

# Myfibroblastyczny guz zapalny wątroby – jedna czy wiele jednostek chorobowych?

## Inflammatory myofibroblastic tumor – one or more different diseases?

Krzysztof A. Bardadin

Zakład Patomorfologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

**Summary:** Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) or inflammatory pseudotumor (IP) has been discussed in details worldwide as primary tumor of the lung and upper respiratory tract. Histologically, IMT is characterized by a proliferation of spindle cells admixed with variable amounts of lymphoplasmacytic infiltrate. However, reporting of cases involving liver and biliary tree has increased over recent years some of them as a Klatskin's tumor. The terms IMT suggested by World Health Organization in recent classification of soft tissue tumors probably cover many various tumors which have common only one feature – inflammatory infiltrate of neoplastic tissue. There are more immunohistochemical evidences, that some of them are in fact follicular dendritic reticulum cell tumor (FDRcT) usually connected with Epstein-Barr infection. There are also cases of IMT with expression of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK-1) expression. Recently, association with sclerosing cholangitis, especially IgG4-related variant and/or autoimmune pancreatitis was also described. The present review describe pathological aspect of this heterogenous group of tumors.

**Słowa kluczowe:** guz zapalny wątroby • myfibroblastyczny guz zapalny • guz z komórek foliikularnych dendrytycznych • guz Klatskina • IgG4+ komórki plazmatyczne

**Key words:** inflammatory myofibroblastic tumor • inflammatory pseudotumor • follicular dendritic cell tumor • Klatskin tumor • IgG-4 related diseases • IgG-4 related sclerosing cholangitis • liver

**Adres do korespondencji:** Krzysztof Bardadin, Zakład Patomorfologii CMKP, Cegłowska 80, 01-809 Warszawa, Polska, e-mail: bardadin@cmkp.edu.pl

### Wstęp

Zapalny guz myfibroblastyczny (inflammatory myofibroblastic tumor – IMT) jest nowotworem występującym w wielu narządach i tkankach miękkich. Histologicznie zbudowany jest z komórek epiteloidalnych lub wrzecionowatych nacieczonych przez bardzo nasilony naciek zapalny, w skład którego wchodzi liczne komórki plazmatyczne, makrofagi i granulocyty kwaso- i obojętnochłonne. Badania immunohistochemiczne wykazały, że jest to grupa różnych nowotworów, których cechą wspólną jest naciek zapalny. W wątrobie jest podobnie, niektóre guzy mają fenotyp myfibroblastyczny, inne dendrytyczny lub fibroblastyczny, jedne występują pojedynczo, inne są mnogie. Wreszcie jedne nie mają uchwytnej etiologii, inne współistnieją z chorobami dróg żółciowych i trzustki. Autor starał się przeanalizować dane z literatury dotyczące różnego typu guzów zapalnych i informacje te przypisać do konkretnych jednostek chorobowych.

Postęp jaki się dokonał w diagnostyce i chirurgii wątroby doprowadził do wykrywania coraz mniejszych zmian i ich skutecznego leczenia. W przypadku wątroby marskiej, niezależnie od etiologii, najczęściej występującym guzem jest rak wątrobowokomórkowy. Niestety, rak rozwijający się w marskości jest konsekwencją działania wielu czynników etiologicznych, z reguły powstaje w okresie niewydolności tego narządu a tym samym rzadko kiedy istnieją wskazania do zabiegu resekcji guza. Sytuacja jest zupełnie inna w przypadku guzów w wątrobie niemarskiej, kiedy to rzadko kiedy na pierwszym miejscu jest rak wątrobowokomórkowy, częściej są to gruczolaki, ogniskowe przerosty guzkowe (focal nodular hyperplasia) i inne rzadziej występujące guzy. Jednym z nich, lecz bardzo interesującym jest myfibroblastyczny guz zapalny wątroby (Inflammatory Myofibroblastic Tumor – IMT), a właściwie grupa niejednorodnych guzów, dość podobnych do siebie, których cechą wspólną jest nacieczenie przez komórki zapalne tkanek guza. Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia guzów tkanek miękkich [1] definiuje



go jako nowotwór, w osobnej grupie guzów myofibroblastycznych o średniej złośliwości. Guz ten jest opisany praktycznie we wszystkich możliwych lokalizacjach (najczęściej płuca, krezka i otrzewna, śródpiersie, przewód pokarmowy, trzustka, układ moczowy, jama ustna, sutek, układ nerwowy), w tym również wątrobie, drogach żółciowych i trzustce [1,2]. Natomiast w klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia guzów wątroby [3] występuje pod pojęciem „guza zapalnego” sklasyfikowanego w grupie „guzy różne” i scharakteryzowanego jako zmiana nienowotworowa łagodna, nieprzerzutu-jąca, jedno (częściej) lub wieloogniskowa (rzadziej).

