Narządowa lokalizacja i klasyfikacja nowotworów: patomorfologia, rokowanie kliniczne i podstawy terapii

JANUSZ A. MADEJ

Zakład Patomorfologii i Weterynarii Sądowej, Katedra Patologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, ul. Norwida 29, 50-375 Wrocław

Otrzymano 11.04.2018

Zaakceptowano 23.05.2018

Madej J. A.

Organ location and classification of neoplasms: pathomorphology, clinical prognosis and basics of treatment

Summary

The study describes the organ location of neoplasms, their classification, karyotypic and phenotypic changes and biomarkers. The majority of neoplasms mentioned in the study behave typically in their local growth, infiltration and destruction of neighboring tissues, recurrence and metastasis. Nonetheless, numerous exceptions from that rule are noted. The study discusses the process of the formation of monoclonal cells in malignant tumors, especially in lymphomas. The phenotypic markers of differentiation have been useful in the classification of neoplasms. Neoplastic differentiation begins at the molecular level, which is reflected in the phenotype of the cells, and the direction of differentiation usually corresponds to the initial tissue. The neoplastic cell genome is unstable and susceptible to mutation, which may also be influenced by viruses that change the genetic code. This affects the cell cycle and results in proliferation prevailing over necrosis and apoptosis. The karyotypic changes in neoplastic cells are transmitted from generation to generation; they are irreversible and progressive. Moreover, these cells, as compared to normal cells, show higher resistance to various stress factors, which may play an important role in their progression to a malignant phenotype.

It has been shown that malignant neoplasms express the whole range of malignant characteristics, although this feature is not constant and may be influenced by the genetic instability of the cells, by the microenvironment and/or by the treatment.

Keywords: classification and differentiation of neoplasms, phenotype and karyotype of neoplasms, biomarkers

Nowotwory można podzielić według ich pochodzenia tkankowego na: 1 – zbudowane z jednego typu komórek miąższowych (zdecydowana większość), 2 – więcej niż jednego typu komórek nowotworowych – guzy mieszane, wywodzące się z reguły z jednego listka zarodkowego, np. guz mieszany ślinianki (*adenoma pleomorphum, tumor mixtus*), guz mieszany sutka (*tumor mixtus mammae*) oraz 3 – więcej niż jednego typu listka zarodkowego – *teratoma, teratocarcinoma* – np. w kompozycji z rakiem pęcherzyka żółtkowego – YST (yolk sac tumour – 10, 12). Aktualnie obowiązuje klasyfikacja nowotworów oparta na ich histogenezie, w związku z czym nowotwory dzieli się na: wywodzące się z multipotencjalnych komórek macierzystych gonad – nowotwory germinalne, czyli zarodkowe – germ cell tumours, z wyjątkiem *choristoma*, czyli odprysku heterotopowego – heterotopic rest oraz ha-

martoma (błędniaka) – imitujących nowotwór, nowotwory nabłonkowe – *epitheliomata* (niezróżnicowane, czyli anaplastyczne, zróżnicowane narządowo, np. rak wątrobowokomórkowy i zróżnicowane, z podkreśleniem, że komórki nabłonka pochodzą z trzech listków zarodkowych, tj. mezo-, ekto- i endodermy) oraz nowotwory nienabłonkowe (mezenchymalne i mezodermalne – *mesenchymomata*) – niezróżnicowane i zróżnicowane (11, 12). Nowotwory mezenchymalne, wg kryterium klinicznego, dzieli się czasem na kostniakomięsaki (guzy kości) i mięsaki tkanek miękkich. Te ostatnie, według Suenna (cyt. 23), wywodzą się z mezodermy embrionalnej i dzieli się je na nowotwory drobnookrągłokomórkowe (np. *lymphoma, sarcoma Ewingi*), nowotwory wrzecionowatokomórkowe (np. *fibrosarcoma*) i nowotwory pleomorficzne (np. *liposarcoma pleomorphicum*). Ponadto wyróżnia się no-

wotwory: tkanki barwnikotwórczej, tkanki nerwowej i paraganglialnej – chromochłonne i niechromochłonne, nowotwory złożone, np. *fibroadenoma* (włókniakogrzczolak), *carcinosarcoma* (mięsakorak) – zbudowane z komórek różnicujących się w różnych kierunkach (rozbieżne różnicowanie), a nawet wywodzących się z dwóch lub trzech listków zarodkowych, np. potworniak germinalny – *teratoma s. dysembryoma*, zwany także *teratoma coetanum*, czyli „równy z wiekiem” chorego oraz nowotwory z układu rozproszonych komórek neuroendokrynnych – DNS (diffuse neuroendocrine system, zwanych dawniej APUD (amine precursor uptake and decarboxylation), z których powstają guzy typu NETs (neuroendocrine tumours) o lokalizacji ektopowej i nieektopowej (6, 10, 12).

