

Patomorfologia i patogeneza bardzo rzadko występujących grup nowotworów

JANUSZ A. MADEJ

Zakład Patomorfologii i Weterynarii Sądowej, Katedra Patologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław

Otrzymano 10.04.2014

Zaakceptowano 25.05.2014

Madej J. A.

Pathomorphology and pathogenesis of very rare groups of tumors

Summary

The paper describes the pathomorphology of very rare neoplastic syndromes in humans and animals, namely mucosa-associated lymphoid tumors (MALTomas), gastro-intestinal stromal tumors (GISTomas), perivascular endothelial tumors (PEComas), multiple endocrine neoplasias (MEN), and neuroendocrine tumors (NETs). Particular attention is devoted to MALTomas of a non-Hodkins lymphoma type, originating from the marginal zone of lymphoid tissue accumulations, as well as to “secondary” lymphomas, originating on the basis of an earlier development involving a chronic lymphocytic inflammatory process, frequently of the type of autoimmune reaction. This group includes classic lymphoma, arising with cooperation of *Helicobacter pylori*, thyroid lymphoma (in the autoimmune Hashimoto disease), and salivary gland lymphoma (in the autoimmune Sjögren’s syndrome). Interestingly, the abovementioned lymphomas are examples of neoplastic development based on local, rather than systemic, autoimmune processes. Very seldom lymphomas of the MALTomata type can be encountered in the skin, breast, brain, bronchi, thymus, bone marrow, uterine cervix and endometrium, auditory canal, testis, and lymph nodes that drain the alimentary tract. All non-Hodkin lymphomas are malignant and monoclonal with a very differentiated immunofenotype and with karyotypic lesions, which may injure bone marrow, thus leading to anaemia and haemorrhagic diathesis. In MALTomas, one can note disturbances in function of affected organ due to the chromosomal aberration of the BCL-10 and iMALT1 genes and disturbances in proteins corresponding to them, the role of which is the formation of complexes that control cell death.

GISTomata (GISTs) stem from precursor stem cells for myocytes, interstitial Cajal cells, and other mesenchymal cells of the alimentary tract. In such tumors, mutations develop in the c-kit gene, causing a permanent activation of protein KIT, transmembrane type 3 tyrosine kinase, which promotes cell proliferation. As a rule, they represent non-malignant tumors; only occasionally developing pseudocapsules. Both non-Hodkin lymphomas and GISTomata can be classified as tumors of the mesenchymomata type or tumors originating from mesoderm and mesenchyme.

PEComata represent another group of mesenchymal tumors, which includes the so-called clear-cellular “sugar” tumor of the lungs, characterized by the expression of HMB-45, S-100 protein, and vimentin. Associations are also described between MEN I and MEN II syndromes and tumors originating from neuroendocrine cells, that is, NET type tumors (neuroendocrine tumors), currently included in the DNS (diffuse neuroendocrine system) – the previous APUD system. The markers of net type tumors include neurospecific enolase, synaptophysin, chromogranin A and B, and HVMAT-II (human vesicular monoamine transporter isoform – 2). In MEN I, MEN II syndromes and in fibromatosis, mutations develop in suppressor genes, that is, respectively in MEN I (MEN I), RET (MEN II), NF1 and NF2 (fibromatosis).

In addition, the paper suggests new names for a group of tumors involving GALTomas (gut-associated lymphoid tissue) and for ESTomas (endometrial stromal tumors). It describes cases of borderline tumors, non-malignant carcinomas, for which it is difficult or impossible to establish a correct differential diagnosis. A mention is also made of two new suppressor genes of neoplastic development, that is, the alfa-Klotho gene and the BLM I gene, whose loss of function allows the cell to enter the pathway of neoplastic development. The role of the CDH1 gene is also presented as an example of an epigenetic factor in neoplasia.

Keywords: MALToma type, GISToma type, PEComa type tumors, MEN syndromes, NETs, borderline tumors (BTs)

Do bardzo rzadko spotykanych grup nowotworów należą: *MALTomata* (mucosa-associated lymphoid tissue – tumors), nowotwory wywodzące się z układu limfatycznego związanego z błonami śluzowymi, głównie przewodu pokarmowego, *GISTomata* (gastro-intestinal stromal tumors – GISTs – nowotwory wywodzące się z tkanki podścieliskowej (stromalnej) przewodu pokarmowego), *PEComata* (perivascular epithelioid cell tumors) – nowotwory powstające z komórek nabłonkowatych otaczających naczynia krwionośne różnych narządów, zespoły MEN I i II (multiple endocrine neoplasia – mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza, czyli zespoły mnogich nowotworów układu endokrynnego) oraz związane z nimi nowotwory neuroendokrynnie – NETs (neuroendocrine tumors).

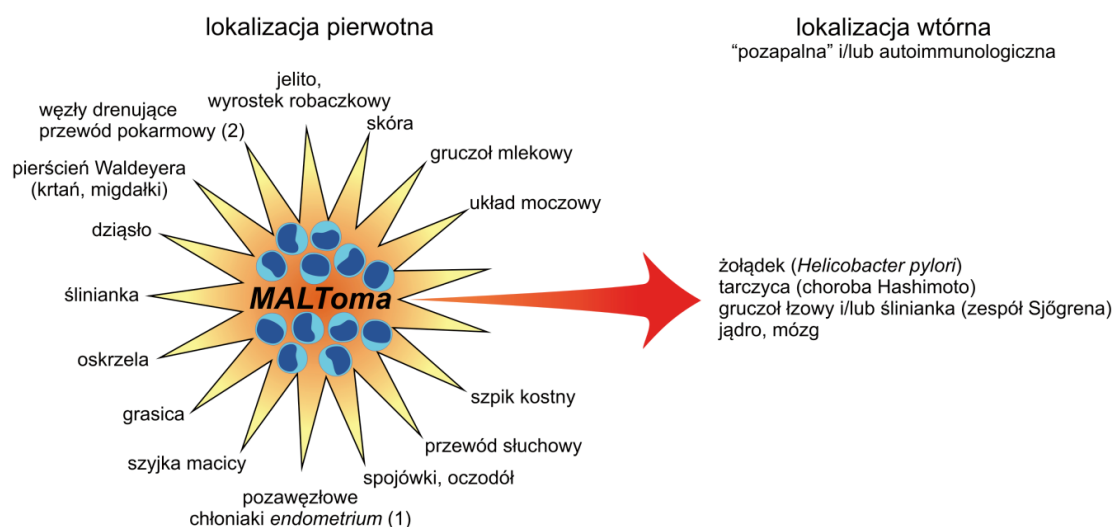
MALTomata (MALT lymphomas)

MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) to tkanka limfatyczna błony podśluzowej i śluzowej układu pokarmowego (gut-associated lymphoid tissue – GALT), oskrzeli (bronchus-associated lymphoid tissue – BALT i BALU – bronchus-associated lymphoid tissue – units – w postaci grudek chłonnych u gryzoni), nosa (nasopharynx/nase-associated lymphoid tissue – NALT, skóry – SALT (skin-associated lymphoid tissue), pierścienia Waldeyera – LALT (larynx-associated lymphoid tissue), spojówki – CALAT – conjunctiva-associated lymphoid tissue, przewodu słuchowego – ATALT (auditory tube-associated lymphoid tissue), układu moczowego (miedniczki nerkowe, pęcherz moczowy), gruczołu mlekowego, gruczołu łzowego, ślinianek i gruczołów szyjki macicy (2, 30, 48). Jest to tkanka „rozproszona” w ustroju i złożona z grudek chłonnych samotnych i skupionych, np. kępek Peyera w jelitach, limfocytów blaszki właściwej (lamina propria lymphocytes – LPL – głównie komórek T), limfocytów

śródnabłonkowych (intra-epithelial lymphocytes – IEL – głównie komórek T), a także z limfocytów B, Tc, komórek NK i komórek dendrytycznych w nabłonku oraz węzłów chłonnych drenujących bezpośrednio błony śluzowe (48). Limfocyty LPL różnią się fenotypowo od limfocytów IEL, ale większość obu podtypów to podfrakcja komórek pamięci CD45RO⁺, powstających, tak jak inne limfocyty, przez aktywację genu ikarus z komórek macierzystych (30). MALT nie ma torebki, czym różni się od węzłów chłonnych oraz śledziony i jest tkanką odpornościową ustroju stanowiącą ok. 25% całego układu limfatycznego organizmu. Jest wtórnym (obwodowym) narządem limfatycznym ustroju, którego komórki wykazują ekspresję adresyn i wchodzą w interakcję z receptorami zasiedlania, tj. cząsteczkami adhezyjnymi na limfocytach B i T (cell adhesion molecules). MALT stale posiada HEV (high endothelial venules – żyłki o wysokim śródbłonku), kierujące cyrkulacją limfocytów w organizmie lub powstające *in situ* w procesach przewlekłego zapalenia, np. w skórze czy błonie maziowej (30). Ma on stałą lokalizację (jelita, płuca, skóra) lub „nabytą”, tj. pojawia się *ad hoc*, jako skutek przewlekłych procesów zapalnych w narządach nabłonkowych, normalnie nie posiadających tej tkanki, np. w tarczycy, jądrze czy żołądku, chociaż w tym ostatnim czasie spotyka się nieliczne grudki chłonne i rozproszone limfocyty GALT wykazujące ekspresję cząsteczek białka błonowego CD117, zidentyfikowanych jako receptory kinazy tyrozynowej i stanowiących białkowy produkt protoonkogenu c-kit (46). W każdym z wymienionych wyżej miejsc może rozwinąć się nowotwór, zwany *MALToma*, stanowiący ok. 33% wszystkich chłoniaków (17) – (ryc. 1).