## Historia i terminologia

Pojęcie „guza zapalnego” jest znane w terminologii patomorfologicznej od wielu lat.

Pierwszy opis guza zapalnego pochodzi z 1950 roku [4] i dotyczył zmiany w płucu określonej jako guz ziarninowy. Dość szybko pojawiły się kolejne opisy podobnych guzów w płucach, a następnie w wielu innych lokalizacjach, powodując ich podział na postać płucną i pozapłucną. Zmieniała się też terminologia, w kolejności używane były nazwy „angioinvasive plasma cell granuloma”, „plasma cell granuloma”, „plasma cell pseudotumor”, „plasma cell/histiocytoma complex”. W 1990 roku Tang i wsp. [5] użyli określenia „inflammatory myofibrohistiocytic proliferation” i od tego czasu pojęcie guza zapalnego zaczęło coraz częściej powtarzać się w literaturze z dodatkiem „myofibroblastic” lub bez [6]. Klasyfikacja histologiczna nowotworów Światowej Organizacji Zdrowia z 2002 roku [1] zaleca stosowanie nazwy „inflammatory myofibroblastic tumor” i definiuje go w sposób następujący: „Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) jest guzem utworzonym przez wrzecionowate myofibroblasty zmieszane z komórkami nacieku zapalnego, w tym głównie komórkami plazmatycznymi, limfocytami, eozynofilami. Pierwotnie umiejscowienie w tkankach miękkich i trzewiach u dzieci i młodzieży”. Z definicji wynika, że guz powinien być najczęściej diagnozowany w oddziałach chirurgicznych pediatrycznych, jednak nie jest to do końca prawda, ponieważ wiele przypadków dotyczy również osób dorosłych. Zainteresowanych pogłębieniem wiadomości na temat IMT odsyłam do literatury [1,2,7,8]. W tej pracy omówione zostaną wiadomości dotyczące jedynie IMT wątroby.

## Obraz kliniczny

Za pierwszy opis IMT w wątrobie uznaje się opis przypadku przez Pack i Bakera w 1953 roku [9]. Od tego czasu opisano wiele przypadków, najczęściej jako doniesienia o kolejnym lub kolejnych kilku chorych, bardzo często o różnym obrazie klinicznym lub patologicznym, których łącznikiem była diagnoza mikroskopowa. W jednych pracach podkreśla się wykrycie ewentualnego czynnika etiologicznego i/lub współistnienie z konkretną jednostką chorobową [10–14], w innych i to coraz liczniejszych współistnienie chorób dróg żółciowych i trzustki (patrz dalej). Zainteresowanie guzem wynika również z faktu, że przebieg kliniczny guza jest nieprzewidywalny, opisano samoistną regresję, skuteczne leczenie antybiotykami, jak również nawroty [15–18].

Objawy kliniczne są niecharakterystyczne. Zalicza się do nich powiększenie wątroby, stopniowa utrata wagi ciała, znużenie, stany gorączkowe pojawiające się bez uchwytnej przyczyny, które zazwyczaj ustępują po resekcji guza. Ból w nadbrzuszu spotykany jest w ok. 30% przypadków. W pierwszym opisa-

nym przypadku IMT stwierdzono eozynofilię, która ustąpiła również po resekcji guza [9]. Następnie opisano eozynofilię towarzyszącą guzowi jedynie w pojedynczych przypadkach [19]. Inne badania biochemiczne nie wnoszą do diagnostyki IMT dalszych informacji i zazwyczaj ograniczają się do anemii i trombocytopenii.

Diagnostyka przedoperacyjna IMT jest słabo udokumentowana w literaturze, dotyczy badań obrazowych i opisu sukcesów diagnostycznych [20,21]. Niemniej, bardzo istotnym w badaniach obrazowych jest stwierdzenie lokalizacji guza, opis jego niewyraźnych granic, szczególnie w guzach wnetki. Wyróżnia się dwie postacie, wnetkową i obwodową oraz formę pojedynczą i mnogą.

Wśród hepatologów lokalizacja wnetkowa guza kojarzy się nierozłącznie z nazwiskiem G. Klatskina i jego opisu gruczolakoraka (adenocarcinoma) wrót wątroby miejscu rozwidlenia przewodów [22,23]. Z czasem pojęcie „guz Klatskina” rozciągnięto na wszelkie zmiany nowotworowe i nienowotworowe (kamica, PSC, ucisk z zewnątrz) powodujące obstrukcję na poziomie wrót wątroby. W każdym takim przypadku należy rozważyć również możliwość istnienia IMT ponieważ występuje w tej lokalizacji i często współistnieje z przewlekłymi chorobami dróg żółciowych [10,24–27]. W mięszu, różnicowanie z pierwotnym rakiem wątroby, szczególnie w przypadku infekcji wirusami hepatotropowymi jest bardzo ważne [28,29].

