

Kongenitalna malformacija dišnih putova

Congenital pulmonary airway malformation

Dorothea Keretić, Marko Bašković, Mirko Žganjer, Ivan Petračić, Ana Ettinger*

Sažetak

Kongenitalna malformacija dišnih putova (CPAM) rijetka je i izazovna bolest, još uvijek nepoznatih patogenetskih mehanizama i etiologije. Predstavlja hamartomatoznu displastičnu razvojnu malformaciju pluća koja najčešće zahvaća jedan plućni režanj, dok je rjeđe zahvaćeno više režnjeva ili je tvorba bilateralna. Ne postoji spolna predispozicija za ovu malformaciju. CPAM je podijeljena u pet tipova od kojih je tip II najčešće udružen s drugim komorbiditetima. Klinički tijek bolesti je varijabilan, te uključuje asimptomatsku prezentaciju sve do životno ugrožavajućih stanja, poput fetalnog hidropsa ili zatajenja respiracije u novorođenčeta. Poznato je da tvorba može regresirati u zadnjem tromjesečju trudnoće, no regresija je obično nepotpuna. Djeca s CPAM-om rađaju se obično kao normotermna novorođenčad, uredne porođajne težine. Sumnja na ovu malformaciju postavlja se antenatalnim ultrazvučnim pregledom u drugom tromjesečju trudnoće (anomaly scan), a potvrđuje se postnatalno kompjuteriziranom tomografijom. Konačna dijagnoza potvrđuje se postoperativno patohistološkom analizom. Liječenje obuhvaća prenatalne i postnatalne postupke koji ponajprije ovise o kliničkom statusu fetusa i majke, simptomatologiji novorođenčeta ili starijeg djeteta, te o procjeni rizika za maligne bolesti. Najvažnija indikacija za antenatalnu intervenciju je hidrops fetusa ili rizik za njegov razvoj. Postnatalno liječenje može biti ekspektativno ili kirurško (hitno ili elektivno). Za simptomatsku djecu mišljenja su usuglašena u smjeru rane operacije, no još uvijek ne postoji algoritam profilaktičkog liječenja djece koja su asimptomatska. U svakom slučaju, dugotrajni rizik za infekcije i maligne alteracije nadmašuje kratkotrajni rizik od operacije, te je preporučena operacija takvih promjena u prvim godinama života, no međutim, točna dob nije definirana. Komplikacije svih postupaka javljaju se u nezanemarivom postotku, a smrtni je ishod rijedak

Ključne riječi: kongenitalna malformacija dišnih putova, respiratorni distres, lobektomija, dječja kirurgija

Summary

Congenital pulmonary airway malformation (CPAM) is a rare and challenging disease of still unknown pathogenetic mechanisms and etiology. It is a dysplastic hamartoma-like developmental malformation of the lung that most often affects one pulmonary lobe, while it rarely affects several lobes or is bilateral. There is no sexual predisposition for this malformation. CPAM is divided into five types and type II is the one that is the most commonly associated with other comorbidities. The clinical course of the disease is variable and includes cases with asymptomatic presentation up to life-threatening conditions such as fetal hydrops or respiratory failure in newborns. It is known that the malformation may regress in the last trimester of pregnancy, but regression is usually incomplete. Children with CPAM are usually born as full-term neonates of normal birth weight. The suspicion of this malformation is formed by antenatal ultrasound examination in the second trimester of pregnancy (anomaly scan) and is confirmed postnatally by computed tomography. The final diagnosis is made postoperatively by pathohistological analysis. Treatment includes prenatal and postnatal procedures and primarily depends on the fetal and maternal clinical status, the symptomatology of the newborn or older child, and the risk assessment for malignant diseases. The most important indication for antenatal intervention is fetal hydrops or the risk for its development. Postnatal treatment can be expectative or surgical (emergency or elective). Opinions are consensual in the direction of early surgery for symptomatic children, but there's still no algorithm for the prophylactic treatment of asymptomatic children. Surely, in

* Opća bolnica Varaždin, Odjel za dječju kirurgiju (Dorothea Keretić, dr. med.); Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za dječju kirurgiju (Marko Bašković, dr. med.; prim. dr. sc. Mirko Žganjer, dr. med.; Ivan Petračić, dr. med.); Klinička bolnica Dubrava, Klinika za kirurgiju (Ana Ettinger, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / Correspondence address: Marko Bašković, dr. med., Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za dječju kirurgiju, Ulica Vjekoslava Klaića 16, 10 000 Zagreb. E-mail: baskovic.marko@gmail.com

Primljeno/Received 2021-05-05; Ispravljeno/Revised 2021-07-01; Prihvaćeno/Accepted 2021-07-09

asymptomatic cases the long-term risk for infections and malignant alterations outweighs the short-term surgery risk, and it is recommended to perform a surgery in the first years of life. However, the exact age is not yet defined. Complications of procedures occur in a significant percentage and lethal outcome is rare.

Key words: congenital pulmonary airway malformation, respiratory distress, lobectomy, pediatric surgery

Med Jad 2021;51(3):267-278

Uvod

Kongenitalna malformacija dišnih putova pluća (CPAM) predstavlja hamartomatoznu displastičnu razvojnu abnormalnost pluća. Prvi put opisana je 1859., a klasificirana 1949. godine.^{1,2} Sve do 2002. godine nazivala se kongenitalnom cističnom adenomatoznom malformacijom ili CCAM, no taj je naziv napušten s obzirom na to da određeni tipovi ove abnormalnosti nisu adenomatozni i ne sadrže ciste.^{3,4} Osnovne karakteristike malformacije su izravna povezanost s traheobronhalnim stablom te vaskularizacija putem pulmonalne cirkulacije. CPAM čini oko 25-30% svih kongenitalnih plućnih malformacija, a u oko 70% slučajeva radi se o već *in utero* dijagnosticiranoj tvorbi.⁵⁻⁷

CPAM je relativno rijetka malformacija za koju se smatralo da se pojavljuje s incidencijom od 1:25000 do 1:35000 živorođene djece.^{5,8} Danas međutim, mnogi autori sugeriraju da je njezina incidencija podcijenjena, te da hipotetski tisuće ljudi s ovom malformacijom žive čitav život bez komplikacija.⁹⁻¹¹ Navode dodatno potkrepljuju činjenice da se u oko 40% slučajeva CPAM-a radi o asimptomatskim mikrocističnim tipovima koji ranije nisu bili dijagnosticirani, te da se napretkom prenatalne dijagnostike CPAM sada otkriva puno češće.¹²⁻¹⁴ Neki radovi navode incidenciju u čak 1:5000 do 1:7200 živorođenih.^{9,15} CPAM se pojavljuje sporadično i podjednako zahvaća oba spola, osim u slučaju tipa III koji se nešto češće javlja u dječaka. Ne postoji etnička predispozicija za ovu bolest, a jednako zahvaća prijevremeno rođenu i normotermnu novorođenčad.^{1,7,16}

Etiologija i patogeneza

Etiologija ove malformacije nije u cijelosti razjašnjena. Patogenetski, radi se o abnormalnom grananju nezrelih bronhiola tijekom morfogeneze pluća, točnije dolazi do abnormalne proliferacije na razini terminalnih bronhiola i zastoja u razvoju alveola.^{6,17,18} Stoga je vrijeme nastanka malformacije smješteno u doba pseudoglandularne ili sakularne faze razvoja pluća, što je u korelaciji s patohistološkom podjelom CPAM-a.¹⁹ Kao mogući uzročni čimbenik naveden je i razvoj fokalne pulmonalne displazije tijekom 5. i 6. tjedna gestacije, te bi se tako moglo objasniti podrijetlo acinarne atrezije, odnosno tipa 0.²⁰

Također, ubrzana stanična proliferacija uz smanjenu razinu apoptoze mogla bi dovesti do razvoja CPAM-a kao benigne neoplazije. Ulogu može imati i poremećen odnos mezoderma i ektoderma tijekom morfogeneze, a postoje hipoteze da bi CPAM i bronhopulmonalna sekvestracija (BPS) mogle imati isto embrionalno podrijetlo.²¹⁻²³ Molekularna istraživanja resekiranih dijelova pluća s CPAM-om povezala su poremećenu ekspresiju TTF-1 s razvojem malformacije, a predložene su uloge defektnog gena HOXB5, FGF 7, 9 i 10, FABP-7, *Clara cell* markera 10, SOX2 transkripcijskog čimbenika, te izmijenjenog signaliziranja putem integrina.^{2,20,24} Bitno je naglasiti da nijedan uzrok nije dokazan, te da su potrebna daljnja istraživanja koja bi vodila do otkrivanja konačnog etiološkog i patogenetskog podrijetla CPAM-a.

