. **Pop Renátának**, aki a kórszöveti metszetek elkészítésében, festésében segített nekünk.