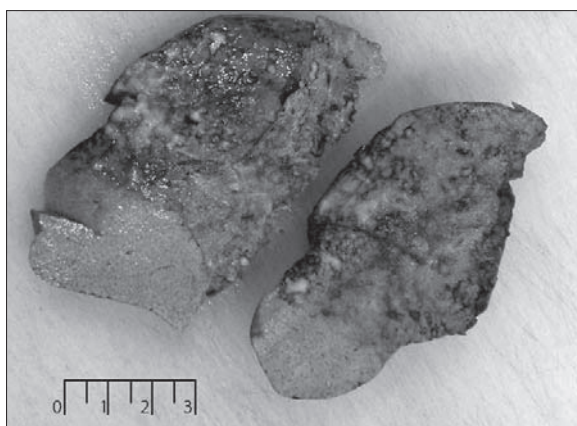
W rozważaniach diagnostycznych przedoperacyjnych najczęściej stawiane są diagnozy guza złośliwego (raka lub pochodzenia naczyniowego), ropnia a tylko w pojedynczych przypadkach guza zapalnego. W większości przypadków diagnozie guza towarzyszy stwierdzenie chorób dróg żółciowych jak kamica przewodowa lub żółciowa, rak lub ropień pęcherzyka. Bardzo interesującą koncepcją jest współistnienie IMT z gruczolakotorbielakiem wątroby, którego typową lokalizacją jest również wnetka wątroby [14].

IMT w niektórych ośrodkach był przedmiotem przedoperacyjnego postępowania cytodagnostycznego, ponieważ w technikach obrazowych może budzić podejrzenie nowotworu złośliwego. Retrospektywna praca z The John Hopkins Hospital [30,31] wykazała, że prawidłowa diagnoza IMT była postawiona jedynie w 5 na 12 zbadanych przypadków (42%). Rozmazy są z reguły ubogokomórkowe, zawierają komórki zapalne oraz atypowe komórki, mogące imitować zarówno nowotworowe hepatocyty jak również atypowe komórki tkanek miękkich czy histiocyty. Niestety, dwa przypadki, które konsultowałem (doświadczenie własne) w badaniach cytologicznych błędnie ocenione zostały jako komórki raka wątrobowokomórkowego. Trzeba mieć świadomość błędna diagnoza raka może nieść za sobą czasem niekorzystne dla pacjenta konsekwencje jak np. odstąpienie od zabiegu resekcji guza.

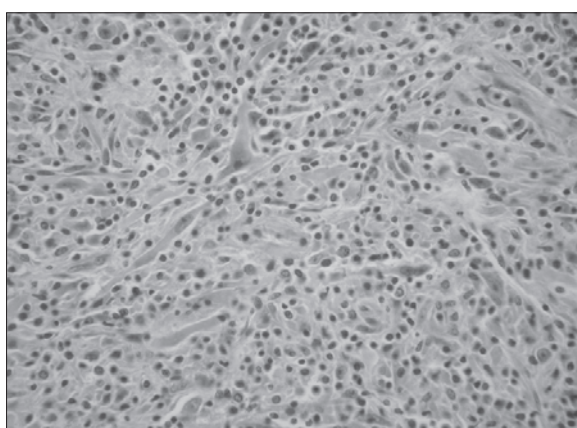
Ale w większości opisanych przypadków diagnostyka przedoperacyjna ograniczała się do stwierdzenia obecności guza w badaniach obrazowych a następnie zabiegu operacyjnym i ustaleniu diagnozy w badaniu patomorfologicznym.

## Patomorfologia

Obraz makroskopowy jest bardzo niejednorodny, od guzów dobrze odgraniczonych o średnicy od kilku do kilkunastu



**Rycina 1.** Myofibroblastyczny guz wątroby, widok makroskopowy. Utkanie guza zielonkawo-szarawe przypomina rozpadające się, martwiczo zmienione tkanki.