Patohistologija

Makroskopski tvorba je najčešće (98%) unilaterala, a u 95% slučajeva ograničena je na jedan plućni režanj, no atipični oblici mogu obuhvaćati više lobusa ili čak cijelo plućno krilo ili se prezentirati bilateralno. Najrjeđe su zahvaćeni srednji plućni režnjevi, a najčešće donji lobusi. Izuzetno rijetko tvorba se može nalaziti ekstrapulmonalno (npr. suprarenalno).^{6,7,12,25}

Mikroskopski zidovi cista sadrže metaplastične mukozne stanice, matične mezenhimalne stanice, mišićna vlakna, te ektopično živčano tkivo pozitivno na NSE i glialni fibrilarni kiseli protein specifičan za astrocite. Glandularni dio sadrži nakupine mukoznih stanica, gotovo identične kakve se mogu vidjeti kod bronhioalveolarnog karcinoma i hiperplastičnih polipa kolona, zbog čega se smatra da bi parakrina disregulacija također mogla biti uzrokom CPAM-a. Glandularni dio tvorbe može maligno alterirati.²⁶

S obzirom na imunohistokemijske značajke, Morotti je 1999. podijelio CPAM na tip I (Stocker CPAM I, II i III) s bronhiolarnim epitelom te tip II (Stocker tip IV) s acino-alveolarnim epitelom.² Hrskavično tkivo vidi se kod tipova 0 i I.⁴

Klasifikacija

1977. godine *Stocker* je podijelio CCAM na 3 tipa prema mikroskopskim i makroskopskim značajkama, no ta podjela nije postala klinički relevantnom. 2002. godine predložio je novu, proširenu i patohistološki

baziranu podjelu CPAM-a na pet tipova, a s obzirom na stadij razvoja bronhalnog stabla u kojem je nastao arest dijeli se na:

- tip 0 ili acinarnu atreziju (oko 2%) koja je histološki bronhalnog ili trahealnog podrijetla,
- tip I (60-70%) koja je bronhalno - bronhiolarnog podrijetla,
- tip II (15-20%) bronhiolarnog podrijetla,
- tip III (5-10%) bronhiolarno-alveolarnog podrijetla, te
- tip IV (oko 10%) koja je distalnog acinarnog podrijetla (3,27).

Adzik je 1985. predložio još jednu klinički značajnu podjelu, temeljenu na prenatalnim ultrazvučnim kriterijima:

- mikrocistični tip s cistama promjera manjeg od 5 mm, te visokim rizikom za fetalni hidrops i lošom prognozom te
- makrocistični tip s cistama promjera većeg od 5 mm, obično bez razvoja hidropsa i s povoljnom prognozom.²

Klinička slika

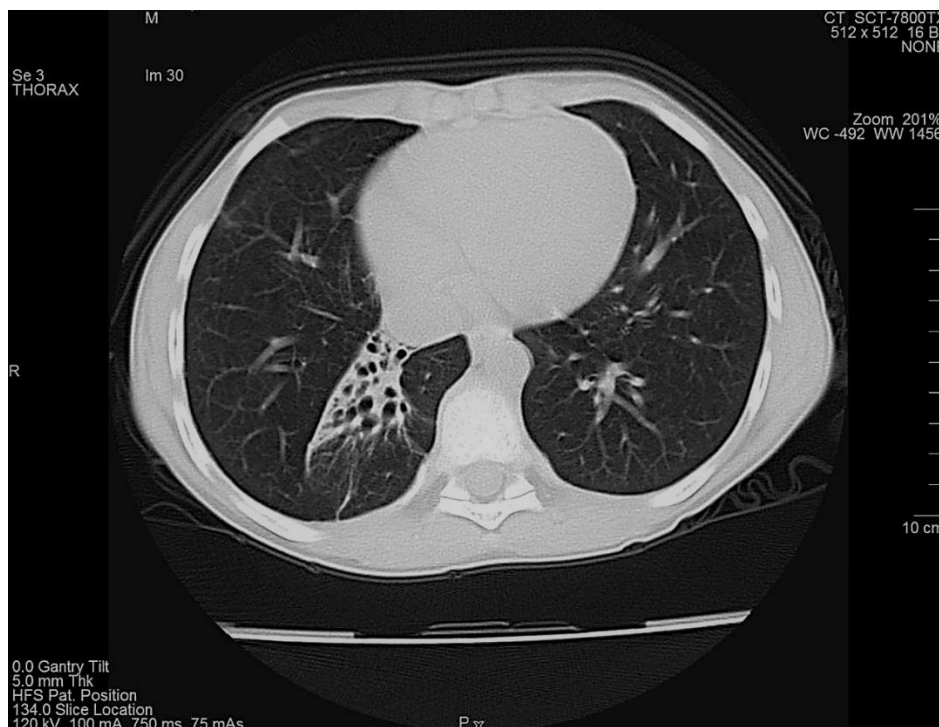
Klinički tijek ploda s CPAM-om uvelike je varijabilan. U svakom slučaju, porod fetusa s prenatalno detektiranim CPAM-om trebao bi biti preusmjeren u tercijarni centar s obzirom na to da oko 30% novorođenčadi s CPAM-om ima rizik od akutnog zatajenja respiracije prilikom poroda ili pokazuje znakove respiratornog distresa u neonatalnom razdoblju.^{28,29} Ostali se prezentiraju s učestalijim respiratornim infekcijama tijekom prvih godina života ili su asimptomatski (oko 75%).^{29,30}

Tvorba može pokazivati znakove intrauterine regresije, sve do životno ugrožavajućeg fetalnog hidropsa koji ponekad zahtijeva i terminaciju trudnoće koja je zapravo glavni uzrok mortaliteta kod ove malformacije.³¹ Terminacija trudnoće izbor je roditelja koji trebaju biti dobro informirani o svim mogućnostima i prognozama. Maternalni rizik ima prednost pred fetalnim rizikom, osobito u slučaju razvoja opstetričkih komplikacija poput preeklampsije.³² Ranije poimanje (40% smrtnosti *in utero*) vodilo je kliničare prema preporukama terminacije trudnoće, no noviji radovi konstatiraju povoljnu prognozu u 95% slučajeva fetusa bez hidropsa, te je prekid trudnoće preporučen u slučaju koegzistirajuće patologije ili ako se fetus prezentira anasarcom (7-33%), te znakovima leukomalacije mozga.^{2,6,33,34} Incidentalno, zabilježila se i regresija anasarke.³⁵ Prognoza ovisi također i o veličini lezije, medijastinalnom pomaku, hipoplaziji ostaloga dijela pluća, a najvažniji negativni progno-

stički čimbenik je hidrops fetusa.² Postoji samo nekoliko prikaza slučajeva gdje je fetus s hidropsom preživio bez fetalne intervencije.³⁶

CPAM se u 40% slučajeva povećava na prenatalnom UZV do 26. tjedna gestacije, kada nastupa plato rasta.² U 32.-34. tjednu moguća je intrauterina regresija tvorbe, ali je ona rijetka u potpunosti (6-11%).^{2,37} Parcijalna regresija vidi se u više od 50% CPAM-a.⁶ Adzick je opisao regresiju u 15% slučajeva, no kasnije je većina tvorbi bila detektibilna na postnatalnom CT-u.^{34,38} Ukupno je oko 60%-94% regrediranih tvorbi potvrđeno kasnije, postnatalnim CT-om.³⁹ Stoga je samo ponašanje CPAM-a *in utero* nepredvidivo i nedovoljno istraženo, te je moguće da je ono što se smatralo potpunom regresijom, zapravo bila lokalizirana bronhalna opstrukcija s retencijom tekućine.^{34,39} Danas se zna da potpuna regresija može nastupiti samo kod mikrocističnog tipa.² Nepotpuna *in utero* regresija može se kompletirati i postnatalno u prvim godinama života kod djece koja su u neonatalnoj dobi bila simptomatska. U djece s kasnijim razvojem simptoma, regresija nije zabilježena.^{22,40}