Przykładami stanów zapalnych, w przebiegu których mogą pojawić się nowotwory wspomnianego typu, jest zakażenie przez *Helicobacter pylori* w żołądku, choroba autoimmunologiczna w zespole Sjögrena w gruczole łzowym, czy choroba autoimmunizacyjna typu Hashimoto w tarczycy (8, 14, 18, 43).

Np. w tej ostatniej za ekspresję cząsteczek Fas w tyreocytach odpowiedzialna jest interleukina 1-beta (IL1-beta), uaktywniająca reakcję Fas – FasL, co prowadzi do następnego pobudzenia apoptozy i niszczenia narządu. Jednocześnie towarzyszy temu zapa-



Ryc. 1. Lokalizacja narządowa zmian nowotworowych w zespole *MALToma* (mucosa-associated lymphoid tissue – tumor)/*GALToma* (gut-associated lymphoid tissue – tumor)

Objaśnienia: 1 – chłoniaki związane z błoną śluzową, a także z *endometrium*, 2 – dodatkowa możliwość rozwoju chłoniaka typu *ALKoma* (chimeryczne białko NMP-ALK) – nukleofozamina-anaplastic lymphoma kinase – kinaza spokrewniona z receptorem dla insuliny

Tab. 1. Wybrane cechy nowotworów w zespołach: *MALTomata*, *GISTomata*, *PEComata*, MEN I, MEN II, NET, PNETsa, PNETsb oraz PNET/mięsak Ewinga

Typ nowotworu	Immunofenotyp/markery	Zmiany kariotypu*
<i>MALToma</i> typu B (chłoniak maltowski)	CD20 ⁺ , CD79a ⁺ , CD5 ⁻ , CD10 ⁻ , CD23 ^{+/-} , CD43 ^{+/-} , CD11c ^{+/-} , pan B ⁺ wzrost ekspresji antygenów Ki-67, TP53, onkoproteiny BCL6 pojawienie się receptora chemokinowego CXCR3	nadekspresja genu BCL-2 translokacja t(11;18) i pojawienie się genów MALT1, IAP2 translokacja t(1;14) dotycząca genów BCL-10, IgH trisomia chromosomu 3 mutacja genu TP53, genu BCL-10 nadekspresja genu dla cykliny D1 (11q13-IgH14q32) przy translokacji 11;14
Chłoniak żołądka	CD40	translokacja, trisomia i mutacja genów TP53, MYCN
Chłoniak z dużych limfocytów B (DLBCL)	CD20 ⁺ , CD79a ⁺ , CD5 ⁻ , CD23 ⁻ , CD43 ^{+/-} , CD11c ^{+/-}	rearanżacja chromosomu 3q27, t(14;18) – zaburzenia funkcji genów, odpowiednio, BCL-6 i BCL-2
Chłoniak typu T maltowski	CD2, CD3, CD56	–
Chłoniak anaplastyczny T/null	CD30, antygen EMA	translokacja t(2;5)(p23 i q35) – białko chimeryczne NMP-ALK
<i>GISTomata</i>	CD34, CD99, HNF-35, aktywna mięśni gładkich, białko S-100, cytokeratyny o niskiej masie cząsteczkowej	mutacja genu c-kit (dla CD117)
<i>PEComata</i>	HMB-45, białko S-100, wimentyna, NE, Leu7, synaptofizyna, Myo-D1, HMB-50	–
MEN I	–	mutacja genu „meniny” na chromosomie 11 (11q13)
MEN II	–	mutacja protoonkogenu RET na chromosomie 10
NET	NSE, chromogranina A, synaptofizyna, HVMAT	–
PNETs ^a (peripheral neuroendocrine tumors)	chromogranina A, NSE, CD99, CD117, cytokeratyna, białko S-100	–
PNETs ^b (primitive neuroectodermal tumors)	–	amplifikacja onkogenu MYCN
PNET/mięsak Ewinga	CD99	translokacja t(11;12)(q24;12), t(21;22)(q22;q12) – fuzja genu FLT-1 i genu EWS dodatkowy chromosom 8 pary (Ewing)

Objaśnienie: * są to zmiany pierwotne, głównie odpowiadające za transformację nowotworową.

lenie narządu, manifestujące się naciekiem cytotoksyicznych limfocytów autoreaktywnych, związane z nim przesunięcie równowagi Th1/Th2 w kierunku odpowiedzi komórkowej oraz tworzenie się centrów rozmnażania (*thyreoiditis lymphocytaria*). Wśród innych stanów zapalnych, wyjątkowo prowadzących do powstania rozlanego chłoniaka typu B, należy wymienić przewlekłe zapalenie ropne jamy płucnej (pyothorax-associated lymphoma – PAL), przewlekłe zapalenie kości i szpiku kostnego oraz wszczepienie metalowych implantów (4).

Wyróżnia się dwa typy *MALTomata* (WHO wg klasyfikacji REAL – Revised European, American Classification of Lymphoid Neoplasms):

– pozawęzłowy chłoniak B-komórkowy ze strefy brzeżnej typu MALT (extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type – *MALToma*) oraz

– węzłowy chłoniak B-komórkowy ze strefy brzeżnej (nodal marginal zone B-cell lymphoma). Nowotwory te należą do chłoniaków niezłośliwych – NHL (non-Hodgkin lymphoma) i, podobnie jak wszystkie nowotwory wywodzące się z limfocytów (chłoniaki, białaczki), zawsze mają charakter złośliwy (5, 8, 14, 17).

Chłoniak maltowski

Chłoniak maltowski zbudowany jest z komórek podobnych do centrocytów (CC – centrocyte-like),

limfocytów monocytoidalnych, limfocytów plazmocytoidalnych, plazmocytoów nowotworowych i komórek typu blastoidalnego (32). Immunofenotyp tych chłoniaków u ludzi charakteryzuje: CD20⁺, CD79a⁺, CD5⁻, CD10⁻, CD23^{+/-}, CD43^{+/-}, CD11c^{+/-} i pan B⁺ oraz nadmierna ekspresja genu BCL-2. Często występuje (20-60% przypadków) translokacja t(11;18), z następnym pojawieniem się genów MALT1 oraz IAP2, które kodują białko chimeryczne API2 – MLT, translokacja t(1;14) dotycząca genów BCL10 i IgH, trisomia chromosomu 3, jak również utrata aktywności białka p53, wskutek mutacji genu TP53 (1) – tab. 1. Mutacja tego genu, a także związana z nim utrata funkcji kontrolno-naprawczej odpowiedniego białka dotyczy chłoniaków nie tylko u ludzi, ale także u psów (40). Czasem dochodzi również do mutacji genu BCL-10, co manifestuje się utratą cech proapoptotycznych, nabyciem natomiast przez ten gen właściwości aktywnego onkogenu (tab. 1). Tak więc w *MALTomata* dochodzi, wskutek aberracji chromosomalnej genów BCL-10 i MALT1, do zakłócenia funkcji odpowiadających im białek, których zadaniem jest tworzenie kompleksów regulujących śmierć komórek (34). Zmniejszona apoptoza komórek nowotworowych, zarówno zależna od receptorów śmierci, jak i apoptoza zależna od mitochondriów, związana jest m.in. ze stresem oksydacyjnym, który inaktywuje antyproliferacyjną fosfatazę PTEN (phosphatase and tensin homolog

deleted on chromosome ten), a ta z kolei defosforyluje $PI_{3,4,5}P_3$ (3,4,5 trifosforan fosfatydyloinozytolu), kończąc w ten sposób przekazywanie sygnałów w komórce. Uważa się nawet, że PTEN przyczynia się do częstszego występowania raka sutka. Ponadto enzym ten odpowiedzialny jest za wzrost aktywności kinazy białkowej B (PKB/Akt) i SGK (serum and glucocorticoid inducible kinase 1), kontrolujących apoptozę (33). PKB/Akt wpływa na ekspresję genów poprzez czynnik transkrypcyjny z rodziny forkhead FKHRL1 (Fox O1), który działa antyproliferacyjnie i proapoptotycznie. PKB/Akt hamuje także, poprzez fosforylację i pobudzenie MDMC, czynnik transkrypcyjny p53, działający proapoptotycznie. Ponadto fosforyluje białko Bad i kaspazę 9, uczestniczące w kaskadzie sygnałów prowadzących do apoptozy (33). Te złożone procesy modelują także same komórki nowotworowe, które mogą np. ekspresjonować ligand dla białka Fas (CD95L), wskutek czego limfocyty T, posiadające na błonie komórkowej białko Fas, zamiast niszczyć je, ulegają apoptozie.

W chłoniakach maltowskich dochodzi również do nadekspresji genu dla cykliny D1 (11q13 – IgH14q32) wskutek translokacji 11;14, tj. czynnika regulującego cykl komórkowy poprzez cykliny i cyklinozależne kinazy CD (cyklin-dependent kinases) oraz ich inhibitory, np. białka p15, p16, p18 i p19 (dla CDK4 i CDK6) jak również białka p21, p27 i p57 – inhibitory dla wszystkich kompleksów CDK, produkty genów cip/kip (47). W chłoniakach o dużym stopniu złośliwości histologicznej, w porównaniu z chłoniakami o małej złośliwości, obserwuje się wzrost ekspresji antygeny Ki-67 i TP53 oraz regulatorowej onkoproteiny BCL-6. W komórkach monocytowych i komórkach plazmatycznych chłoniaka maltowskiego może być obecny receptor chemokininowy CXCR3 (6). Czasem dla uwidocznienia centrów rozmnażania w obrębie chłoniaka stosuje się barwienie pod kątem CD21. Zauważono także, że przeciwciała monoklonalne, np. anty CD20 u ludzi, wiążą się z antygenem powierzchniowym komórek chłoniaka, powodując bezpośrednio ich apoptozę (4).