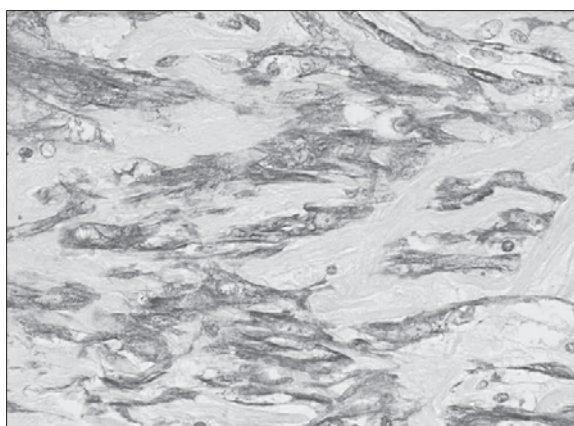


**Rycina 2.** Badanie mikroskopowe: utkanie guza złożone z epitelioidnych komórek z dużymi, atypowymi jądrami i wyraźnymi jądrami. Między nimi drobne komórki nacieku zapalnego. Barwienie H&E, pow. 400x.

centymetrów położonych obwodowo do guzów o nieregularnych kształtach, niewyraźnych granicach położonych przywnękowo. W tej lokalizacji guz może otaczać przewód lub przewody żółciowe, naciekać i/lub prowadzić do obliteracji żyły wrotnej. Guzy IMT są lite, barwy od różowo-szarawej do zielonkawej (Rycina 1), jednak mogą występować w ich obrębie ogniska martwicy i/lub włóknienia.

Obraz mikroskopowy guza jest charakterystyczny i składa się z mieszaniny komórek wrzecionowatych, często o potworzystych jądrami komórek myofibroblastycznych (Rycina 2) wykazujących silną ekspresję aktywnego mięśni gładkich  $\alpha$ -SMA (Rycina 3) oraz komórek plazmatycznych, limfocytów T, B i granulocytów kwaso- i obojętnochłonnych [1,2].

Badania immunohistochemiczne wykazały poliklonalny charakter komórek plazmatycznych syntetyzujących immunoglobuliny IgA, IgM i IgG w różnej ilości. Wśród tych typów komórek plazmatycznych stwierdzono charakterystyczne zwiększenie liczby komórek syntetyzujących IgG-4, co może wskazywać na przynależność guza do grupy chorób określanych mianem „Hyper-IgG4 disease” [32, patrz dalej]. W obrębie guza obserwowane jest również włóknienie o różnym stopniu nasilenia zarówno ogniskowo jak i w całym guzie.



**Rycina 3.** Barwienie immunohistochemiczne z przeciwciałem przeciwko mięśniowce gładkokomórkowej wykazuje silną reakcję w komórkach nowotworowych. Barwienie z przeciwciałem anti- $\alpha$ -SMA, pow. 400x.

W takich przypadkach używana może być nazwa „włókniste-go” IMT (sclerosing IMT).

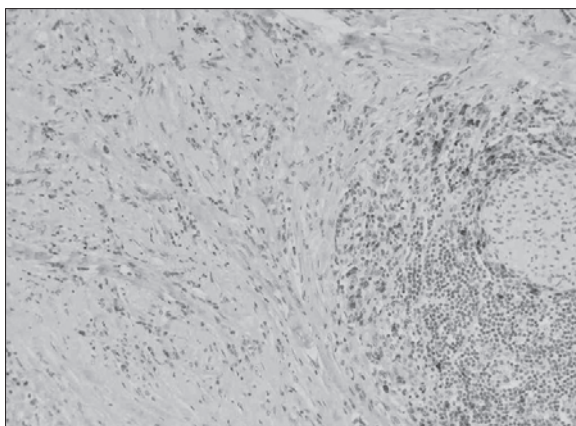
W literaturze dotyczącej IMT pojawiły się niedawno doniesienia o wykryciu białka anaplastic lymphoma kinase-1 (ALK-1) w komórkach guza [33–35]. Białko to jest charakterystyczne dla rozpoznania chłoniaka anaplastycznego, z początku wydawało się być bardzo swoiste, równoległe do rearanżacji genów na chromosomie 2p23. Jednak powtarzalność w guzach myofibroblastycznych zmieniła to i obecnie uznaje się te zmiany również charakterystyczne dla guzów myofibroblastycznych [36]. Wszystkie jak do tej pory opisane przypadki (za wyjątkiem jednego) dotyczą jednak guzów pozawątrobowych, w tym szczególnie dróg moczowych i na ogół pacjentów w młodej grupie wiekowej [37–40]. Ze wszystkich tych prac wynika jednak, że niezależnie od tego czy badana jest rearanżacja genów, czy ekspresja białka ALK-1, to ich ekspresja w IMT wynosi 50–80%. Ale najważniejszym stwierdzeniem jest fakt, że występuje wyłącznie w IMT a nie w nowotworach morfologicznie podobnych ale o innej histogenezie (niskozróżnicowany rak, mięsak gładkokomórkowy). W literaturze nie ma opracowań porównujących przebieg kliniczny przypadków ALK+ i ALK(-). Podobnie, nie znalazłem danych dotyczących ekspresji ALK-1 w guzach wątroby. W konsultowanych przeze mnie 3 przypadkach IMT wątroby białko ALK-1 nie było obecne (doświadczenie własne).