Djeca s CPAM-om rađaju se obično kao normo-termna novorođenčad uredne porođajne težine.¹⁶ Tip 0, prvi put opisan 1986., nespojiv je sa životom i prezentira se obično s izuzetno hipoplastičnim cijelim plućima.⁴¹ Veće ciste povezane su sa slabijom prognozom jer češće dovode do medijastinalnog pomaka, depresije dijafragme i pritiska na okolne organe, te posljedično, polihidramniona, hipoplazije ostatnog pluća, hidropsa ili mrtvorodenog djeteta.^{1,7} Kao što je ranije navedeno, novorođenče može pokazivati određene stupnjeve respiratornog distresa sve do zatajenja respiracije ili biti asimptomatsko. U ranoj postnatalnoj dobi postoji mogućnost razvoja pneumotoraksa koji može vitalno ugroziti novorođenče. U kasnijoj dobi djeca se obično prezentiraju s učestalim respiratornim infekcijama, te pojačanom reaktivnom aktivnošću pluća (Slika 1), a moguća je maligna alteracija tvorbe prema bronhioalveolarnom karcinomu, pleuropulmonalnom blastomu (PPB) i drugim rjeđim malignitetima. Isto tako, postoji mogućnost razvoja opasnog pneumotoraksa i hematotoraksa. CPAM može biti dijagnosticiran u adolescentnoj i adultnoj dobi (zabilježeno do 21. godine života), te tada dominira tip I. Ukoliko postoji konkomitantna kongenitalna srčana malformacija, veća je vjerojatnost ranijeg nastupa simptoma i ranije dijagnoze.²² Asocirane anomalije najčešće su kod tipa II, te su prikazane u Tablici 1.^{6,22,42-45}



Slika 1. CT desetogodišnjeg dječaka s kongenitalnom malformacijom dišnih putova (tip II lezija u području posterolateralnog segmenta desnog donjeg plućnog režnja) (vlastiti izvor)

Picture 1 CT of a 10-year-old boy with congenital pulmonary airway malformation (type II lesion in the area of the posterolateral segment of the right lower lung lobe) (original data)

Tablica 1. Koegzistirajući komorbiditeti prema tjelesnim sustavima

Table 1 Coexisting comorbidities according to body systems

Tjelesni sustav <i>Body system</i>	Komorbiditeti <i>Comorbidities</i>
Kardiovaskularni <i>Cardiovascular</i>	ASD, VSD, TOF, PDA
Respiratorni <i>Respiratory</i>	bronhopulmonalna sekvestracija (hibridna lezija) <i>bronchopulmonary sequestration (hybrid lesion)</i>
Bubrežni <i>Renal</i>	agenezija bubrega, disgenezija bubrega, kongenitalni nefrotski sindrom (difuzna mezangijalna skleroza) <i>renal agenesis, renal dysgenesis, congenital nephrotic syndrome (diffuse mesangial sclerosis)</i>
Gastrointestinalni <i>Gastrointestinal</i>	traheozofagealna fistula, jejunalna atrezija, kongenitalna dijafragmalna hernija, duodenalna atrezija, imperforirani anus, omfalokela <i>tracheoesophageal fistula, jejunal atresia, congenital diaphragmatic hernia, duodenal atresia, imperforated anus, omphalocele</i>
Centralni i periferni živčani sustav <i>Central and peripheral nerve system</i>	agenezija corpus callosum-a, hidrocefalus, siringomijelija <i>agenesis of the corpus callosum, hydrocephalus, syringomyelia</i>
Koštano-zglobni sustav, facijalne malformacije <i>Bone and joint system, facial malformation</i>	rascjep usne i nepca, skolioza, pectus excavatum <i>cleft lip and palate, scoliosis, pectus excavatum</i>

Maligne bolesti <i>Malignant diseases</i>	bronhioalveolarni karcinom (tip I), <i>bronchioalveolar carcinoma (type I)</i> pleuropulmonalni blastom (tip IV), <i>pleuropulmonary blastoma (type 4)</i> mukoepidermoidni karcinom (tip I) <i>mucoepidermoidine carcinoma (type I)</i>
Reproduktivni sustav <i>Reproductive system</i>	različite anomalije <i>various anomalies</i>
Genetske bolesti i sindromi <i>Genetic diseases and syndromes</i>	Pierre Robinov sindrom, trisomija 21, trisomija 18 <i>Pierre Robin Syndroma, trisomy 21, trisomy 18</i>

Dijagnostika

Ključna dijagnostička metoda za otkrivanje CPAM-a je prenatalni ultrazvuk (UZV), a kada se postavi sumnja na tu malformaciju, potrebno je učiniti amniocentezu i kariotipizaciju, te izmjeriti razine majčinog alfa-feto proteina. Kariotip je gotovo uvijek normalan, osim u slučajevima kada je CPAM vezan uz komorbiditete poput trisomije 18 ili 21.⁶ Jedina sigurna dijagnostička patohistološka metoda je analiza reseciranoga tkiva.³⁴

Kao zlatnim standardom, dijagnoza suspektog CPAM-a prenatalnim UZV-om u drugom tromjesečju trudnoće, moguća je već u 16.-17. gestacijskom tjednu, te se tvorba najčešće uoči tijekom *anomaly scan*-a između 18.-22. tjedna gestacije.⁶ CPAM se vidi kao izolirana cistična ili hiperehogena, solidna torakalna masa, a procjenjuju se veličina i lokalizacija tvorbe, postojanje pomaka medijastinuma, znakovi koegzistirajuće druge pulmonalne lezije poput bronhopulmonalne sekvestracije (BPS) u slučaju hibridnoga tipa lezije, veličina i broj cista, odnos s traheo-bronhalnim stablom, te prisustvo ili odsustvo anomalne sistemne arterije pomoću *Color dopplera* koja ovu tvorbu razlikuje od BPS-a. Kod tipa 0 obično se vide vrlo male ciste koje proizlaze iz traheje ili bronha. U tipu I vidi se jedna ili više cista promjera od 2-10 cm, s jednom dominantnom cistom, te često sekvele medijastinalnog pomaka, dok su kod tipa II te ciste manje i multiple, promjera 0,5-2 cm, uz 60% vjerojatnosti postojanja drugih anomalija fetusa.⁷ U slučaju da nema konkomitantnih anomalija, tip II, ako je manji i lokaliziran, vrlo se lako može previdjeti.²⁰ Tip III se prezentira kao hiperehogena tvorba zbog izuzetno malih i nedetektabilnih cista, a kod tipa IV ponovno nalazimo velike i najčešće unilokularne ciste do 10 cm promjera, koje se UZV-om ne mogu razlučiti od cisti kod tipa I.⁷

Nakon detekcije tvorbe pluća, te postavljene visoke sumnje na CPAM, UZV-om je potrebno procijeniti rizik od fetalnog hidropsa, koji je, kako je ranije spomenuto, najvažniji prognostički čimbenik za fetus.

Tri UZV mjere visoko su specifične: CPAM *mass to thorax ratio* (MTR) kojemu je granica 0,56, cistična predominacija i dijafragmatska inverzija.² Isto tako, CPAM *volume ratio* (CVR) je vrlo bitan prognostički pokazatelj za razvoj hidropsa. Ovdje se volumen tvorbe korigira za gestacijsku dob prema cirkumferenciji glave, te ukoliko on prelazi preko 1.6, rizik za *hydrops fetalis* je 15-75%.⁴⁶ Veličina tvorbe u najvećem promjeru veća od 5,2 cm, korelira s lošijom prognozom fetusa.⁴⁷ Daljnji značajni i životno ugrožavajući rizični čimbenici za fetus su naglašena destrukcija i hipoplazija preostalog pluća.⁶

Bitno je naglasiti da CPAM, BPS, bronhalna atrezija i lobarna superinflacija imaju neke preklapajuće ultrazvučne karakteristike.³⁴ U slučaju dokaza sistemne nutritivne arterije, CD tehnikom ne može se sa sigurnošću isključiti mogućnost postojanja CPAM-a, uz BPS, niti sam nedostatak takve irigacije ne isključuje apsolutno bronhopulmonalnu sekvestraciju.^{34,38,48} S druge strane, tip IV često se pogrešno interpretira, odnosno u podlozi je zapravo lobarni emfizem ili pleuropulmonalni blastom.^{43,49} Iz tih razloga za prenatalno razdoblje, u slučaju postojanja malformacije pluća, preporučeno je naziv kongenitalna plućna lezija ili malformacija, te da se malformacija klasificira po Adzicku na makrocističnu, mikrocističnu ili miješanu tvorbu.^{32,50}