Nowotworowo namnożone komórki B agresywnie wnikają między komórki nabłonka i rozsuwają je, co określa się mianem zmiany limfocytarno-nabłonkowej (lymphoepithelial lesions), a także penetrują w głąb obrzeża przetrwałych, odczynowych grudek chłonnych, co z reguły ma miejsce w jelitach cienkich. Komórki nowotworowe naciekają także gruczoły i wnikają do ich światła (16). Rozwój natomiast chłoniaków w narządach pozbawionych fizjologicznie grudek chłonnych limfatycznych, np. w żołądku, ewoluuje. Początkowo, w związku z zakażeniem przez *H. pylori*, następuje permanentna stymulacja limfocytów T rozpoznających antygeny tej bakterii, natomiast same komórki nowotworowe są limfocytami B rozpoznającymi któryś z autoantygenów (6, 9). *Helicobacter pylori* ma wirulentny gen *cag A* (gen związany z cytotoksyną),

vac cA (gen związany z cytotoksyną wakuolizującą) oraz gen *dup A*, tworzące tzw. wyspę patogenności tej bakterii, inicjującej przewlekłe zapalenie i tworzenie grudek chłonnych z naciekiem limfocytów (34). Jednocześnie należy zaznaczyć, że oba wymienione typy komórek (T i B) są w *MALToma* wymieszane. W końcu aktywacja limfocytów, m.in. wskutek przewlekłego pobudzenia antygenowego, prowadzi do poliklonalnego rozplemu komórek B lub powstania monoklonalnego nowotworu z tych komórek. W takich limfocytach dochodzi do niestabilności genetycznych i aberracji cytogenetycznych, tj. translokacji, trisomii oraz mutacji genów TP53 i *c-myc* (6). Reasumując, *H. pylori* nie tylko inicjuje zapalenie żołądka, tworzenie grudek chłonnych i naciek limfocytarny, ale uczestniczy we wszystkich etapach onkogenezy *MALToma*. Może także wywoływać gruczolakoraka żołądka (85% chorych jest zainfekowanych tą bakterią) oraz wrzód trawienny. Także u psów opisano obecność w żołądku bakterii określanych jako GHLO (gastric *Helicobacter-like organisms*), tj. *H. bizzozeroni* i *H. salomonis*, a u kotów – *H. felis*, ale ich rola w indukcji chłoniaków u tych zwierząt nie jest w pełni udowodniona.

In vitro zauważono, że w rozwoju chłoniaków żołądka istotną rolę mają antygen CD40 oraz limfokiny produkowane przez limfocyty T-helper (35). Co ciekawe, komórki nowotworowe migrując z tkanki limfatycznej do naczyń krwionośnych, rzadko dają odległe przerzuty, prawdopodobnie wskutek braku cząsteczek adhezyjnych (integryn) na swej powierzchni; często natomiast wracają, czyli recyrkulują po drenażu najbliższych węzłów chłonnych do miejsca ich powstania (site specific homing), które to zjawisko należy zaliczyć do fenomenów w onkologii (17).

Dobre rokowanie kliniczne tego nowotworu prowadziło w przeszłości do określania go mianem chłoniaka rzekomego (*pseudolymphoma*), wyleczenie infekcji *H. pylori* może bowiem powodować wycofanie się nowotworu, gdyż jego wzrost jest podtrzymywany przez cytokiny limfocytów T produkowane swoiście jako odpowiedź na zakażenie tą bakterią (16). Jednocześnie należy dodać, że do *pseudolymphoma* zaliczany jest także chłoniak B komórkowy oraz rozrosty limfocytarne oczodołu. Aktualnie te ostatnie, dzięki badaniom immunocytochemicznym, również zalicza się do zmian nowotworowych, mimo że na początku choroby nie wykazują cech klonalności (17). Z czasem jednak dochodzi w nich do hiperplazji przednowotworowej, z której powstaje klon komórek chłoniaka. Z kolei chłoniaki wywodzące się ze spojówek zalicza się do nowotworów z grupy *MALToma*.

Czasem w utkaniu *MALToma* obserwuje się zmiany świadczące o wysokim jego stopniu złośliwości, tj. obecność dużych limfocytów B (DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma) o fenotypie: CD20⁺, CD79a⁺, CD5⁻, CD10⁻, CD23⁻, CD43^{-/+} i CD11c^{+/-}. Notuje się rearanżacje w obrębie chromosomu 3q27, co zakłóca funkcję genu BCL-6, który koduje czynnik transkryp-

cyjny potrzebny do tworzenia ośrodków rozmnażania, a także rearanżacje w t (14;18) związane z funkcją genu BCL-2 działającego antyapoptotycznie (16) – tab. 1. Wg podziału WHO są to „chłoniaki rozlane z dużych limfocytów B z obszarami o różnicowaniu typu MALT”, a więc rozwijające się wspólnie (25). U ludzi zalicza się tu także chłoniaka typu „immunoproliferacyjnej choroby jelita cienkiego” (IPSID – immunoproliferative small intestinal disease), czyli chłoniaka śródziemnomorskiego, zwanego też „chorobą łańcuchów ciężkich alfa” (z fragmentu FcIgA), rozwijającego się z komórek MALT, prawdopodobnie na tle bliżej nieokreślonej infekcji bakteryjnej lub wirusowego zapalenia wątroby typu C (4). Jest to nowotwór mogący wtórnie zasiedlić utkanie MALT, przede wszystkim w przewodzie pokarmowym, a w dalszej kolejności w innych narządach nabłonkowych (8).

Podział chłoniaków skóry, pochodzący z 2007 r., opiera się na klasyfikacji ISCL (International Society for Cutaneous Lymphomas) oraz EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). Liczbowo stanowią one drugą po *MALToma* grupę chłoniaków pozawęzłowych. Układ SALT – skin-associated lymphoid tissue – to głównie komórki dendrytyczne, keratynocyty, limfocyty T, endoteliocyty, makrofagi, granulocyty i mastocyty, a więc procentowy udział ich jest wyraźnie inny niż w MALT (34).

Chłoniak skóry strefy brzeżnej (cutaneous marginal zone B-cell lymphoma) zaliczany jest do chłoniaków typu MALT, a ściślej do SALT i złożony jest z małych limfocytów, komórek limfoplazmocytoidalnych, plazmacytów, czasem z centroblastów, centrocytów, immunoblastów i odczynowych limfocytów T (8). Komórki te wykazują klonalną rearanżację genów immunoglobulinowych. Nowotwór, naciekając przydatki skóry, powoduje zmiany typu lymphoepithelial lesion (17, 34).

Chłoniaki z komórek T typu *MALToma*

W żołądku z komórek T może powstać chłoniak związany z enteropatią – EALT (enteropathy associated T-cell lymphoma), a w jelitach chłoniak – w związku z chorobą trzewną (celiaką, enteropatią glutenową – gluten-sensitive enteropathy), jako wyraz nadmiernego rozplemu limfocytów śródnabłonkowych (4, 15). Istnieje także pozawęzłowy chłoniak wywodzący się z komórek NK/T o nazwie extranodal NK/T – cell lymphoma, nasal type, czyli „angiocentric immunoproliferative lesion” (41). Charakteryzuje się naciekaniem ściany naczyń tętniczych oraz żylnych (angioinwazja), zakrzepicą i następową martwicą naczyń. Dochodzi w nim do ekspresji CD2, CD3, CD56 oraz perforyn, a także można w nowotworze wykazać metodą hybrydyzacji *in situ* obecność RNA, kodowanego przez wirus EBV (Epstein-Barr virus). Podobny do opisanego nowotworu jest chłoniak z komórek B z naciekiem utworzonym przez limfocyty T (T cell-rich – EBV –

associated B-cell lymphoma-proliferative disorder), ale pierwotnie rozwijający się w płucach, a dopiero wtórnie naciekający węzły chłonne (34).

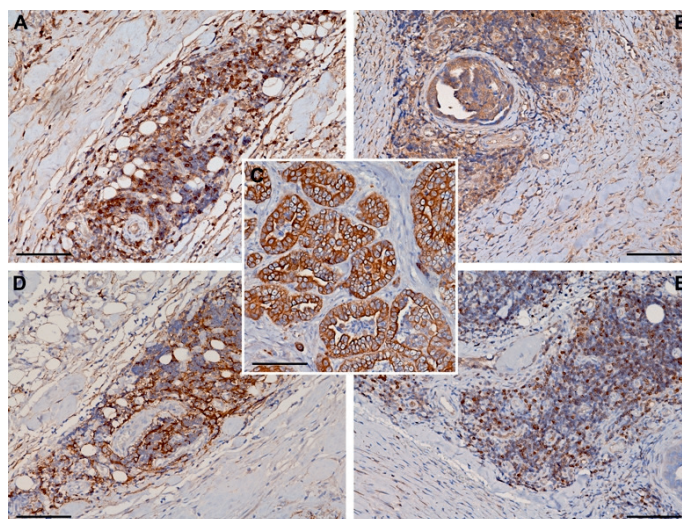
Podobny do wyżej opisanego jest chłoniak anaplastyczny zbudowany z dużych limfocytów T/null (anaplastic large cell lymphoma T/null cell) z translokacją t (2;5) (p23;q35), prowadzącą do powstania hybrydowego genu, który tworzy chimeryczne białko – NMP – ALK (nukleozamin i anaplastic lymphoma kinaza – kinaza spokrewniona z receptorem dla insuliny) – (41). Taka chimera białkowa jest prawdopodobnie odpowiedzialna za indukcję tego nowotworu, zwanego *ALKoma* (ryc. 1). Czasem wskutek translokacji t (1;2) tworzy się inne chimeryczne białko, a mianowicie tropomiozyna – ALK. Nowotwór złożony jest z różnych komórek naciekających zatoki brzeżne węzła chłonnego, niemniej najbardziej typowe są komórki z nerkowatym jądrem oraz z okołojądrowym przejaśnieniem, co odpowiada aparatowi Golgiego (hallmark cells) (34). Badania immunocytochemiczne ujawniają w nowotworze obecność antygenu CD30 i antygenu błonowo-nabłonkowego EMA (epithelial membrane antigen), brak jest natomiast w nim antygenu wspólnego dla leukocytów LCA (leukocyte common antigen – CD45).