W wymienionym guzie mieszanym sutka tkanka chrzęstna i kostna mogą pochodzić z komórek nabłonka, komórek tkanki łącznej, komórek mioepitelialnych lub komórek pnia o zdolności wielokierunkowego różnicowania. Taka mozaika budowy histologicznej utrudnia lub wręcz uniemożliwia ocenę nowotworu, np. czy ma on charakter złośliwy, czy niezłośliwy i mamy do czynienia z pojęciem guza podejrzanego o złośliwość, a więc guza z pogranicza – BTc (borderline case tumour), zwanego także rakiem o małym potencjale złośliwości – carcinoma of low malignant potential (12). Z kolei niektóre z potworniaków, ze względu na pochodzenie klonalne, są na pograniczu zaburzeń rozwojowych i nowotworów niezłośliwych. W końcu należy wspomnieć, że w 3-10% przypadków nowotworów, mimo obecności mnogich przerzutów, nie udaje się wykryć przy pomocy badań kliniczno-laboratoryjnych oraz obrazowych ich ogniska pierwotnego (cancer of unknown primary site) lub ognisko takie z czasem samoistnie zanika (5).

Nowotwory można także klasyfikować zgodnie z kierunkiem różnicowania się ich komórek, wykorzystując do tego celu: mikroskop świetlny, mikroskop elektronowy, badania immunocyto(histo)chemiczne, cytometrię przepływową, wykrywając obecność markerów biologicznych (np. receptorów ER, PR, *c-erbB-2/HER2*, PSA, CEA, produktów zmutowanego genu *TP53*) lub posługując się metodami molekularnymi (7, 12, 15). Niestety, mimo wielu metod różnicowanie komórek pozwala jedynie na ocenę tkanki, z której się wywodzą, nie wskazując jednocześnie, z jakiego narządu on pochodzi. Ma to istotne znaczenie w rokowaniu i terapii, w myśl zasady *bene diagnoscitur bene curantur*, mimo że większość komórek nowotworowych wykazuje różnicowanie, czyli stan epigenetyczny (przeprogramowanie) w kierunku komórek, z których prawdopodobnie pochodzą, o czym świadczy zachowanie przez nie wielu cech fenotypowych tkanek, z jakich się wywodzą (6). Na przykład stopień zróżnicowania komórek nowotworu niezłośliwego z reguły odpowiada tkance, z której się on wywodzi. Zasada ta nie obowiązuje natomiast

w przypadku komórek pluripotencjalnych, które mogą dalej nie różnicować się, np. w *carcinoma embryonale testis*, różnicować w tkanki pozazarodkowe (YST), złośliwy nabłoniak kosmówkowy (*choriocarcinoma*) lub komórki somatyczne (*teratoma*) (3, 12). Podobnie między nowotworami anaplastycznymi, w których nie można dostrzec już żadnych cech różnicowania, a wywodzącymi się z różnych tkanek, istnieje większe podobieństwo niż między nowotworami anaplastycznymi a tkanką, z której pochodzą. Trzeba bowiem podkreślić, że różnicowanie komórek jest procesem bardzo skomplikowanym i pobudzonym m.in. przez czynniki transkrypcji, czyli białka bHLH i białka WNT, jak i hamowanym przez białka ID – zapobiegające przedwczesnej reakcji (18). Istnieje także, mało popularny, podział nowotworów wg ich organogenezy, tj. wynikający z budowy histologicznej przerzutu, na podstawie którego można wnioskować o macierzystym narządzie guza pierwotnego, np. przerzut w płucach zbudowany z komórek jasnych świadczy o raku jasnokomórkowym nerki, a komórek hepatoidalnych o obecności raka wątroby. Z kolei w cytodiagnostyce, która opiera się na ocenie morfologicznej izolowanych komórek nowotworowych, wyraźnie różniących się od tkanki macierzystej, stosuje się podział wynikający z ich wspólnego pochodzenia i budowy morfologicznej. Wyróżnia się zatem nowotwory nabłonkowe, mezenchymalne oraz nowotwory „okrągłokomórkowe”, których komórki mają wprawdzie podobny wygląd, ale odmienne pochodzenie tkankowe, np. *histiocytoma*, *mastocytoma* czy *lymphoma* (22).