U slučaju nejasnog nalaza na UZV u smislu dokazivanja kongenitalne plućne malformacije, potrebno je učiniti fetalnu magnetnu rezonanciju (MR).^{38,51} MR će bolje identificirati pridružene anomalije, te biti opcija kod oligohidramniona ili fetalnog položaja koji na ponavljanim ultrazvučnim pregledima ne dopušta dobru vizualizaciju. Na MR-u se ciste vide kao hipodenzne na T1W1, a kao hiperdenzne na T2W1 sekvencama.⁷

Postnatalni rendgen (RTG) je insuficijentan u procjeni CPAM-a koji će se vidjeti kao sjena mekoga tkiva s moguće prisutnim razinama tekućine, radi usporenog klirensa tekućine unutar tvorbe.⁷ Kada se tvorba prenatalno nije pratila, a postnatalno imamo dijete s aktivnom infekcijom i s cističnom ren-

dgenskom tvorbom pluća, prvotno možemo sumnjati na pneumatocele koja će na ponavljanim RTG snimkama brzo regresirati.²²

Postnatalno, kompjuterizirana tomografija (CT) zlatni je standard za ove malformacije, s obzirom da je MR insuficijentan u procjeni i prikazu intraparenhimskih plućnih lezija.⁵² Skenovi CT-a vrlo su bitni za preoperativno planiranje. U nalazu CT-a (ili eventualno MR-a), CPAM se najčešće vidi kao multicistična tvorba ispunjena zrakom s tankim septama, te se tipovi I, II i III mogu sa sigurnošću razlučiti (Slika 1).^{29,53} Ukoliko se radi o naizgled potpunoj antenatalnoj regresiji CPAM-a, apsolutno je potrebno učiniti postnatalni CT s obzirom da većina tih malformacija nije potpuno regresibilna.¹⁶

Diferencijalno dijagnostički, kada dijete ima cističnu tvorbu toraksa, u obzir dolaze: bronhogena cista, BPS, kongenitalna dijafragmatska hernija, kongenitalna cistična bronhiektazija (Williams Cambell sindrom), medijastinalne mase, poput cističnog higroma ili teratoma, cista prednjega crijeva, kongenitalno mala pluća, ageneza pluća, kongenitalni lobarni emfizem, te vaskularne anomalije toga područja.^{34,54} Vrlo je bitno razlikovanje od dijafragmatske hernije koja je karakterizirana “echo-free” želucem i crijevom, te peristaltikom. Također, može se vidjeti lijevo položen žučni mjehur, ovisno o strani hernijacije. Od kongenitalnog lobarnog emfizema CPAM ćemo razlikovati radi uniformne ehogenosti emfizema, cistični higrom obično ima vezu s vratom, a teratom je izražen vaskulariziran, heterogen, te pokazuje distalnu akustičnu muklinu.⁷

Liječenje

Kirurško liječenje CPAM vrlo je složeno te uključuje zahvate u domeni fetalne, neonatalne, te dječje kirurgije. Još uvijek se nisu definirali jasni ciljevi i smjernice za liječenje asimptomatske djece, dok za simptomatske slučajeve postoji konsenzus.

Antenatalno

Antenatalno liječenje može biti ekspektativno ili aktivno, a odabir intervencije ovisi o maternalnim i fetalnim rizicima. Najvažnija indikacija za intervenciju je svakako hidrops fetusa, a ukupna uspješnost svih antenatalnih intervencija za CPAM bez hidropsa je 87%, dok je kod fetusa s hidropsom 69%.⁵⁵ U svakom slučaju maternalni rizik može biti povodom za inducirani abortus. Fetalni rizik procjenjuje se prema riziku od nastanka hidropsa ili već postojećeg hidropsa, te prema prisustvu i težini asociiranih anomalija. Na izbor antenatalne intervencije utječu

položaj i gestacijska dob fetusa, položaj placente, prisustvo ili odsustvo makrocista, te *high flow* vaskularne komponente i, naravno, ekspertiza pojedinca i institucije u pojedinim intervencijama.³⁴

Prije svake prenatalne intervencije potrebno je učiniti fetalnu ehokardiografiju, te procijeniti postojanje i stupanj zatajenja srca. Ukoliko fetus ne pokazuje znakove zatajenja srca najčešći terapijski postupci su maternalna kortikosteroidna terapija ili fetalna torakocenteza, dok je kod zatajenja srca opcija fetalna lobektomija.⁴⁸ Kirurške fetalne intervencije ne bi se trebale raditi prije 28-og tjedna gestacije, osim ako fetus ima zatajenje srca, a majka istovremeno nema simptome preeklampsije.¹²

Druge terapijske antenatalne mogućnosti su indukcija prijevremenoga poroda, postavljanje torakoamnionskog shunta (TA), *ex utero intrapartum treatment* (EXIT) s resekcijom u toku poroda ili postavljanjem djeteta na ECMO uređaj (*extracorporeal membrane oxygenation*), embolizacija nutritivne arterije, laser ili radiofrekventni (RF) tretman, te skleroterapija etanolamidom ili etoksi-sklerolom.^{16,50,56} Laser ablacija pokazala se vrlo učinkovitom u slučaju BPS, kada se terapija usmjeri prema nutritivnoj arteriji, no insuficijentna je u slučajevima intraparenhimskih lezija, kao što je CPAM.⁵⁷ Laser terapija, embolizacija i skleroterapija kod CPAM-a, nedovoljno su istraženi, te se ne preporučuju kao rutinski postupci.³² Prijevremeni porod carskim rezom može se indicirati nakon 32. tjedna gestacije ukoliko su pluća dovoljno maturirala, no zapravo je taj postupak preporučen na temelju lošeg ishoda fetusa s razvijenim hidropsom.³⁴

Maternalna aplikacija betametazona intramuskularno primjenjuje se u svrhu maturacije fetalnih pluća. Kortikosteroidi smanjuju produkciju tekućine u plućima i poboljšavaju reapsorpciju tekućine iz malformacije, odnosno oponašaju procese koji se u trećem trimestru prirodno pojavljuju.⁵⁸ Studije pokazuju bolje preživljenje fetusa i smanjenje CVR-a nakon aplikacije,⁵⁹ a većina se autora slaže s tim da betametazon ima svoju glavnu primjenu u slučaju mikrocističnih tvorbi te je u nekim centrima zamijenio potrebu za invazivnim postupcima poput fetalne lobektomije.⁶⁰ S druge strane, za efikasnost kod makrocističnih lezija nema dokaza.⁶¹

Torakocenteza je našla svoje mjesto u fetusa koji su vitalno ugroženi te je opravdana kao efikasna metoda u slučaju sekundarnih izljeva ili punkcije cista i može se ponavljati.⁶² Neke studije sugeriraju uspješnost torakocenteze i u fetusa koji su rizični, a još nisu razvili hidrops.^{39,63}

Za opuštanje medijastinalne kompresije opcija može biti postavljanje torakoamnionskog shunta. Radi

se o visoko invazivnoj proceduri koja se radi vrlo rijetko i indicirana je u fetusa koji se kompliciraju izrazitim polihidramnionom i hidropsom.^{63,64} Komplikacije koje možemo očekivati kod ove procedure su prijevremeno puknuće ovojnice ploda i prijevremeni porod (oko 15% slučajeva), krvarenje, infekcija, migracija *shunta*, opstrukcija *shunta* i posljedično ponavljanje postupka, te traumatska ozljeda fetusa, uključujući krvarenje iz interkostalnih arterija.^{65,66} Preživljenje fetusa po TA-*shuntu* je oko 50%, ako ne postoje drugi uzroci hidropsa, dok ukupno preživljenje fetusa sa ili bez hidropsa može doseći oko 75%.^{66,67} Moguća postnatalna komplikacija nakon postavljanja TA-*shunta*, nastanak je tenzijskog pneumotoraksa koji može nastati zbog kanalnog prostora oko *shunta* ili sami *shunt* antenatalno dovede do stvaranja bronhopleuralne fistule.⁶⁸

Fetalna lobektomija izvodi se u slučaju fetusa od 28. do 32. tjedna gestacije s hidropsom, kod placentalne megalije ili kod nastupa simptoma preeklampsije kod majke. Zahvat se izvodi u fetalnim centrima, te je moguća na placentarnoj cirkulaciji ili na ECMO-u (EXIT *to resection* ili EXIT *to ECMO*).^{34,54,68} Ova je procedura uspješna u slučajevima mikrocističnog tipa, dok kod makrocističnog tipa i dalje postoji visok fetalni mortalitet.^{6,38} Postoperativne komplikacije fetalne lobektomije su vrlo važne: prijevremeni porod, prijevremeno puknuće membrana, postnatalni pneumotoraks, pleuralne efuzije, tromboza portalne vene ili plućno krvarenje, koje mogu zahtijevati sekundarnu operativnu intervenciju.⁵⁷

Postnatalno

Postnatalna kirurgija CPAM-a ugrubo je podijeljena na hitnu i elektivnu kirurgiju. Svako ugroženo novorođenče stabilizira se, te se potom učini potreban operativni zahvat (*life-saving surgery*). U slučaju novorođenčeta koje nije vitalno ugroženo, a pokazuje simptome, stavovi o operativnom liječenju su uniformni, no u slučaju asimptomatskog novorođenčeta postoje oprečna mišljenja.