W zespole Sjögrena, czyli suchym, autoimmunologicznym zapaleniu spojówki i rogówki (benign lymphoepithelial lesion), z łagodnej zmiany limfocyto-nabłonkowej może powstać chłoniak z komórek płaszczki typu *MALToma*, złożony z aktywnych limfocytów T CD4⁺, plazmacytów i grudek chłonnych z centrami rozrodczymi i to z częstotliwością 40-krotnie większą w porównaniu z populacją bez tego zespołu (8). Autoantygenem jest prawdopodobnie białko związane z cytoszkieletem, tj. alfa-fodrin oraz cząsteczki wirusa EBV i HTLV-1 (human T-cell leukemia virus-1 (34, 46). Czasem obserwuje się wtórną postać tego zespołu, tj. zespół Sjögrena łącznie z wolem Hashimoto. W zespole tym zapaleniu autoimmunologicznemu ulegają także ślinianki, stanowiąc miejsce rozwoju chłoniaka maltowskiego. Ponadto źródłem chłoniaka w śliniance mogą być drobne węzły chłonne, zaliczane do nieprawidłowości rozwojowej.

Do innych, bardzo rzadko spotykanych *MALToma*, zalicza się rozlanego chłoniaka sutka, zbudowanego z komórek centroblastyczno-centrocytarnych lub z centrocytów oraz chłoniaka mózgu zarówno typu T, jak i B. Rozwój tego nowotworu wiąże się z obecnością genomu wirusa EBV oraz aktywacją onkogenu MYCN (wcześniej zwanego c-myc). Chłoniak mózgu ma wybitnie wzrost angiocentryczny, tj. rośnie wokół światła i do światła naczyń krwionośnych. U osób immunokompetentnych pojawia się rzadko, natomiast u chorych na AIDS – 3600 razy częściej (8, 16). Wynika to także z faktu, że mózg jest słabo kontrolowany przez układ immunologiczny nawet w warunkach prawidłowych, dlatego też przy braku takiej kontroli, jak w AIDS, mamy do czynienia ze wzrostem zachoro-

wań na chłoniaki, nawet z tak rzadkim nowotworem, jakim jest pierwotny chłoniak jam surowiczych – PEL (primary effusion lymphoma), zaliczany do wcześniej opisanego podtypu DLCL. Jest on wywołany przez Kaposi sarcoma herpesvirus typ 8 (KSHV-8), genom który koduje geny homologiczne do genów regulujących namnażanie komórek (IL-6, chemokiny), cyklinę D i BCL-2 (34). Sporadycznie chłoniaka typu *MALToma* obserwuje się także w oskrzelach, płucach, grasicy, dziąśle, szpiku kostnym, szyjce i *endometrium* macicy, przewodzie słuchowym, pęcherzu moczowym, jądrze oraz w węzłach chłonnych drenujących przewód pokarmowy (ryc. 1).

W materiale własnym zauważono, że czasem wokół gruczolakoraków gruczołu sutkowego u psów pojawia się nie tylko naciek limfocytarny, ale także grudki chłonne powstające *ad hoc*. Te ostatnie mają z reguły charakter odczynowy lub bardzo rzadko wykazują tendencję do rozplemu nowotworowego typu chłoniaka. Immunofenotyp takiego rozplemu u psów charakteryzuje się ekspresją markerów antygenowych CD3, CD10, CD5[±], BCL-2 i Ki-67, ujemną reakcją cytochemiczną na: CD43, CD79alfa i BCL-6 – ryc. 2 oraz brakiem reakcji na CD20 i CLM (w przeciwieństwie do człowieka). Pozytywna reakcja na antygen CD3 (monoclonal mouse anti – human klon F7.2.38) występuje w większości chłoniaków z komórek T, w tym w chłoniaku typu T maltowskiego, co jest o tyle ciekawe, że w prawidłowych grudkach chłonnych występują głównie limfocyty B. Nie obserwowano u psów koekspresji antygeny CD3 i antygeny CD79alfa, co czasem jest wykorzystywane w diagnostyce białaczek limfoblastycznych i chłoniaków z limfocytów T. Wykazano natomiast wyraźną reakcję na antygen CD10, antygen proliferacyjny Ki-67 oraz przeciwciała BCL-2 (monoclonal mouse anti-human BCL-2 oncoprotein klon 124). To ostatnie w chłoniakach typu grudkowego wyznacza komórki z ekspresją onkoproteiny, będącej blokerem apoptozy. U ludzi gen BCL-2 uczestniczy w translokacji chromosomowej t(14;18) w 85% przypadkach chłoniaka grudkowego i w 20% przypadków chłoniaka rozlanego B-komórkowego (45). Włączona zostaje wówczas produkcja białka antyapoptotycznego, co promuje wzrost nowotworu. U psów obserwowano także w niektórych komórkach limfocytarnych grudek chłonnych reakcję na antygen CD5 (monoclonal mouse anti-human CD5 klon 4C7). Antygen ten służy do identyfikacji nowotworów złośliwych z komórek B i T, w tym przewlekłej białaczki z komórek B (B-CLL), chłoniaka z małych limfocytów B (B-SLL), chłoniaka z komórek płaszczka (MCL), a także jest wykrywany w większości nowotworów T komórkowych, w tym w białaczce limfoblastycznej T komórkowej (ALL) – (42). W sumie ekspresja markerów antygenowych CD3, CD5, CD10 oraz przeciwciała BCL-2 przemawia za tym, że u psów, oprócz gruczolakoraka sutka, może wyjątkowo dodatkowo rozwinąć się chłoniak T limfoblastyczny



Ryc. 2. Reakcja immunocytochemiczna w grudce chłonnej towarzyszącej gruczolakorakowi sutka u suki: A – CD3, B – CD5, C – cytokeratyna, D – CD10, E – BCL-2; pow. 200 ×, podziałka = 100 μm

z grudek chłonnych (follicular lymphoma) powstałych *ad hoc*.

Obecność chłoniaków typu MALT w mózgu, oku oraz jądrze jest szczególnie intrygująca ze względu na fakt, że narządy te są immunologicznie uprzywilejowane (immune privilege), tzn. dochodzi w nich do wyciszenia tej części odpowiedzi immunologicznej, która narażałaby na uszkodzenie tkanki o ograniczonej możliwości regeneracji w trakcie toczącego się w nich procesu zapalnego (26). Wyłączenie komórek układu odpornościowego z tkanek wyklucza proces zapalny, dlatego też pojawienie się leukocytów w narządach immunologicznie uprzywilejowanych tłumaczy się istnieniem w nich specjalnej sieci naczyniowej, która zapobiega adhezji tych komórek do śródbłonna i kontroluje wymianę białek osocza i innych metabolitów. Bariery te przestają jednak funkcjonować przy zakażeniach wirusowych oraz chorobach autoimmunologicznych (26). Te ostatnie, jak wcześniej przedstawiono, często stymulują rozwój niektórych *MALTomata*, co może być związane ze zbyt słabą apoptozą komórek układu immunologicznego skierowanych przeciwko komórkom własnego organizmu.

Wszystkie chłoniaki, w przeciwieństwie do zapaleń limfoidalnych, są monoklonalne, a procesy zachodzące w kariotypie ich limfocytów są zmianami pierwotnymi, odpowiedzialnymi za transformację nowotworową. Mogą hamować aktywność tkanki szpikowej, z wyjątkiem linii limfoidalnej, co często manifestuje się anemią oraz skazą krwotoczną. W szpiku pojawia się inna złośliwa linia nowotworowa. Obecność różnych białek w nieodróżnionych komórkach nowotworowych często skutkuje powstaniem przeciwko nim przeciwciał, które m.in. mogą blokować kanały jonowe oraz receptory komórkowe, prowadząc np. do miastonii (48). U ludzi zaobserwowano, że chłoniaki wywodzące się z limfocytów T są bardziej złośliwe aniżeli z limfocytów B (8). Rozwój chłoniaków wią-

że się najczęściej z infekcją wirusem EBV, HTLV-1, wirusem HIV (human immunodeficiency virus – wirus nabytego niedoboru immunologicznego, kodujący białko tat (transaktywacji) pobudzające komórki mezenchymalne do proliferacji, a ponadto komórki CD4⁺ zakażone tym wirusem produkują wspomniane białko tat i mogą pobudzać komórki KS (Kaposi sarcoma) do namnażania), wirusem HHV-8 (human herpes virus – wirus półpaśca ludzi), wirusem HCV (hepatitis C virus – wirus zapalenia wątroby typu C u ludzi), chorobami autoimmunologicznymi (choroba Hashimoto, zespół Sjögrena), z reakcją na egzogenne antygeny (np. celiakia), długotrwałą stymulacją immunologiczną, z mutacjami komórek immunologicznie kompetentnych, z wrodzonymi niedoborami odporności, np. w *ataxia teleangiectasia* – chorobie dziedzicznej autosomalnie recesywnie wskutek zmutowania genu *atm*, a także z immunosupresją po dokonanych przeszczepach tkanek (17, 43, 44). To ostatnie zjawisko nosi miano poprzyszczepowych chorób limfoproliferacyjnych – PTLD (posttransplant lymphoproliferative disorders) (17). Chłoniaki typu *MALToma* są czasem poprzedzone zakażeniami bakteryjnymi, np. przez *Borrelia burgdoferi* w chłoniaku limfocytowym skóry (borreliol

lymphocytoma, lymphadenitis benigna cutis – LABC), w jelitach przez *Campylobacter jejuni*, a w oczodole przez *Chlamydia psittaci* (4). U kotów istotną rolę w indukcji różnego typu chłoniaków odgrywa zakażenie wirusem białaczki FLV (feline leukemia virus) oraz wirusem nabytego niedoboru immunologicznego FIV (feline immunodeficiency virus) (31).