### Follicular dendritic cell tumor

Dendrytyczne komórki folikularne (follicular dendritic cells – FDC) należą do grupy komórek prezentujących antygen limfocytom B i są stałym składnikiem pierwotnych i wtórnych grudek chłonnych. Nowotwory z komórek FDC są bardzo rzadkie, opisywane są głównie w węzłach chłonnych, lecz lokalizacja pozawęzłowa jest coraz częściej obserwowana [41]. Pierwszy opis guza z komórek dendrytycznych w wątrobie pochodzi z 1996 roku [42] i dotyczy przypadku pierwotnie rozpoznanego jako myofibroblastyczny guz zapalny. Bardzo szybko pojawiły się opisy kolejnych guzów [43,44] z informacją, że oba te nowotwory są bardzo podobne do siebie, oba zawierają nasilony naciek zapalny, a różnicowanie opiera się o coraz lepsze i precyzyjniejsze przeciwciała monoklonalne dla FDC CD 21 (C3d receptor), CD35 (C3b receptor), R4/23, Ki-M4 przy jednoczesnym braku lub bar-







**Rycina 4.** Barwienie z użyciem przeciwciała naty-IgG4 wykazuje w nacieku zapalnym liczne komórki plazmatyczne syntetyzujące tę immunoglobulinę. Pow. 200×. Przypadek dzięki uprzejmości prof. Yasuni Nakanuma z Kanazawa University (Japonia).

dzo małej ekspresji SMA. Ważnym elementem diagnostycznym wydaje się być powtarzalne wykrywanie ekspresji białek wirusa EBV w tym nowotworze [45], podczas gdy w IMT wydaje się nie występować. Guz z komórek dendrytycznych opisany jest w wątrobie i wykazuje ekspresję białek wirusa Epstein-Barr'a [42,43,46,47]. Ostatnio ukazała się praca wykazująca brak ekspresji białek wirusowych w guzach o dodatniej ekspresji ALK-1 [48] co jeszcze bardziej ukazuje heterogenność grupy omawianych nowotworów i konieczność bardzo dokładnej diagnostyki immunohistochemicznej gdy istnieje podejrzenie guza „myfibroblastycznego zapalnego”. W tej grupie mogą znaleźć się również bardzo rzadkie guzy wywodzące się z podścieliskowych komórek dendrytycznych (Fibroblastic Reticulum Cell tumor), których charakterystyka immunohistochemiczna jest dopiero wstępnie opracowana [49].

### IMT a patologia dróg żółciowych i trzustki

Współistnienie IMT z przewlekłym zapaleniem dróg żółciowych (10) wskazało na możliwość współistnienia również z zapaleniami dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych i trzustki [50–52]. Następnie wykazano, że u pacjentów z włókniejącym zapaleniem trzustki w surowicy stwierdza się wysokie miano IgG4 [53], czego konsekwencją było wykazanie komórek plazmatycznych syntetyzujących IgG4 w chorobach włóknieniowo-zapalnych wielu narządów, które zostały sklasyfikowane pod wspólną nazwą „hyper-IgG4 disease”, „IgG4-related autoimmune disease” [32,52,54]. Bardzo istotnym elementem było skojarzenie obecności w IMT oraz przewlekłych stanach zapalnych przebiegających z włóknieniem obec-

ności licznych komórek plazmatycznych syntetyzujących IgG4 [53–56]. Obecność komórek plazmatycznych IgG4 dodatnich wykazano również w guzach płuc [57] i wątrobie (Rycina 4).

Wydaje się bardzo prawdopodobnym, że IMT z obecnością licznych IgG4-dodatnich komórek plazmatycznych jest podtypem IMT związaną z procesami autoimmunologicznymi w trzustce i innych narządach dla których nową klasyfikację zaproponował Zen i wsp. [58].

IMT jest guzem występującym zarówno w wątrobie jak i trzustce, powodując dyskusje czy jest to równoległe występowanie, czy też jeden z nich jest przerzutem [59,60].