Kod simptomatske novorođenčadi apsolutno je potrebno učiniti RTG, te rani CT torakalnih organa. Nakon radiološke potvrde planira se rani operativni zahvat, imajući na umu da neonatalna pluća imaju slab komplajens pluća i povećanu postoperativnu potrebu za mehaničkom ventilacijom, te veći rizik od ostalih postoperativnih komplikacija.^{50,69,70}

Kod asimptomatske novorođenčadi s anamnezom CPAM-a, CT se može raditi s navršениh 4 – 6 tjedana, dok je po rođenju za procjenu dovoljan RTG pluća. Smjernice za profilaktičku kirurgiju cističnih malformacija u asimptomatske djece su insuficijentne, no

dugotrajni rizik za infekcije i maligne alteracije nadmašuju kratkotrajni rizik od operacije.³⁴ Stoga je preporučena operacija takvih promjena u prvim godinama života. Međutim, točna dob nije definirana. Neki se autori zalažu za operaciju u prvoj godini života,^{71,72} neki za zahvat unutar dvije godine,^{30,69} dok su drugi predložili vremensko razdoblje do 3. godine zbog mogućnosti regresije tvorbe do završetka maturacije pluća.²² *Follow-up* CT se u asimptomatskih pacijenata tretiranih konzervativno može raditi svakih 3-6 mjeseci, te se zahvat obavi u slučaju progresije tvorbe ili nastupa simptoma (npr. pneumonije).⁷³

Ukoliko se resekcija pluća izvede u ranijoj dobi, više je prostora za kompenzatorni rast zdravog preostalog dijela pluća. Međutim, noviji radovi ukazuju na komparativno podjednaku funkciju pluća u djece koja su imala rani zahvat i onih koji su operirani u kasnijoj dobi.⁷⁴ Operacija je također brža i tehnički manje zahtjevnja u manje djece. Prema istraživanju *Gulack et al.*, oko 5% operirane djece (najviše u dobi od 0 do 15 mjeseci) biti će ovisno o kisiku, a oko 4% o mehaničkoj ventilaciji u vrijeme zahvata, što nije razlog odgađanja zahvata. Ukoliko se radi o hitnom zahvatu, oko 12,5% manje djece trebati će transfuzijsko liječenje, a više od 60% njih postoperativno će završiti na mehaničkoj ventilaciji.⁷⁵ S druge strane, kod veće djece potreba za postoperativnom ventilacijom je manja radi zrelosti pluća.^{15,68,70,76} Bitno je istaknuti da ipak u slučaju simptoma ili infekcije u doba zahvata, funkcija pluća u budućnosti može biti smanjena.⁷⁷

Kod djece s CPAM-om koja nisu operirana u neonatalnoj dobi, rizik za infekciju u prvoj godini života je 10-30%, a prvi simptomi kod primarno asimptomatske djece pojave se do 7. mjeseca života.⁷⁸⁻⁸¹ Meta-analizom je utvrđeno da je od 41,7% djece koja su svo vrijeme bila asimptomatska, a koja su podvrgnuta elektivnom zahvatu, 10% njih razvilo postoperativne komplikacije. 58,3% djece iz te analize bilo je opservirano u razdoblju od 1 mjeseca do 7. godine te je oko 65% njih ipak razvilo simptome i bilo operirano kao simptomatski bolesnici s više od 30% postoperativnih komplikacija.⁷⁶ Iz druge literature također je evidentno da je više komplikacija postoperativno nastalo kod već simptomatske djece.^{80,82,83} Ono što je oprečno jest da se u nekim publikacijama navodi nastanak simptoma u oko 3% primarno asimptomatske djece, no ta su djeca bila praćena manje od godine dana,⁸⁰ dok je u metaanalizi pojavnost simptoma nastupila često i iza prve godine života.⁷⁶

Iz navedenoga vidimo ono što je poznato svim kirurzima – neovisno o dobi, operacija asimptomatskog bolesnika općenito ima bolje rezultate i manje komplikacija.

Postoperativni morbiditet je veći ako se radi o dojenčadi mlađoj od 3 mjeseca i tjelesne težine manje od 5 kg, dok djeca koja teže više od 5 kg imaju manje komplikacija. Međutim, djeca koja su operirana kasnije i s više od 10 kg, često su u doba operacije bila zaostala u rastu prema percentilnim krivuljama, te pokazivala kognitivne poteškoće. Također, kod dojenčadi starije od 9 mjeseci operacija je zahtjevnija, te stoga neki autori preporučaju zahvat između 3. i 9. mjeseca, uz težinu dojenčeta veću od 5 kg.⁷⁵

U prilog ranoj operaciji dolazi i mogućnost nastanka konkomitantnog bronhoalveolarnog karcinoma, te negativan utjecaj serijskih zračenja CT-om ili RTG-om kod opservacije takvih bolesnika.^{84,85} Kod CPAM I, dokazano, kasnije u životu nastaje tipični bronhoalveolarni karcinom pluća, te se povezuje s postojanjem kronične upale.^{86,87}

Operativni zahvat također je potreban, jer se tip IV CPAM-a može zamijeniti s pleuropulmonalnim blastomom, te uvijek postoji mogućnost razvoja pneumotoraksa i uvećanje ciste koji bi akutno mogli ugroziti dijete.^{88,89} U literaturi postoje prikazi slučajeva gdje je dijete nakon lobektomije u neonatalnom razdoblju, u kasnijoj dobi razvilo pleuropulmonalni blastom, no s obzirom na kratko razdoblje između operacije i pojave maligne bolesti, vrlo je vjerojatno da je tumor postojao u doba resekcije, te da se radilo više o primarnom nego o alteriranom tumoru; štoviše PPB može biti sinkron, metakron i bilateralan.⁸⁸⁻⁹⁰

Za djecu kod koje simptomi nastupe u kasnijoj dobi (iza 3. godine), adekvatno je učiniti operaciju što ranije, jer je mogućnost regresije kod njih mala, a postoji rizik za razvoj malignih bolesti.²² Ako se ne odluči za operaciju, obavezan je *follow-up* u odraslu dob.¹⁶

Postnatalno, kod asimptomatske novorođenčadi, operacija izbora je elektivna lobektomija ili “*parenchym-saving*” operacija u slučaju bilobarne ili bilateralne prezentacije. Najnovija istraživanja fokusirana su na učinkovitost ne-anatomskih resekcija pluća, shodno činjenici da fragmenti preostalog plućnog tkiva imaju visoku sposobnost ekspanzije i funkcijskog oporavka do 9. godine života.¹²

Ekscizija ciste nije se pokazala dobrim kirurškim odabirom, jer ostatno tkivo može dovesti do rekurencija, infekcija i posljedično do razvoja bronhogenih cista, što zahtijeva kasniju lobektomiju.^{22,44,91} Poštedna kirurgija u vidu segmentektomije imala je 15% rezidua.⁸⁰

Pulmonalna lobektomija kod CPAM-a može se izvesti torakoskopski ili otvoreno torakotomijom, te su u svijetu obje tehnike podjednako zastupljene. Nakon lobektomije oko 10% djece treba mehaničku

ventilaciju. Mortalitet kod ovih zahvata je vrlo nizak (oko 0,5%).⁷⁵

Torakoskopija je u većini većih centara metoda izbora s obzirom na to da bolje vizualizira zdravo od patološko promijenjenog tkiva, no sami izbor metode ovisi o dobi i težini djeteta, te preferenciji operatera s obzirom na to da torakoskopija kod malog djeteta može trajati dulje od torakotomije, što povećava acidozu i smanjuje perfuziju mozga u vrlo vulnerabilnoj dobi. Isto tako, ukoliko je dijete ranije imalo višestruke respiratorne infekcije, povećava se mogućnost konverzije u torakotomiju radi nemogućnosti prikaza struktura.^{92,93} Neki, pak, autori prednost daju minimalno invazivnim tehnikama; potreba za konverzijom je sporadična.⁴³