Chłoniak maltowski ma niską złośliwość i – co ciekawe – czasem rozwija się w przebiegu chorób autoimmunologicznych (autoagresji immunizacyjnej) miejscowych, nie zaś układowych, tj. wtedy, gdy uszkodzony jest tylko jeden narząd, np. w chorobie Hashimoto czy celiakii. Uważa się, że autoprzeciwciała atakują własne tkanki, powodując ich destrukcję oraz stan zapalny, który czasem wymyka się spod kontroli, przekracza kompetencje obronne i może prowadzić do nowotworzenia.

Pojęcie *MALToma* jest, jak wcześniej opisano, nadrzędnym i obejmuje wszystkie nowotwory układu limfatycznego związanego z błonami śluzowymi, nie tylko przewodu pokarmowego. W związku z tym można by wyodrębnić nowotwory wywodzące się tylko z przewodu pokarmowego i nazwać je *GALToma* (gut-associated lymphoid tissue tumors) – tab. 2. Układ

Tab. 2. Lokalizacja narządowa zmian nowotworowych w zespołach: *GISToma* (gastrointestinal stromal tumors), *EGISToma* (extragastrointestinal stromal tumor), *PEComata* (perivascular endothelial tumors), *ESToma* (endometrial stromal tumors), MEN (multiple endocrine neoplasia) i NETs (neuroendocrine tumors), czyli układ DNES (diffuse neuroendocrine system)

Zespół	Typ/lokalizacja nowotworu	Histogeneza	
<i>GISToma</i>	nowotwory mezenchymalne przełyku, żołądka, jelit, sieci, krezki, tkanki zaotrzewnowej	prekursory miocytów gładkich, komórki Cajala, inne komórki mezenchymalne przewodu pokarmowego (mastocyty, melanocyty)	
<i>EGISToma</i>	nowotwór mezenchymalny poza przewodem pokarmowym		
<i>PEComata</i>	naczyniakomięśniakotłuszczak (guz mieszany z komórek epiteliodalnych i wrzecionowatych)		
	mięśniak naczyń limfatycznego		
	guz jasnokomórkowy (cukrowy) płuc		
	guz jasnokomórkowy z więzadła macicy		
	mięsak okołonaczyniowy z jamy brzusznej		
<i>ESToma</i>	guz mezodermalny mieszany	podścielisko błony śluzowej macicy	
	endometrialny guz stromalny		
	endometrialny mięsak stromalny		
	endometrialny mięsak niezróżnicowany		
	guz o niepewnej złośliwości		
MEN	I (zespół Wermera)	gruczolak i rak wysp trzustki (często <i>insulinoma</i>)	
		gruczolak przysadki	
		gruczolak przytarczycy	
	II A (zespół Sippla)	<i>gastrinoma</i> dwunastnicy	
		gruczolak przytarczycy	
		rak tarczycy	
		guz chromochłonny nadnerczy	
	II B (MEN III)	rak rdzeniasty tarczycy	
		guz chromochłonny nadnerczy	
NETs (guzy neuroendokrynowe)	włókniakonerwiaki śluzówkowo-skórne		
	związane z MEN – komórki rozproszone w różnych narządach		

ten ma bowiem swoją specyfikę, a mianowicie posiada nabłonek towarzyszący grudkom chłonnym – FAE (follicle-associated lymphoid tissue) z komórkami M (microfolds – mikrofałdy), które mają wgłębienia cytoplazmatyczne tworzące kieszonki z obecnymi w nich limfocytami T i B, nigdzie nie spotykany poza przewodem pokarmowym. Przez komórki M, obecne także w nabłonku migdałków, wnikają do organizmu różne mikro- i makrocząsteczki, w tym drobnoustroje, np. wirusy (30). Przechodząc przez cytoplazmę komórek M na drodze transcytozy ulegają przekształceniu i są uwalniane do tkanki łącznej, gdzie zostają zaprezentowane limfocytom, których liczba jest znacząca, ponieważ na 1 metr jelita u ludzi przypada ok. 10^{10} komórek. Transport antygenów odbywa się zarówno do limfocytów T kępek Peyera (strefa międzygrudkowa), jak i B (strefa rozrodcza). Czasem zdolność prezentacji antygenów mają także enterocyty oraz komórki dendrytyczne (28). Zaproponowana, nowa nomenklatura wyodrębniająca te nowotwory z dużej grupy *MALToma* wydaje się zatem słuszna, podobnie jak powszechnie używana nazwa w odniesieniu do innego typu nowotworów przewodu pokarmowego, tj. *GISTomata*, mimo że komórki podścieliska (stromalne) są w wielu innych układach organizmu.

***GISTomata* (GISTs)**

Nowotwory tej grupy są specyficznymi guzami podścieliskowymi przewodu pokarmowego i wywodzą się z komórek macierzystych prekursorowych dla miocytów gładkich, śródmiąższowych komórek Cajala (komórek rozrusznikowych), leżących między warstwami mięśni jelita, lub wyjątkowo z innych komórek mezenchymalnych, np. mastocytów, melanocytów (47) – tab. 2. Pokryte są niezmienną błoną śluzową, co świadczy o tym, że zlokalizowane są śródściennie, a więc głównie w podśluzówce i błonie mięśniowej właściwej przewodu pokarmowego. Klasyfikacja i diagnostyka tych nowotworów uległa radykalnej zmianie w momencie poznania protoonkogenowej mutacji genu *c-kit*, obserwowanej w 90-100% przypadków *GISToma* (11). Mutacja genu powoduje stałą aktywację białka KIT – transbłonowej kinazy tyrozynowej typu 3, co może sprzyjać proliferacji i/lub zmniejszać apoptozę komórek. Białko KIT wykrywa się immunohistochemicznie przy użyciu przeciwciał przeciwko *c-kit*, należących do grupy antygenów CD117. Mutacje aktywujące *c-kit* oraz pozytywna reakcja w kierunku CD117 były powodem wcześniejszych klasyfikacji tych nowotworów do grupy: mięśniaków gładkokomórkowych, mięśniakomięsaków gładkokomórkowych, guzów autonomicznych nerwów żołądka oraz niektórych guzów wywodzących się z komórek nerwowych Schwanna; aktualnie określane jako *GISTomata* (13, 20). Tym sposobem udało się zunifikować i uprościć nomenklaturę tej rozległej grupy nowotworów.

Przykładowo, w żołądku przy obecności grudek chłonnych oraz rozproszonych limfocytów GALT wy-

kazano ekspresję cząsteczek białka błonowego CD117, zidentyfikowanego jako receptor kinazy tyrozynowej i stanowiącego białkowy produkt protoonkogenu *c-kit* (21). Wprawdzie mutacja *c-kit* zawsze skutkuje immunoreaktywnością CD117, niemniej pozytywna reakcja CD117 nie musi oznaczać mutacji w tym genie (20). U ok. 25% chorych na neurofibromatozę typu 1 (NF1) spotyka się nowotwory typu *GISToma*, reagujące pozytywnie na CD117 oraz CD34, ale nie towarzyszy im mutacja w obrębie genu *c-kit* (22, 36). Natomiast mutację taką obserwuje się w obrębie genu NF1 (17q11.2), charakterystyczną dla nerwiakowłókniaka związanego z tym genem. Wprawdzie CD117 to główny marker diagnostyczny w przypadku *GISToma*, ale stosuje się także inne przeciwciała pozwalające na jego wykrycie, np. CD34, CD99, HHF-35, aktywną mięśni gładkich, S-100 oraz cytokeratyny o niskiej masie cząsteczkowej (7, 23) – tab. 1.

GISTomata są z reguły nowotworami niezłośliwymi, ale ulegającymi czasem owrzodzeniu i krwawieniu. Guzy niezłośliwe mogą mieć torebkę rzekomą. Należy je odróżnić od wyjątkowo rzadko występującego nowotworu typu *EGISToma* (extragastrointestinal stromal tumor), którego utkanie to mieszanina typowych komórek epitelioidalnych oraz komórek wrzecionowatych. W terapii *GISTomata* znalazł zastosowanie inhibitor kinazy tyrozynowej STI-571 (Gleevec), ponieważ w nowotworach tych stwierdza się mutację obejmującą receptor *c-kit* (CD117) tej kinazy (4, 8).

Prawdopodobnie do grupy tej można by zaliczyć nowotwory mezenchymalne wywodzące się z multipotentjalnych komórek podścieliska *endometrium* macicy, a proponowana nowa nazwa brzmiałaby *ESTomata* (endometrium stromal tumors) – tab. 2. Do nowotworów tych od dawna zalicza się (34):

- rozrost zrębu (*stromatosis*), czyli rozplem pod wpływem estrogenów multipotentjalnych komórek mezenchymalnych o zdolności transformacji w różne postaci morfologiczne, np. w endometrialny łagodny guzek stromalny (endometrial stromal nodule) z nielicznymi figurami podziału i nieznaczną atypią;

- endometrialny mięsak stromalny (low grade endometrial stromal sarcoma), estrogeno- i progesterogenododatni oraz CD10⁺, naciekający naczynia krwionośne i szczeliny ECM (extracellular matrix – macierzy międzykomórkowej), zawierający ok. 3 mitoz w dużym polu widzenia (DPW);

- niezróżnicowany mięsak endometrialny o dużej złośliwości (high grade undifferentiated endometrial sarcoma), zawierający powyżej 10 mitoz w DPW;

- guz o niepewnej złośliwości, czyli o nieustalonym potencjale złośliwości (smooth muscle tumor of unknown or undetermined malignant potential – SMTUMP) oraz

- guz mezodermalny mieszany (*tumor mixtus mesodermalis malignus s. carcinosarcoma*) o komponentcie zarówno nabłonkowym, jak i mezenchymalnym.