### Wnioski

Zwiększająca się aktywność chirurgiczna w stosunku do zmian guzowatych w wątrobie w połączeniu z nowoczesną diagnostyką patomorfologiczną może być przyczyną konfuzji. Czym więcej guzów będzie wyciętych i dokładniej zdiagnozowanych, tym większa będzie rozpiętość rozpoznań. Wynika to z faktu, że przez wiele lat diagnostyka „guza zapalnego” była stosunkowo prosta, polegająca na stwierdzeniu licznych komórek zapalnych w obrębie guza a nie charakterystyce komórek nowotworowych. Wraz z coraz powszechniejszym użyciem immunohistochemii charakterystyka komórek nowotworowych staje się coraz precyzyjniejsza i jednoznacznie wskazuje, że termin „guz zapalny” obejmuje wiele jednostek chorobowych bardzo różnych od siebie i o różnym przebiegu klinicznym. Co w takim razie powinno się ocenić w przypadku podejrzenia guza zapalnego? Odpowiedź nie jest prosta, ale możliwa do sformułowania:

1. Ocena kliniczna powinna dotyczyć m. inn. lokalizacji, współistniejących chorób dróg żółciowych i trzustki (ew. chorób w innych narządach przebiegających z włóknieniem), jeżeli możliwe oznaczenia IgG4 w osoczu krwi.
2. Do rozważenia jest podjęcie próby leczenia przeciwzapalnego przed ewentualnym zabiegiem operacyjnym (gdyby guz nie zareagował na leczenie).
3. Ocena patomorfologiczna powinna opierać się o charakterystykę immunohistochemiczną komórek guza z użyciem przeciwciał przeciw mięśniówce gładkiej (dowód na różnicowanie myofibroblastyczne), CD21, CD35 (dla guzów z komórek dendrytycznych) oraz białka ALK.

Mimo, że doniesień na temat guzów zapalnych myfibroblastycznych w wątrobie jest dalej publikowanych sporo [61–63], to zdecydowana większość z nich wszystkie guzy traktuje jako jednorodną grupę, dlatego tak trudno jest wyciągać z tych prac wnioski i ... dalej istnieje potrzeba kolejnych opracowań przybliżających nas do zrozumienia tej grupy schorzeń.

### Piśmiennictwo:

1. World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumor of soft tissue and bone. IARC Press Lyon, 2002: 91–93
2. Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger & Weiss's soft tissue tumors. Mosby Elsevier 2008: 284–89
3. World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumor of the digestive system. IARC Press Lyon, 2000: 194
4. Childress WG, Adie GC: Plasma cell tumors of the mediastinum and lung. J Thoracic Surg, 1950; 19: 794
5. Tang TT, Segura AD, Oechler HW i wsp: Inflammatory myofibrohistiocytic proliferation simulating sarcoma in children. Cancer, 1990; 65: 1626–34
6. Coffin CM, Dehner LP, Meis-Kindblom JM: Inflammatory myofibroblastic tumor, inflammatory fibrosarcoma, and related lesions: an historical review with differential diagnostic considerations. Semin Diagn Pathol, 1998; 15: 102–10
7. Coffin CM, Watterson J, Priest JR i wsp: Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinic pathologic and immuno-histochemical study of 84 cases. Am J Surg Pathol, 1995; 19: 859–72