Poštedna kirurgija parenhima rezervirana je za slučajeve bilateralne i višelobarne zahvaćenosti jer su pneumektomija i bilobektomija potencijalno devastirajuće za bolesnika. Isto tako, može se raditi samo kod dokazanog CPAM-a. Neki su autori naveli dobre rezultate, no s kratkotrajnim *follow-up-om* i s verificiranom reziduom, kod jednog bolesnika na kontrolnom CT-u.⁵⁴ Ukoliko se radi torakoskopski, postotak konverzije je do 70%.⁹⁴ U nekim slučajevima može se kombinirati lobektomija s ne-anatomskom parcijalnom resekcijom dijela priležećeg lobusa s CPAM-om.⁴³ Kod opsežne zahvaćenosti pluća uvijek je potrebna barem parcijalna resekcija da se isključi PPB.⁸⁸

Trajanje lobektomije u iskusnim centrima je oko 3 sata i nešto je dulje kod torakotomije.⁴⁴ Nakon lobektomije postavi se torakalni dren *in situ* koji se uklanja treći postoperativni dan ukoliko nema komplikacija. Duljina boravka u bolnici bolesnika bez postoperativnih komplikacija je 70 sati, a s komplikacijama oko 100 sati.⁴³

Općenito se komplikacije pojavljuju u oko 6-23% slučajeva i najčešće se radi o prolongiranom *air leak-u*.^{39,80,94} Teže komplikacije su: tenzijski pneumotoraks, neprepoznata CDH, agresivna fibromatoza na mjestu torakoskopskog porta, te odgođeni hematotoraks zbog ispadanja klipse ili hemostatskog šava. Manje komplikacije su: *air leak* dulji od 48 sati, pleuralna efuzija, pneumotoraks, postoperativni febrilitet dulji od 48 h, bakterijemija, empijem, te postoperativna pneumonija.⁴³ Smrt je vrlo rijetko posljedica zahvata, te o tome treba otvoreno razgovarati s roditeljima.

Zaključak

CPAM predstavlja izazov za svakog dječjeg kirurga. Antenatalno zbrinjavanje fetusa s kongenitalnom cističnom lezijom pluća u domeni je fetalne kirurgije, te je usko vezano uz ginekološko-

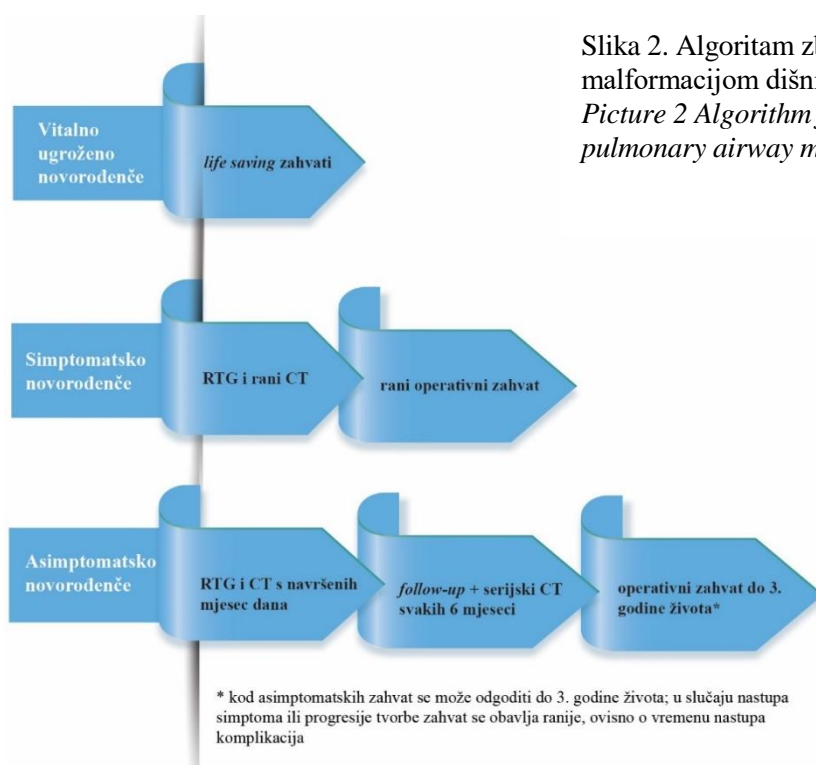
opstetričku procjenu ploda i maternalnih rizika. Stoga je vrlo bitno oformiti tim koji će u suglasnosti s majkom donijeti odluku o intervenciji ili eventualnom prekidu trudnoće.

Kod neonatusa s respiratornim distresom, koje antenatalno nije imalo sumnju na cističnu plućnu leziju, prvotno je potrebno isključiti druge i češće uzroke distresa: tranzitornu tahipneju, respiratorni distres sindrom, kongenitalnu pneumoniju, te kongenitalnu srčanu malformaciju. Ukoliko postoji anamneza cistične lezije pluća, a bez prenatalne potrebe za intervencijom, potrebna je konzultacija i prisustvo dječjeg kirurga kod poroda. U slučaju vitalne ugroze neonatusa, pristupa se hitnom operativnom zahvatu kojim se bolesnik stabilizira, a može uključivati postupke torakalne drenaže, spajanje na ECMO uređaj, te lobektomiju. Rijetko se već intrapartalno pristupa EXIT proceduri s neposrednom resekcijom ili spajanjem na ECMO. Kod simptomatskog, vitalno neugroženog novorođenčeta apsolutno je indicirano potvrditi dijagnozu ranim CT-om, te planirati rani operativni zahvat.

Mišljenja su podijeljena za slučajeve asimptomatske novorođenčadi. Mnogi autori sugeriraju dobiti elektivnih zahvata prije navršene prve godine života, dok su neki skloni ekspektativnom pristupu uz činjenicu da dječja pluća sazrijevaju do treće godine života, te se ne može potpuno zanemariti mogućnost regresije tvorbe do te dobi. Još uvijek ne postoje veće studije koje bi ova dva glavna oprečna stava usmjerila k jednom.

Stava smo da je elektivni zahvat potrebno planirati oko treće godine života, čime bi se smanjila mogućnost postoperativnih komplikacija, u prvom redu potreba nezrelih pluća za mehaničkom ventilacijom, te rizik za malignu alteraciju. U ranoj novorođenačkoj dobi nije nužno učiniti CT ukoliko je dijete asimptomatsko, a time ćemo smanjiti i anesteziološki rizik neonatusa. Inicijalni CT može se učiniti s navršениh mjesec dana, te potom dijete pratiti serijskim *follow-up* CT-om svakih šest mjeseci, do dobi oko treće godine kada se pristupi operativnom liječenju. U slučaju razvoja simptoma (u prvom redu respiratornih infekcija koje dodatno oštećuju parenhim pluća, te otežavaju kasniji operativni pristup, zatim u slučaju progresije tvorbe i nastanka sekundarnih promjena, poput efuzija) zahvat bi se trebao obaviti ranije, odnosno čim takve promjene ili simptomi nastupe. Ako bi dojenče razvilo simptome u prvim mjesecima života, pristupili bi operaciji, ukoliko je moguće, kada bi dijete navršilo tri mjeseca, te težilo više od 5 kg (Slika 2).

CPAM je dijagnoza koju treba operativno liječiti, a nikako ne pratiti do u odraslu dob. Vrijeme zahvata ovisi o vremenu razvoja simptoma, te stoga dijete može biti podvrgnuto operaciji u neonatalnoj dobi, dojenačkoj dobi ili u dobi malog djeteta. Asimptomatska djeca trebaju biti operirana u prve tri godine života. Ukoliko se dijagnoza postavi u dobi iza treće godine života, kirurškom liječenju treba pristupiti što je ranije moguće.