PEComata

PEComata to grupa nowotworów, której kwalifikacja przeprowadzona została po raz pierwszy dopiero w 1992 r. przez Bonietiego (3) i obejmująca: naczyniakomięśniakotłuszczaki, mięśniaki wywodzące się z mięśni gładkich naczyń limfatycznych, guzy jasnokomórkowe płuc (tzw. guzy cukrowe – CCST – clarocellular sugar tumors), guzy jasnokomórkowe powstające z miofibroblastów więzadła obłego (sierpowatego) miednicy, mięsaki okołonaczyniowe powstające z komórek nabłonkowatych, zlokalizowane w obrębie jamy brzusznej i miednicy oraz kilka innych rzadkich nowotworów mezenchymalnych tkanek miękkich, np. mięsak pęcherzykowy, mięsak epitelioidalny (8, 12, 24, 29). Guzy te wykazują ekspresję HMB-45 (human melanoma black – czerniak człowieka), białka S-100 oraz wimentyny; czasem także ekspresję enolazy neurospecyficznej, Leu7, synaptofizyny, Myo-D1 oraz HMB-50 (12). Można zatem powiedzieć, że wykazują koekspresję markerów miocytarnych i melanocytarnych (31, 43). Nowotwory te są natomiast keratyno-negatywne (tab. 1).

PEComata zbudowane są z reguły z komórek jednolitych pod względem wielkości, kształtu i wyglądu jąder, chociaż zdarzają się przypadki bardziej złożone morfologicznie (8). Komórki nabłonkowane naczyń (epithelioid haemangioma) są zaokrąglone i stąd pochodzi ich nazwa, w odróżnieniu od komórek wydłużonych. W strukturach błoniastych cytoplazmy znajduje się obfita ilość glikogenu determinująca jego nazwę – guz cukrowy (3). Niezależnie od tego niektóre komórki nowotworowe mogą zawierać melanosomy widoczne dopiero w obrazie ultrastrukturalnym (9). Ten fakt zadecydował, że do grupy *PEComa* zaczęto zaliczać także nowotwory macicy wywodzące się z komórek nabłonkowatych, np. mięśniakomięsaki – HMB-45 pozytywne (27).

Zespoły nowotworowe MEN oraz nowotwory neuroendokrynne NETs

Wyróżnia się dwa zespoły MEN (multiple endocrine neoplasia – mnoga gruczołowatość wewnątrzwydzielnicza, czyli zespoły mnogich nowotworów układu endokrynnego), dziedziczone u ludzi w sposób autosomalny dominujący (17, 34) – tab. 2:

– MEN I (zespół Wermera), w którym stwierdzono mutację rodzinną w genie supresorowym „meniny” zlokalizowanym na chromosomie 11 (11q13) oraz

– MEN II A (zespół Sipple) z mutacją dotyczącą protoonkogenu RET na chromosomie 10. RET koduje białko receptorowe powierzchni komórek mających aktywność kinazy tyrozynowej, pełniące rolę receptorów dla czynnika wzrostu GDNFR (glial neurotrophic factor receptor) – (34). Receptor ten jest stale pobudzany, a nie jak w innych typach nowotworów – hamowany. Natomiast w zespole MEN II B (MEN III) mutacja protoonkogenu RET przebiega odmiennie i dotyczy pojedynczej zmiany w regionie kinazy

tyrozynowej (4). Grupa ta obejmuje także zespoły poliendokrynopatii uwarunkowanych autoimmunologicznie – APS (autoimmune polyendocrine syndrome) typu 1 i typu 2, ale w ich przebiegu nie obserwuje się zmian nowotworowych (17).

Z zespołami MEN powiązane są niektóre guzy neuroendokrynne – NETs (neuro-endocrine tumors) wywodzące się z komórek neuroendokrynnych rozproszonych w różnych miejscach organizmu, tj. w przewodzie pokarmowym (żołądek, jelita – rakowiaki), trzustce (rakowiak, *gastrinoma*, *insulinoma*, *VIPoma*, *glucagonoma*, *somatostatinoma*), płucach (rak, rakowiak), tarczycy (rak), nadnerczach (guz chromochłonny), przytarczycach (rak), zwojach nerwowych (przyzwojak niechromochłonny), skórze (rak Merkla) czy gonadach (raki) – (4, 19). Łączna masa komórek neuroendokrynnych w ustroju człowieka jest tak duża, że uważa się je za największy gruczoł wewnętrzny wydzielania. Komórki neuroendokrynne produkują aminy (m.in. serotoninę, histaminę) oraz hormony peptydowe i stąd brała się ich dawna nazwa – komórki APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) i odpowiadające im guzy nowotworowe – *APUDomata*. Aktualnie układ ten nosi miano DNS (diffuse neuroendocrine system), czyli układ rozproszonych komórek neuroendokrynnych. Komórki te mają powinowactwo do soli srebra lub chromu, czyli są feochromocytami (16).

Nowotwory typu NETs występują sporadycznie, późno dają przerzuty i dzieli się je na guzy czynne, tj. produkujące hormony i guzy nieczynne, a więc nie wydzielające hormonów; te ostatnie diagnozuje się z reguły jedynie w oparciu o badania immunohistochemiczne. Guzy czynne typu NETs mogą ektopowo produkować hormony, od nazwy których uzyskują swą nomenklaturę, np. insulina – *insulinoma*, glukagon – *glucagonoma*, somatostatyna – *somatostatinoma*, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP) – *VIPoma*. Ponadto mogą produkować ACTH, ADH, MSH, GH, parathormon, kalcytoninę, *neurotensynę* (16). Markerami guzów endokrynnych jest neurospecyficzna enolaza (NSE – neuron specific enolase), chromogranina (CgA = CGA) A i C oraz synaptofizyna, ale dopiero przeciwciała monoklonalne pozwalają dokładnie określić rodzaj produkowanej substancji. Istotnym markerem jest także HVMAT-2 (human vesicular monoamine transporter isoform-2 – pęcherzykowy transporter monoamin człowieka z cytoplazmy do pęcherzyków synaptycznych) dla komórek ECL (enterochromaffin-like cells – komórek enterochromafinowych produkujących histaminę), służący diagnostyce rakowiaków (*carcinoides*) przewodu pokarmowego (4, 8, 17).

Według podziału WHO z 2010 r., nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego dzieli się na NETs G1 (neuroendocrine tumors 1), NETs G2 (neuroendocrine tumors 2), NECs (neuroendocrine carcinoma – raki neuroendokrynne) oraz MANEC (mixed adenoneuroendocrine carcinoma – raki mieszane

gruczołowo-neuroendokrynne) (19). Czasem komórki neuroendokrynne mogą tworzyć w żołądku początkowo guzy nienowotworowe, zbudowane z komórek G, produkujących w nadmiarze gastrynę (zespół Zollingera-Ellisona dający owrzodzenia przewodu pokarmowego), jako wyraz przewlekłego procesu zapalnego, aby dopiero z czasem, wskutek kilkuletniej hiperplazji komórkowej, doprowadzić do rozwoju rakowiaka (4). Potwierdzono to doświadczalnie u szczurów, podając im przez długi czas inhibitor pompy wodorowej (omeprozol) – (31). Rak endokrynny występuje także w szyjce macicy i oprócz typowych markerów dla nabłonka wykazuje również markery neuroendokrynne (NSE, synaptofizyna, CgA) oraz także ziarnistości widoczne w obrazie ultrastrukturalnym (33). Nowotwory endokrynne płuc – BPNETs (broncho-pulmonary neuroendocrine tumors) to grupa heterogennych guzów wywodzących się z DNS płuca, tj. rozproszonych komórek enterochromochłonnych błony śluzowej oskrzeli i reprezentowana jest przez rakowiaki typowe, rakowiaki atypowe oraz raki drobno- i wielkokomórkowe (19).

Inne nowotwory, tj. PNETs (peripheral neuroectodermal tumors – drobnokomórkowe, obwodowe guzy neuroektodermalne, czyli nerwiaki zarodkowe nerwów obwodowych – *neuroepitheliomata* – których markerami są: CgA, NSE, CD99, CD117, w mniejszym stopniu cytokeratyna i S-100, posiadające od 70 do 92 chromosomów), PNETs (nowotwory o tej samej nazwie, ale odmienne morfologicznie – primitive neuroectodermal tumors, np. nerwiak zarodkowy – *neuroblastoma* z amplifikacją onkogenu MYCN, czy jego bardziej dojrzała postać, czyli nerwiak zwojowy zarodkowy – *ganglioneuroblastoma* zlokalizowane zarówno w mózdzku jak i mózgu), MPNSTs (malignant peripheral nerve sheath tumors – złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych) czy IMTs (inflammatory myofibroblastic tumors – miofibroblastyczne nowotwory z odczynem zapalnym) są guzami sporadycznie opisywanymi i to z reguły tylko u ludzi (15, 17, 37). Na przykład nowotwór typu PNET/mięsak Ewinga (*sarcoma Evingi*) to drobnokomórkowy guz kości, bogaty w glikogen o błonowej ekspresji antygeny CD99, wykazujący translokację t(11;12)(q24;12) i bardzo rzadko (10%) – t(21;22)(q22;g12) – (8, 34). Skutkiem tej nieprawidłowości cytogenetycznej jest połączenie się genów FLT-1 (chromosom 11) z genem EWS (chromosom 12) prowadzące do powstania białka fuzyjnego o aktywności czynnika transkrypcyjnego. Są to zmiany pierwotne odpowiadające za transformację nowotworu, natomiast stwierdzenie dodatkowego chromosomu 8 zaliczane jest do aberracji wtórnej, związanej z progresą tego nowotworu. Mięsak Ewinga i PNET kości to nowotwory bardzo do siebie podobne, niemniej różniące się stopniem zróżnicowania neuroektodermalnego na rzecz mięsaka, który jest mniej złośliwy (8).