8. Kovach SJ, Fischer AC, Katzman PJ i wsp: Inflammatory myofibroblastic tumors. *J Surg Oncol*, 2006; 94: 385–91
9. Pack GT, Baker HW: Total right hepatic lobectomy. Report of a case. *Ann Surg*, 1953; 138: 253–58
10. Nakanuma Y, Tsuneyama K, Masuda S, Tomioka T: Hepatic inflammatory pseudotumor associated with chronic cholangitis: report of three cases. *Human Pathol*, 1994; 25: 86–91
11. Lee SH, Fang YC, Luo JP i wsp: Inflammatory pseudotumour associated with chronic persistent *Eikenella corrodens* infection: a case report and brief review. *J Clin Pathol*, 2003; 56: 868–70
12. Papachristou GI, Wu T, Marsh W, Plevy SE: Inflammatory pseudotumor of the liver associated with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*, 2004; 38: 818–22
13. Lo OS, Poon RT, Lam CM, Fan ST: Inflammatory pseudotumor of the liver in association with a gastrointestinal stromal tumor: a case report. *World J Gastroenterol*, 2004; 15(10): 1841–43
14. Hoosain MM, Tapuria N, Standish RA i wsp: Inflammatory pseudotumour of the liver: the residuum of a biliary cystadenoma? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2007; 19: 333–36
15. Koide H, Sato K, Fukusato T i wsp: Spontaneous regression of hepatic inflammatory pseudotumor with primary biliary cirrhosis: case report and literature review. *World J Gastroenterol*, 2006; 12: 1645–48
16. Lopez-Tomassetti Fernandez EM, Luis HD, Malagon AM i wsp: Recurrence of inflammatory pseudotumor in the distal bile duct: lessons learned from a single case and reported cases. *World J Gastroenterol*, 2006; 12: 3938–43
17. Vassiliadis T, Vougiouklis N, Patsiaoura K i wsp: Inflammatory pseudotumor of the liver successfully treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a challenge diagnosis for one not so rare entity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2007; 19: 1016–2018. Yamaguchi J, Sakamoto Y, Sano T i wsp: Spontaneous regression of inflammatory pseudotumor of the liver: report of three cases. *Surg Today*, 2007; 37: 525–29
19. Sasahira N, Kawabe T, Nakamura A i wsp: Inflammatory pseudotumor of the liver and peripheral eosinophilia in autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2005; 11: 922–25
20. Sato M, Takasaka I, Okumura T i wsp: F-18 fluorodeoxyglucose accumulation in an inflammatory pseudotumor of the spleen. *Ann Nucl Med*, 2007; 21: 521–24
21. Kawamura E, Habu D, Tsushima H i wsp: A case of hepatic inflammatory pseudotumor identified by FDG-PET. *Ann Nucl Med*, 2006; 20: 321–23
22. Klatskin G: Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatic. *Am J Med*, 1965; 38: 241–56
23. Okuda K, Kubo Y, Okazaki N i wsp: Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma. A study of 57 autopsy-proven cases. *Cancer*, 1977; 39: 232–46
24. Nonomura A, Minato H, Shimizu K i wsp: Hepatic hilar inflammatory pseudotumor mimicking cholangiocarcinoma with cholangitis and phlebitis—a variant of primary sclerosing cholangitis? *Pathol Res Pract*, 1997; 193: 519–25
25. Uhlmann D, Wiedmann M, Schmidt F i wsp: Management and outcome in patients with Klatskin-mimicking lesions of the biliary tree. *J Gastrointest Surg*, 2006; 10: 1144–50
26. Gohy S, Hubert C, Deprez P i wsp: Benign biliary inflammatory pseudotumor mimicking a Klatskin tumor. *Hepatogastroenterology*, 2007; 54: 1348–52
27. Schnelldorfer T, Chavin KD, Lin A i wsp: Inflammatory myofibroblastic tumor of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2007; 14: 421–23
28. Akatsu T, Wakabayashi G, Tanimoto A i wsp: Inflammatory pseudotumor of the liver masquerading as hepatocellular carcinoma after a hepatitis B virus infection: Report of a case. *Surg Today*, 2006; 36: 1028–31
29. Kai K, Matsuyama S, Ohtsuka T i wsp: Multiple inflammatory pseudotumor of the liver, mimicking cholangiocarcinoma with tumor embolus in the hepatic vein: report of a case. *Surg Today*, 2007; 37: 530–33
30. Hosler GA, Steinberg DM, Sheth S i wsp: Inflammatory pseudotumor: a diagnostic dilemma in cytopathology. *Diagn Cytopathol*, 2004; 31: 267–70
31. Granados R, Aramburu JA, Rodríguez JM, Nieto MA: Cytopathology of a primary follicular dendritic cell sarcoma of the liver of the inflammatory pseudotumor-like type. *Diagn Cytopathol*, 2008; 36: 42–46
32. Neild GH, Rodríguez-Justo M, Wall C, Connolly JO: Hyper-IgG4 disease: report and characterization of a new disease. *BMC Med*, 2006; 6: 23–40
33. Lawrence B, Perez-Atayde A, Hibbard MK i wsp: TPM3-ALK and TPM4-ALK oncogenes in inflammatory myofibroblastic tumors. *Am J Pathol*, 2000; 157: 377–84
34. Chan JK, Cheuk W, Shimizu M: Anaplastic lymphoma kinase expression in inflammatory pseudotumors. *Am J Surg Pathol*, 2001; 25: 761–68
35. Cools J, Wlodarska I, Somers R i wsp: Identification of novel fusion partners of ALK, the anaplastic lymphoma kinase, in anaplastic large-cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor. *Genes Chromosomes Cancer*, 2002; 34: 354–62
36. Miettinen M: From morphological to molecular diagnosis of soft tissue tumors. *Adv Exp Med Biol*, 2006; 587: 99–113
37. Freeman A, Geddes N, Munson P i wsp: Anaplastic lymphoma kinase (ALK 1) staining and molecular analysis in inflammatory myofibroblastic tumours of the bladder: a preliminary clinicopathological study of nine cases and review of the literature. *Mod Pathol*, 2004; 17: 765–71
38. Tsuzuki T, Magi-Galluzzi C, Epstein JI: ALK-1 expression in inflammatory myofibroblastic tumor of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol*, 2004; 28: 1609–14
39. Sukov WR, Chevillie JC, Carlson AW i wsp: Utility of ALK-1 protein expression and ALK rearrangements in distinguishing inflammatory myofibroblastic tumor from malignant spindle cell lesions of the urinary bladder. *Mod Pathol*, 2007; 20: 592–603
40. Farris AB III, Mark EJ, Kradin RL: Pulmonary “inflammatory myofibroblastic” tumors: a critical examination of the diagnostic category based on quantitative immunohistochemical analysis. *Virchows Arch*, 2007; 450: 585–90
41. World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumor of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press Lyon, 2001: 286–288
42. Shek TWH, Ho FCS, Ng IOL i wsp: Follicular dendritic cell tumor of the liver. Evidence for an Epstein-Barr virus-related clonal proliferation of follicular dendritic cells. *Am J Surg Pathol*, 1996; 20: 313–24
43. Seves J, Brousset P, Voigt J-J i wsp: Inflammatory pseudotumor of the liver: evidence for follicular dendritic reticulum cell proliferation associated with clonal Epstein-Barr virus. *Am J Surg Pathol*, 1996; 20: 747–53
44. Perez-Ordóñez B, Erlanson RA, Rosai J: Follicular dendritic cell tumor, Report of 13 additional cases of a distinctive entity. *Am J Surg Pathol*, 1996; 20: 944–55
45. Cheuk W, Chan JK, Shek TW i wsp: Inflammatory pseudotumor-like follicular dendritic cell tumor: a distinctive low-grade malignant intra-abdominal neoplasm with consistent Epstein-Barr virus association. *Am J Surg Pathol*, 2001; 25: 721–31
46. Chen T-C, Kuo T-T, Ng K-F: Follicular dendritic cell tumor of the liver: a clinicopathologic and Epstein-Barr virus study of two cases. *Mod Pathol*, 2001; 14: 354–60
47. Bai LY, Kwang WK, Chiang IP, Chen PM: Follicular dendritic cell tumor of the liver associated with Epstein-Barr virus. *Jpn J Clin Oncol*, 2006; 36: 249–53
48. Yamamoto H, Kohashi K, Oda Y i wsp: Absence of human herpesvirus-8 and Epstein-Barr virus in inflammatory myofibroblastic tumor with anaplastic large cell lymphoma kinase fusion gene. *Pathol Int*, 2006; 56: 584–90
49. Andriko J-AW, Kaldjian EP, Tsokos M i wsp: Reticulum cell neoplasms of lymph nodes. A clinicopathological study of 11 cases with recognition of a new subtype derived from fibroblastic reticular cells. *Am J Surg Pathol*, 1998; 22: 1048–58
50. Walsh SV, Evangelista F, Khettry U: Inflammatory myofibroblastic tumor of the pancreatobiliary region: Morphologic and immunocytochemical study of three cases. *Am J Surg Pathol*, 1998; 22: 412–18
51. Martin Malagon A, Lopez-Tomassetti Fernandez E, Arteaga Gonzalez I i wsp: Inflammatory myofibroblastic tumor of the distal bile duct associated with lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. Case report and review of the literature. *Pancreatol*, 2006; 6: 145–54
52. Mizukami H, Yajima N, Wada R i wsp: Pancreatic malignant fibrous histiocytoma, inflammatory myofibroblastic tumor, and inflammatory pseudotumor related to autoimmune pancreatitis: characterization and differential diagnosis. *Virchows Arch*, 2006; 448: 552–60
53. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A i wsp: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*, 2001; 344: 732–38
54. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y i wsp: A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*, 2003; 38: 982–84