Slika 2. Algoritam zbrinjavanja djece s kongenitalnom malformacijom dišnih putova
Picture 2 Algorithm for treating children with congenital pulmonary airway malformation

Literatura

1. Harris LF, Kakani PR, Reis ARMB, Ribeiro FB, Schultz R. Congenital cystic adenomatoid malformation type I. *Autopsy Case Rep* 2015;5:21-6.
2. David M, Lamas-Pinheiro R, Henriques-Coelho T. Prenatal and postnatal management of congenital pulmonary airway malformation. *Neonatology* 2016; 110:101-15.
3. Biyyam DR, Chapman T, Fergusson MR, Deutsch G, Dighe MV. Congenital lung abnormalities: Embryologic features, prenatal diagnosis, and postnatal radiologic-pathologic correlation 1. *Radiographics* 2010;30:1721-38.
4. Stocker JT. Congenital pulmonary airway malformation: A new name and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Histopathol* 2002;41:Suppl.2:S424-S31.
5. Laberge JM, Flageole H, Pugash D et al. Outcome of the prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid lung malformation: a Canadian experience. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16:178-86.
6. Fatnassi R, Mkinini I, Kaabia O et al. Antenatal diagnosis of cystic adenomatoid malformation of the lung. *Gynecol Obstet* 2014;4:8.
7. Gautam MS, Naren Satya SM, Prathyusha IS, Reddy KHC, Mayilvaganan KR, Raidu D. An Atypical Presentation of Congenital Pulmonary Airway Malformation (CPAM): A Rare Case with Antenatal Ultrasound Findings and Review of Literature. *Pol J Radiol* 2017;82:299-303.
8. Laberge JM, Filiatrault D, Khalife S et al. Diagnostic antenatal des malformations adenomatoides du poumon: L'expérience canadienne. *Medecine foetale et Echographie en Gynecologie* 1996;28:11-7.
9. Stocker JT. The respiratory tract. In Stocker JT, Dehner LP (ed) *Pediatric Pathology Vol 1*. Philadelphia: Lippincott 2001; p. 466-74.
10. Andrade CF, Ferreira HP, Fischer GB. Congenital lung malformations. *J Bras Pneumol* 2011;37:259-71.
11. Jain A, Anand K, Singla S, Kumar A. Congenital cystic lung diseases. *J Clin Imaging Sci* 2013;3:5.
12. Vlafdafreanu R, Pelinescu-Onciul D, Zvâncăf M, Mihăilescu D. Congenital cystic adenomatoid malformation. *Gynaecol Perinatol* 2007;16:68-72.
13. Burge D, Wheeler R. Increasing incidence of detection of congenital lung lesions. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:103.
14. Fitzgerald DA. Congenital cyst adenomatoid malformations: resect some and observe all? *Paediatr Respir Rev* 2007;8:67-76.
15. Lau CT, Kan A, Shek N, Tam P, Wong KKY. Is congenital pulmonary airway malformation really a rare disease? Result of a prospective registry with universal antenatal screening program. *Pediatr Surg Int* 2017;33:105-8.
16. Jayashree VK, Thangaraj J, Annamma T. Congenital cystic and adenomatoid malformation (CCAM): antenatal and postnatal management. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2017;6:2447-51.
17. Tastekin E, Usta U, Kaynar A et al. Congenital pulmonary airway malformation type 2: A case report with review of the literature. *Turk Patoloji Derg* 2016;32:200-4.
18. Hellmund A, Berg C, Geipel A et al. Prenatal diagnosis and evaluation of sonographic predictors for intervention and adverse outcome in congenital pulmonary airway malformation. *PloS One* 2016;11: e0150474.
19. Sood M, Sharma S. Congenital cystic adenomatoid malformation of lung-A case report. *Curr Pediatr Res* 2011;15:61-3.
20. Ortac R, Diniz G, Yildirim HT, Aktas S, Karaca I. Retrospective evaluation of children with congenital pulmonary airway malformation: a single Center experience of 20 years. *Fetal Pediatr Pathol* 2016; 35:143-8.
21. McDonough RJ, Niven AS, Havenstrite KA. Congenital pulmonary airway malformation: a case report and review of the literature. *Respir Care* 2012;57:302-6.
22. Liao SL, Lai SH, Hsueh C, Wong KS. Comparing late-onset and neonatally-diagnosed congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Chang Gung Med J* 2010;33:36-43.
23. Fraggetta F, Cacciaguerra S, Nash R, Davenport M. Intra-abdominal pulmonary sequestration associated with congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: just an unusual combination of rare pathologies? *Pathol Res Pract* 1998;194:209-11.
24. Soriano V, Chia D, Aronin SI. Congenital pulmonary airway malformation (CPAM) with malignant transformation. D110. Unusual tumors of the chest. *American Thoracic Society*. 2016; A7752.
25. Cha I, Adzick NS, Harisson MR, Finkbeiner WE. Fetal congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: a clinicopathologic study of eleven cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:537-44.
26. Wang NS, Chen MF, Chen FF. The glandular component in congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Respirology* 1999;4:147-53.
27. Tetsumoto S, Kijima T, Morii E et al. Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement in congenital pulmonary airway malformation. *Clin Lung Cancer* 2013;14:457-60.
28. Chikkannaiah P, Kangle R, Hawal M. Congenital cystic adenomatoid malformation of lung: Report of two cases with review of literature. *Lung India* 2013;30:215-8.
29. Oh BJ, Lee JS, Kim JS, Lim CM, Koh Y. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung in adults: clinical and CT evaluation of seven patients. *Respirology* 2006;11:496-501.
30. Calvert JK, Boyd PA, Chamberlain PC, Syed S, Lakhoo K. Outcome of antenatally suspected congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: 10 years' experience 1991-2001. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:F26-F28.

31. Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, Flake AW, Howell LJ. Fetal lung lesions: management and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:884-9.
32. Kotecha S, Barbato A, Bush A et al. Antenatal and postnatal management of congenital cystic adenomatoid malformation. *Paediatr Respir Rev* 2012;13:162-70.
33. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH. Cystic adenomatoid malformation of the lung: prenatal diagnosis and outcome. *Prenatal Diagn* 1994;14:677-88.
34. Baird R, Puligandla PS, Laberge JM. Congenital lung malformations: informing best practice. *Semin Pediatr Surg* 2014 Oct;23:270-7.
35. Kunisaki SM, Fauza DO, Nemes LP et al. Bronchial atresia: the hidden pathology within a spectrum of prenatally diagnosed lung masses. *J Pediatr Surg* 2006;41:61-5.
36. Grethel EJ, Wagner AJ, Clifton MS et al. Fetal intervention for mass lesions and hydrops improves outcome: a 15-year experience. *J Pediatr Surg* 2007;42:117-23.
37. Bagolan P, Nahom A, Giorlandino C et al. Cystic adenomatoid malformation of the lung: clinical evolution and management. *Eur J Pediatr* 1999;158:879-82.
38. Adzick NS. Management of fetal lung lesions. *Clin Perinatol* 2009;36:363-76.
39. Cavoretto P, Molina F, Poggi S, Davenport M, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis and outcome of echogenic lung lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:769-83.
40. Butterworth SA, Blair GK. Postnatal spontaneous resolution of congenital cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg* 2005;40:832-4.
41. Rutledge JC, Jensen P. Acinar dysplasia: a new form of pulmonary maldevelopment. *Hum Pathol* 1986;17:1290-3.
42. Harini N, Chakravarthy R, Archana L. Congenital pulmonary airway malformation with mucoepidermoid carcinoma: A case report and review of literature. *Indian J Pathol Microbiol* 2012;55:540-2.
43. Hall NJ, Chiu PPL, Langer JC. Morbidity after elective resection of prenatally diagnosed asymptomatic congenital pulmonary airway malformations. *Pediatr Pulmonol* 2016;51:525-30.
44. Lujan M, Bosque M, Mirapeix RM, Marco MT, Asensio O, Domingo C. Late-onset congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Embryology, clinical symptomatology, diagnostic procedures, therapeutic approach and clinical follow-up. *Respiration* 2002;62:148-54.
45. Annam V, Korishetty SI, Yelikar BR, Hippargi SB, Shivalingappa DB. Bilateral congenital cystic adenomatoid malformation, Stocker type III with associated findings and review of literature. *Indian J Pathol Microbiol* 2010;53:331-3.
46. Crombleholme TM, Coleman B, Hendrick H et al. Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Paediatr Surg* 2002;37:331-8.
47. Cass DL, Olutoye OO, Cassady CI et al. Prenatal diagnosis and outcome of fetal lung masses. *J Pediatr Surg* 2011;46:292-8.
48. Davenport M, Eber E. Long term respiratory outcomes of congenital thoracic malformation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:99-104.
49. McSweeney F, Papagiannopoulos K, Goldstraw P, Sheppard MN, Corrin B, Nicholson AG. An assessment of the expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation and their relationship to malignant formation. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1139-46.
50. Puligandla PS, Laberge JM. Congenital lung lesions. *Clin Perinatol* 2012;39:331-47.
51. Alamo L, Gudinchet F, Reineberg O et al. Prenatal diagnosis of congenital lung malformation. *Pediatr Radiol* 2012;42:273-83.
52. Lee EY, Dorkin H, Vargas SO. Congenital pulmonary malformations in pediatric patients: review and update on etiology, classification, and imaging findings. *Radiol Clin North Am* 2011;49:921-48.
53. Siegel MJ. Lung, pleura and chest wall. In: Ryan JD, Houston CM, Palumbo R, eds. *Pediatric body CT*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; p. 105-7.
54. Kim HK, Choi YS, Kim K et al. Treatment of congenital cystic adenomatoid malformation: should lobectomy always be performed? *Ann Thorac Surg* 2008;86:249-53.
55. Witlox RS, Lopriore E, Oepkes D, Walther FJ. Neonatal outcome after prenatal interventions for congenital lung lesions. *Early Hum Dev* 2011;87:611-8.
56. Bermúdez C, Pérez-Wulff J, Arcadipane M et al. Percutaneous fetal sclerotherapy for congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Fetal Diagn Ther* 2008;24:237-40.
57. Ruano R, da Silva MM, Salustiano EM, Kilby MD, Tannuri U, Zugaib M. Percutaneous laser ablation under ultrasound guidance for fetal hyperechogenic microcystic lung lesions with hydrops: a single center cohort and a literature review. *Prenatal Diagn* 2012;32:1127-32.
58. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006;30:34-43.
59. Curran PF, Jelin EB, Rand L et al. Prenatal steroids for microcystic congenital cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg* 2010;45:145-50.
60. Loh KC, Jelin E, Hirose S, Feldstein V, Goldstein R, Lee H. Microcystic congenital pulmonary airway malformation with hydrops fetalis: steroids vs open fetal resection. *J Pediatr Surg* 2012;47:36-9.
61. Morris LM, Lim FY, Livingston JC, Polzin WJ, Crombleholme TM. High-risk fetal congenital pulmonary airway malformations have a variable response to steroids. *J Pediatr Surg* 2009;44:60-5.
62. Knox EM, Kilby MD, Martin WL, Khan KS. In-utero pulmonary drainage in the management of primary hydrothorax and congenital cystic lung lesion: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:726-34.