Zarówno nerwiak zarodkowy, jak i PNET/mięsak Ewinga u dzieci, w przeciwieństwie do osób dorosłych, zaliczają się do tzw. nowotworów drobnookrągło- (niebiesko-) komórkowych – small round (blue) cell tumors, ze względu na wygląd i błękitne barwienie się ich jąder. Nowotwory te są morfologicznie do siebie bardzo podobne i dlatego dla prawidłowej diagnozy wymagają uzupełniających badań immunohistochemicznych oraz molekularnych (8). W nerwiakowłóknikowości typu 1 z kolei gen NF-1 jest genem supresorowym kodującym neurofibrynę i zlokalizowany jest na chromosomie 17q11.2. Choroba albo dziedziczy się autosomalnie dominująco, albo dochodzi w niej do spontanicznych mutacji w tym *loci* (37). Nerwiakowłóknikowość typu 1 sprzyja także zachorowalności na chłoniaki. W nerwiakowłóknikowości typu 2 natomiast gen NF-2 zlokalizowany na chromosomie 22q12 koduje białko murlin, które wiąże się, z jednej strony, z aktyną, a z drugiej – z ECM komórki (34). Podobnie hipoglikemizujące guzy nie wywodzące się z trzustki – NIHCTs (non – islet hypoglycemic cell tumors) należą do rzadkości, a wśród nich wyróżnia się głównie guzy mezenchymalne (włókniakomięsaka, nerwiakomięsaka, śródbłoniaka, naczyniaka wywodzącego się z pericytów), jak również raka wątroby, raka kory nadnerczy czy raka anaplastycznego (16). Guzy te produkują insulinę, insulinopodobne czynniki wzrostu – IGF (insulin-like growth factors) oraz zużywają glukozę, prowadząc do silnego niedocukrzenia organizmu. Ponadto są nowotworami złośliwymi dającymi szybko przerzuty do wątroby.

Reasumując, zespoły MEN I i MEN II oraz nerwiakowłóknikowość typu 1 i typu 2 są klasycznym przykładem zespołów nowotworowych powstałych wskutek mutacji w genach supresorowych, dziedziczonej w sposób autosomalny i dominujący (34).

Dodatkowym problemem diagnostycznym w opisanych zespołach nowotworowych, tak jak w wielu innych nowotworach, są guzy graniczne – BTs (borderline case tumors), zwane carcinoma of low malignant potential – nowotworami o małym potencjale złośliwości (6). Są one nowotworami o mozaikowej budowie histologicznej, utrudniające lub wręcz uniemożliwiające ocenę stopnia ich złośliwości, a więc zdeterminowaną klasyfikację do grupy guzów złośliwych czy też niezłośliwych. W tym drugim przypadku mówimy o guzie podejrzanym o złośliwość, czyli o typowym guzie z pogranicza. Przykładem takich nowotworów są rakomięsaki (*carcinosarcomata*), w których dochodzi do równoczesnego rozplemu komórek nabłonkowych i/lub mioepitelialnych (spindle cell carcinoma) z komórek tkanki łącznej, przy obecności istoty międzykomórkowej – ECM, przypominającej lub formującej chrząstkę lub kość, także o charakterze złośliwym (36). Tkanka kostna oraz chrząstka może zatem pochodzić z różnych tkanek (nabłonkowej, łącznej, komórek mioepitelialnych), jak również wywodzić się z komórek

pnia o zdolności do wielokierunkowego różnicowania. Innymi przykładami BTs są nowotwory klasyfikowane pomiędzy rakami inwazyjnymi a gruczolakami, gdyż nie naciekają one destrukcyjnie ECM, ale mogą wszczepiać się do otrzewnej, np. z jajnika oraz chłoniaki wielkokomórkowe skóry (large cell cutaneous T cell lymphomas). Wywodzą się one z komórek T CD30 i są zbudowane z komórek limfoidalnych i towarzyszących im komórek nacieku zapalnego, co praktycznie uniemożliwia odróżnienie ich od chłoniaka typu lymphomatoid papulosis (także CD30) (34). Prawdopodobnie do omawianej grupy można także zaliczyć czerniakomięsaka (*melanosarcoma*), który ma więcej cech morfologicznych wspólnych z rakami (podobne pochodzenie z grzbietowej płyty ektodermalnej tak jak komórki nabłonkowe naskórka Merkla, reakcja na białko S-100, HMB-45, dodatni odczyn na keratynę) niż z mięsakami i właściwie powinien nazywać się czerniakorakiem (*melanocarcinoma*) (8).

Podsumowanie

W diagnostyce patomorfologicznej nowotworów coraz większe znaczenie odgrywają badania molekularne nad ich genami, tj. wykrywanie mutacji, delecji, rearanzacji czy amplifikacji genów, jak również wykrywanie dziedzicznych predyspozycji do onkogenezy, np. nosicielstwa mutacji genów TP53 czy Rb (8). Jedne geny, np. TP53 często ulegają mutacji i to w większości nowotworów (> 60%), a inne, np. gen białaczkowy c-ABL (Abelson leukemia virus – nazwa pochodząca od mysiego wirusa białaczkotwórczego) – rzadko (17). Badania genetyczne są także przydatne w rokowaniu, ocenie czynników predykcyjnych oraz diagnostyce niektórych nowotworów, np. chłoniaków, poprzez ocenę klonalnej rearanzacji genów receptorowych ich limfocytów lub translokacji genów, np. w mięsaku Ewinga, czemu z kolei służy fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* – FISH (fluorescence in situ hybridization) (39). Metoda ta jest także przydatna do wykrywania amplifikacji genów, np. *MYCN* w nerwiakach zarodkowych, która to zmiana charakteryzuje się obecnością tzw. minipar (double minutes, dmin.), a więc licznych, bardzo małych fragmentów pozachromosomowego DNA, względnie regionów o zatartej strukturze chromosomów HSR (homogeneous staining regions) w chromosomach zawierających wiele kopii genu (8). Z kolei do wykrycia obecności transkryptu (onkogenu) BCR-ABL (BCR – break point cluster region – region chromosomu 22, dokąd została przesunięta część protoonkogenu ABL z chromosomu 9) w nielicznych komórkach nowotworowych chłoniaków czy białaczek, jakie mogłyby pozostać w organizmie po chemio- czy radioterapii, czyli tzw. choroby resztkowej – MRD (minimal residual disease), używa się techniki PCR (polymerase chain reaction – reakcji łańcuchowej polimerazy) (8). Ponadto metodą tą różnicuje się rozplem nowotworowy (monoklonalny)

od rozplemu odczynowego, poliklonalnego. Istnieje także możliwość zastosowania techniki mikromacierzy dla oceny DNA, czyli pomiaru ekspresji kilku tysięcy genów, co pozwala na ustalenie molekularnego profilu badanego nowotworu i opracowanie indywidualnego toku leczenia (39).

W badaniach patomorfologicznych nowotworów stosuje się także metody cytogenetyczne pozwalające m.in. wykazać utratę chromosomów, dodatkowe ich kopie oraz powtarzalność zmian chromosomalnych, jakie spotyka się np. w chłoniaku grudkowym, mięsaku Ewinga, nerwiaku zarodkowym, czy przewlekłej białaczkze szpikowej (34).

Geny supresorowe (antyonkogeny) dzieli się na geny bramkowe, bezpośrednio zaangażowane hamujące w regulację cyklu podziałowego na poszczególnych jego etapach i geny opiekuńcze, odpowiedzialne za stabilizację genetyczną komórki. Oba typy genów działają w sposób recesywny (8). Inaktywacja obu alleli genu opiekuńczego, czyli utrata heterozygotyczności LOH (loss of heterozygosity), usposabia do kolejnych mutacji, np. w innych genach, tj. supresorowych genach bramkowych i/lub protoonkogenach, co jest m.in. powodem, że komórki wchodzą w niepohamowany cykl podziałów mitotycznych, których efektem jest transformacja nowotworowa. Spośród ponad 100 poznanych genów supresorowych ostatnio dwa budzą nadzieję na bardziej skuteczny postęp w terapii, a mianowicie gen BLM (helikaza Blooma) oraz gen alfa-Klotho (28, 35). Nazwa tego ostatniego pochodzi od greckiej bogini Klotho, córki Zeusa i Temidy, która przędła nić życia, natomiast dwie inne jej siostry Mojry (rzymskie Parki), tj. Lachesis ją snuła, a Atropos – przecinała, a więc wszystkie trzy decydowały o długości naszego życia. Gen ten koduje białko błonowe związane z receptorem dla czynnika wzrostu fibroblastów (FGF23), reguluje homeostazę fosforanowo-wapniową, jest odpowiedzialny za opóźnienie procesu starzenia się oraz śmierć komórek i wykazuje obniżoną ekspresję w wielu nowotworach. Cecha ta jest skorelowana z bardziej agresywnym fenotypem nowotworów i charakteryzuje się m.in. hipermetylacją wysp CpG w obrębie regionu promotorowego oraz deacylacją histonów (35). Z kolei gen BLM, należący do rodziny helikaz RecQ o cechach ATP-azy, to białko określane mianem strażnika genomu (caretakers guardian of the genome). Komórki z niedoborem helikazy Blooma mają 100-krotnie większą skłonność do transformacji nowotworowej i 10 × większą do mutacji. Komórki nowotworowe z mutacjami genu BLM tracą chromosomy, wytwarzają natomiast mikrojądra i „wyrzucają” materiał genetyczny poza jądro, co generuje zmiany aneuploidalne, z reguły związane ze złym rokowaniem klinicznym (28). Zmiany te można wykryć m.in. metodą cytometrii przepływowej poprzez ocenę ploiddii DNA i określić rokowanie pacjenta. Tak więc dzięki badaniom molekularnym próbuje się określić staty-

styczne prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów, co z kolei pozwala na kwalifikację pacjenta do grupy małego lub dużego ryzyka wznowy nowotworowej i zastosowania odpowiedniej terapii, w której oprócz klasycznej radio- i chemioterapii wykorzystuje się ostatnio także immunoterapię. Celem tej ostatniej jest m.in. przełamanie tolerancji immunologicznej organizmu po to, aby limfocyty cytotoksyczne skutecznie niszczyły komórki nowotworowe.