55. Zen Y, Harada K, Sasaki M i wsp: IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol*, 2004; 28: 1193–203
56. Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N i wsp: IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatology*, 2006; 6: 132–37
57. Zen Y, Kitagawa S, Minato H i wsp: IgG4-positive plasma cell in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Hum Pathol*, 2005; 36: 710–17
58. Zen Y, Fujii T, Sato Y i wsp: Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol*, 2007; 20: 884–94
59. Kanno A, Satoh K, Kimura K i wsp: Autoimmune pancreatitis with hepatic inflammatory pseudotumor. *Pancreas*, 2005; 31: 420–23
60. Uchida K, Satoi S, Miyoshi H i wsp: Inflammatory pseudotumors of the pancreas and liver with infiltration of IgG4-positive plasma cells. *Intern Med*, 2007; 46: 1409–12
61. Al-Lawati T, Granero LE, Berger F i wsp: Inflammatory pseudotumor of the liver - another case report. Is this the beginning of an established hepatic entity? *Med Sci Monit*, 2005; 11: CS60–63
62. Solomon GJ, Kinkhabwala MM, Akhtar M: Inflammatory myofibroblastic tumor of the liver. *Arch Pathol Lab Med*, 2006; 130: 1548–51
63. Tsou YK, Lin CJ, Liu NJ i wsp: Inflammatory pseudotumor of the liver: report of eight cases, including three unusual cases, and a literature review. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007; 22: 2143–47