63. Schrey S, Kelly EN, Langer JC et al. Fetal thoracoamniotic shunting for large macrocystic congenital cystic adenomatoid malformations (CCAM) of the lung. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:515-20.
64. Dommergues M, Louis-Sylvestre C, Mandelbrot L, et al. Congenital adenomatoid malformation of the lung: when is active fetal therapy indicated? *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:953-8.
65. Asabe K, Oka Y, Shirakusa T. Fetal case of CCAM of the lung: fetal therapy and a review of the published reports in Japan. *Congenit Anom (Kyoto)* 2005;45:96-101.
66. Deurloo KL, Devlieger R, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D. Isolated fetal hydrothorax with hydrops: a systematic review of prenatal treatment options. *Prenat Diagn* 2007;27:893-9.
67. Wilson RD, Hedrick HL, Liechty KW et al. Cystic adenomatoid malformation of the lung: review of genetics, prenatal diagnosis, and in utero treatment. *Am J Med Genet A* 2006;140:151-5.
68. Stucki P. Congenital cystic adenomatoid malformation. *Swiss Society of Neonatology*; 2001.
69. Chow PC, Lee SL, Tang MH et al. Management and outcome of antenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Hong Kong Med J* 2007;13:31-9.
70. Parikh DH, Rasiyah SV. Congenital lung lesions: postnatal management and outcome. *Semin Pediatr Surg* 2015;24:160-7.
71. Singh R, Davenport M. The argument for operative approach to asymptomatic lung lesions. *Semin Pediatr Surg* 2015;24:187-95.
72. Calvert JK, Lakhoo K. Antenatally suspected congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: postnatal investigation and timing of surgery. *J Pediatr Surg* 2007;42:411-4.
73. Sueyoshi R, Okazaki T, Urushihara N et al. Managing prenatally diagnosed asymptomatic congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatr Surg Int* 2008;24:1111-5.
74. Beres A, Aspirot A, Paris C et al. A contemporary evaluation of pulmonary function in children undergoing lung resection in infancy. *J Pediatr Surg* 2011;46:829-32.
75. Gulack BC, Leraas HJ, Ezekian B et al. Outcomes following elective resection of congenital pulmonary airway malformations are equivalent after 3 months of age and a weight of 5 kg. *J Pediatr Surg*. 2017;S0022-3468(17)30639-5.
76. Kapralik J, Wayne C, Chan E, Nasr A. Surgical versus conservative management of congenital pulmonary airway malformation in children: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2016;51:508-12.
77. Keijzer R, Chiu PP, Ratjen F, Langer JC. Pulmonary function after early vs late lobectomy during childhood: a preliminary study. *J Pediatr Surg* 2009;44:893-5.
78. Laberge JM, Puligandla P, Flageole H. Asymptomatic congenital lung malformations. *Semin Pediatr Surg* 2005;14:16-33.
79. Aziz D, Langer JC, Tuuha SE, Ryan G, Ein SH, Kim PC. Perinatally diagnosed asymptomatic congenital cystic adenomatoid malformation: to resect or not? *J Pediatr Surg* 2004;39:329-34.
80. Stanton M, Njere I, Ade-Ajayi N, Patel S, Davenport M. Systematic review and meta-analysis of the postnatal management of congenital cystic lung lesions. *J Pediatr Surg* 2009;44:1027-33.
81. Pelizzo G, Barbi E, Codrich D et al. Chronic inflammation in congenital cystic adenomatoid malformations. An underestimated risk factor? *J Pediatr Surg* 2009;44:616-9.
82. Aspirot A, Puligandla PS, Bouchard S, Su W, Flageole H, Laberge JM. A contemporary evaluation of surgical outcome in neonates and infants undergoing lung resection. *J Pediatr Surg* 2008;43:508-12.
83. Marshall KW, Blane CE, Teitelbaum DH, Van Leeuwen K. Congenital cystic adenomatoid malformation: impact of prenatal diagnosis and changing strategies in the treatment of the asymptomatic patient. *Am J Roentgenol* 2000;175:1551-4.
84. Laberge JM, Bratu I, Flageole H. The management of asymptomatic congenital lung malformations. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(Suppl. A):S305-12.
85. Sauvat F, Michel JL, Benachi A et al. Management of asymptomatic neonatal cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg* 2003;38:548-52.
86. Lantuejoul S, Nicholson AG, Sartori G et al. Mucinous cells in type 1 pulmonary congenital cystic adenomatoid malformation as mucinous bronchioloalveolar carcinoma precursors. *Am J Surg Pathol* 2007;31:961-9.
87. Ramos SG, Barbosa GH, Tavora FR et al. Bronchioloalveolar carcinoma arising in a congenital pulmonary airway malformation in a child: case report with an update of this association. *J Pediatr Surg* 2007;42:E1-E4.
88. Priest JR, Williams GM, Hill DA, Dehner LP, Jaffe A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:14-30.
89. Oliveira C, Himidan S, Pastor AC et al. Discriminating preoperative features of pleuropulmonary blastomas (PPB) from congenital cystic adenomatoid malformations (CCAM): a retrospective, age-matched study. *Eur J Pediatr Surg* 2011;21:2-7.
90. Papagiannopoulos KA, Sheppard M, Bush AP, Goldstraw P. Pleuropulmonary blastoma: is prophylactic resection of congenital lung cysts effective? *Ann Thorac Surg* 2001;72:604-5.
91. Sapin E, Lejeune V, Barbet JP et al. Congenital adenomatoid disease of the lung: prenatal diagnosis and perinatal management. *Pediatr Surg Int* 1997;12:126-9.
92. Vu LT, Farmer DL, Nobuhara KK, Miniati D, Lee H. Thoracoscopic versus open resection for congenital cystic adenomatoid malformations of the lung. *J Pediatr Surg* 2008;43:35-9.
93. Garrett-Cox R, MacKinlay G, Munro F, Aslam A. Early experience of pediatric thoracoscopic lobectomy in the UK. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2008;18:457-9.
94. Fascetti-Leon F, Gobbi D, Pavia SV et al. Sparing-lung surgery for the treatment of congenital lung malformations. *J Pediatr Surg* 2013;48:1476-80.