W końcu należy wspomnieć o tym, że transformacja nowotworowa to efekt działania nie tylko czynników genetycznych i środowiskowych, ale także zmian epigenetycznych. Do tych ostatnich zalicza się np. zjawisko metylacji DNA, dokładnie opisane w genie CDH1 (cadherin 1), kodującym kadherynę. Mutacja tego genu związana jest z wieloma nowotworami, zaś utrata funkcji – z progresją nowotworową (38). Gen ten, ulegając hipermetylacji na początku onkogenezy i zmodyfikowaniu w czasie progresji nowotworowej, może także powtórnie ulec reekspresji, np. w węzłach chłonnych lub ognisku przerzutowym. Tym sposobem zmiany epigenetyczne biorą udział w transformacji nowotworowej, wpływając na ekspresję genów i destabilizację genomu.

Piśmiennictwo

1. Ashton-Key M., Biddolph S. C., Stein H.: Heterogeneity of bcl-2 expression in MALT lymphoma. *Histopathology* 1995, 26, 75-78.
2. Bates A. W., Norton A. J., Baihun S. I.: Malignant lymphoma of the urinary bladder: a clinicopathological study of 11 cases. *J. Clin. Pathol.* 2000, 53, 458-461.
3. Bonetti F., Pea M., Martigoni G.: Clear cell ("sugar tumor") of the lung is a lesion strictly related to angiomyolipoma – the concept of a family of lesions characterized by the presence of the perivascular epithelioid cell (PEC). *Pathology* 2003, 11, 156-160.
4. Boon N. A., Colledge N. R., Walker B. R., Hunter J. A. A.: *Choroby wewnętrzne Davidsona*. T. 1, 2, 3. Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2006.
5. Changati R. S.: Recurring chromosomal abnormalities in non-Hodgkin's lymphoma: histologic and clinical significance. *Semin. Hematol.* 2000, 37, 396-405.
6. Chaplin A., Conrad D. M., Tatlić C., Jollimore J., Walsh N., Covert A., Pasternak S.: Primary cutaneous PEComa. *Am. J. Dermatopathology* 2010, 32, 310-312.
7. Dabbs D. J.: *Diagnostic immunohistochemistry*. Churchill Livingstone Elsevier. Second Ed. 2006.
8. Domagała W., Chosia M., Urańska E.: *Podstawy patologii*. PZWL, Warszawa 2010.
9. Farinha P., Gascoyne R.: Helicobacter pylori and MALT lymphoma. *Gastroenterology* 2005, 128, 1579-1605.
10. Folpe A. L., Kwiatkowski D. J.: Perivascular epithelial cell neoplasms: pathology and pathogenesis. *Hum. Pathol.* 2010, 41, 1-15.
11. Gaffey M., Milles S., Zarbo R.: Clear cell tumor of the lung: Immunohistochemical and ultrastructural evidence of melanogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991, 15, 644-653.
12. Goldblum J. R.: Gastrointestinal stromal tumors. A review of characteristic morphologic, immunohistochemical and molecular genetic features. *Am. J. Clin. Pathol.* 2002, 117, 49-61 (suppl.).
13. Greenson J. K.: Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut. *Mod. Pathol.* 2003, 16, 366-375.
14. Hornick J. L., Fletcher C. D.: PEComa: what do we know so far? *Histopathology* 2006, 48, 7-82.
15. Isaacson P. G.: Gastrointestinal lymphomas of T- and B-cell types. *Mod. Pathol.* 1999, 12, 151-158.
16. Kruger S., Schmidt H., Kausch I., Bohle A., Holzhausen H., Johannson R., Feller A.: Primitive neuroectodermal tumor (PNET) of the urinary bladder. *Path. Res. Pract.* 2003, 199, 751-754.
17. Krus S., Skrzypek-Fakhoury E. (red.): *Patomorfologia kliniczna*. PZWL, Warszawa 2007.
18. Liu T. Y., Dei P. H., Kuno S. H., Lin C. W.: Early low grade MALToma rarely transforms into diffuse large cell lymphoma or progresses beyond the stomach and regional lymph nodes. *J. Forms Med. Assoc.* 2010, 6, 463-471.
19. Mai K. T., Belanger E. C.: Perivascular epithelioid cell tumour (PEComa) of the soft tissue. *Pathology* 2006, 38, 415-420.
20. Miettinen M.: Gastrointestinal stromal tumors. An immunohistochemical study of cellular differentiation. *Am. J. Clin. Pathol.* 1988, 89, 601-610.
21. Miettinen M., El Rifai W., Sobin H. L.: Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum. Pathol.* 2002, 33, 478-483.
22. Miettinen M., Lasota J.: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol. J. Pathol.* 2003, 54, 3-24.
23. Miettinen M., Sobin L. H., Sarlomo-Rikala M.: Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod. Pathol.* 2000, 13, 1194-1142.
24. Milewicz A. (red.): *Endokrynologia kliniczna*. T. III. PTE, Warszawa 2012.
25. Navratil E., Gaulard P., Kanavaros P.: Expression of the bcl-2 protein in B cell lymphoma arising from mucosa associated lymphoid tissue. *J. Clin. Pathol.* 1995, 48, 18-21.
26. Niederkorn J. Y., Stein-Streilein J.: History and pathology of immune privilege. *Ocular Immun. Inflammation* 2010, 18, 19-23.
27. Pamizo-Santos A., Sola I., de Alava E.: Angiomyolipoma and PEComa are immunoreactive for Myo D1 in cell cytoplasmic staining pattern. *Appl. Immunohistoch. Mol. Morphol.* 2003, 11, 156-160.
28. Popielarski M., Woźniak K.: Helikaza Blooma „strażnik” genomu. *Post. Biol. Kom.* 2013, 2, 183-192.
29. Ritter J. H., Milles S. E., Gaffey M. J.: Clear cell tumors of the alimentary tract and abdominal cavity. *Semin. Diagn. Pathol.* 1997, 14, 213-219.
30. Roitt I., Brostoff J., Male D.: *Immunologia*. PZWL, Wyd. Med. Słowiński Verlag, Warszawa 2000.
31. Sapiżyński R.: Nowotwory tkanki krwiotwórczej u psów i kotów. Część II. Chłoniaki u kotów – przyczyny, postacie kliniczne i rozpoznanie. *Życie Wet.* 2008, 83, 462-468.
32. Shanker V.: Soft tissue tumors perivascular epithelioid cell family of tumors (PEComa) of soft tissue general. *Path. Qutl.* 2013, 15, 2-12.
33. Silbernagl S., Lang F.: *Taschenatlas Pathophysiologie*. 3 ed. Georg Thieme Verlag K.G., Stuttgart, Germany 2009.
34. Stachura J., Domagała W.: *Patologia – znaczy słowo o chorobie*. T. I, II. PAU, Kraków 2003.
35. Szymczak A., Forma E.: Struktura i funkcja białka Klotho. *Folia Med. Lodz.* 2012, 39, 151-187.
36. Thiery J. P.: Epithelial – mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2, 442-454.
37. Tucker T., Wolkenstein P., Revuz J., Zeller J., Friedman J. A.: Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. *Neurology* 2005, 65, 205-211.
38. Qi J., Zhu Y. Q., Luo J., Tao W. H.: Hypermethylation and expression regulation of secreted frizzled – related protein genes in colorectal tumor. *World J. Gastroenterol.* 2006, 12, 7113-7117.
39. Usdin K., Grabczyk E.: DNA repeat expressions and human disease. *Cell Mol. Lif Sci.* 2000, 57, 914-924.
40. Veldhoen N., Stewart J., Brown R., Milner J.: Mutations of the p53 gene in canine lymphoma and evidence from germ line p53 mutations in the dog. *Oncogene* 1998, 16, 249-255.
41. Watanabe R., Nanko A., Fukuda S.: Lymphocytoma cutis due to perced earrings. *J. Cutan Pathol.* 2006, 33 (Suppl.), 9-16.
42. Watson P., Wood K. M., Lodge A., McIntosh G. G., Milton I., Piggott N. H.: Monoclonal antibodies recognizing CD5, CD10 and CD23 in formalin – fixed, paraffin – embedded tissue: production and assessment of their value in the diagnosis of small B-cell lymphoma. *Histopath.* 2000, 36, 145-150.
43. Wells A. P., Franz C.: Medullary carcinoma of the thyroid. *World J. Surg.* 2000, 24, 952-962.
44. Williamson S. R., Cheng L.: Perivascular epithelial cell tumor of the urinary bladder. *J. Urol.* 2011, 185, 1473-1474.
45. Yang E., Korsmeyer S.: Molecular thanatopsis. A discourse on the BCL2 family and cell death (review). *Blood* 1996, 88, 1291-1298.
46. Yong L. S., Dawson C. W., Eliopoulos A. G.: The expression and function of Epstein-Barr virus encoded latent proteins. *J. Clin. Mol. Pathol.* 2000, 53, 238-247.
47. Yoshida M.: Multiple viral strategies of HTLV-1 for dysregulation of cell growth control. *Annu. Rev. Immunol.* 2001, 19, 475-482.
48. Zachary J. E., McGavin M. D.: *Pathologic basis of veterinary disease*. Elsevier Mosby St. Louis, Missouri 2012.