Taki zróżnicowany stan wiedzy był inspiracją do dokonania w niniejszym opracowaniu próby usystematyzowania narządowej lokalizacji i klasyfikacji nowotworów wraz z przedstawieniem ich zmian kariotypowych oraz biomarkerów nowotworowych.

Dynamika zmian morfologicznych, kierunek różnicowania, zmiany kariotypu

Madaj J. A. w opracowaniu „Rola immunohisto(cyto)chemii, antygenów oraz markerów komórkowych w diagnostyce i histogenezie nowotworów” (16) przedstawia klasyfikację nowotworów, zarówno często występujących w organizmie, jak i rzadko spotykanych, takich jak: *MALTomata*, *GISTomata* (GISTs), *PECo-mata*, zespoły MEN I i II oraz związane z nimi nowotwory neuroendokrynnie (NETs), jak również opisano lokalizację narządową nowotworów. Większość wymienionych nowotworów podlega ogólnym zasadom miejscowego wzrostu w zakresie jego szybkości, przebiegu i zachowania się wobec otoczenia, a więc nacieczenia i destrukcji sąsiedztwa (nowotwór miejscowo złośliwy – *neoplasma semimalignum*), wznowy lub przerzutowania. Nowotwory te rosną egzo-, mezo- lub endofitycznie, względnie mają nieregularny kształt i obrzeże, zwłaszcza w narządach miękkich lub wyjątkowo wydostają się, jak *leio-*

myoma nascens („mięśniak rodzący się”), z macicy na zewnątrz jej szyjki (12). Nowotwory najczęściej wywodzą się z tkanki nabłonkowej i szpiku kostnego, co wynika z obecności w nich multipotencjalnych komórek macierzystych. Są jednak od tych zasad liczne wyjątki i tak niezłośliwy *angiofibroma* rośnie wybitnie naciekowo, *angiomyolipoma renis* powoduje śmiertelne krwotoki, *lipoma* – wykazuje aberracje chromosomalne, np. translokacje t(3;12) (q27-28; q13-15), *tumor gigantocellularis ossis* może dawać przerzuty do płuc, zaś *papilloma* pęcherza moczowego złośliwieć, a jego operowane fragmenty są powodem „przerzutów przez implantację” (10). Podobnie niezłośliwy *leiomyoma uteri* może, ale tylko w okresie ciąży, dawać u kobiet przerzuty, aczkolwiek uważa się je raczej za ogniska metaplastyczne. Z kolei niektóre nowotwory złośliwe, np. *melanoma malignum*, oprócz klasycznych przerzutów, tworzą guzki satelitarne i tzw. przerzuty tranzytowe (in-transit), natomiast *carcinoma intraductale mammae*, często wieloogniskowy, paradoksalnie nie daje przerzutów, podobnie jak *fibrosarcoma pretuberans atque recidivans*, lecz szybkie wznowy pooperacyjne. *Mesenchymomata benigna*, np. *lipomyoma*, *angiomyolipoma*, jeżeli występują w dzieciństwie łącznie z wadami rozwojowymi, traktuje się albo jako nowotwory, albo jako *hamartoma* (22). Czasem rak nerki może mieć torebkę łącznotkankową, mięsaki – torebkę rzekomą, natomiast niezłośliwy histiocytoma i naczyńniaki paradoksalnie jej nie tworzą. Z kolei *neoplasma muco-planoepitheliale* ślinianki rośnie w sposób nieprzewidywalny, tzn. złośliwieje lub nie, a *carcinoma sarcomatoides renis*, mimo że zbudowany jest z komórek mięsakopodobnych, wykazuje obecność cytokeratyny i desmosomów, tj. markerów różnicowania nabłonkowego. *Carcinoma in cicatrice* – rak w bliznie pogruźliczej w płucach, jest nowotworem kolagenotwórczym (desmoplastycznym), natomiast włóknienie jego zrębu ma charakter wtórny (20). Z kolei *carcinoma hepatoides ventriculi* zbudowany jest zarówno z komórek gruczolowych, jak i komórek zawierających glikogen, żółć i kule szkliste, a *tumor phylloides mammae* to przykład nowotworu występującego aż w trzech postaciach: niezłośliwej, o ograniczonej złośliwości i złośliwej. Czasem paradoksalnie wynik badania histopatologicznego jest ujemny, np. przy zupełnej autolizie szpiku kostnego spowodowanej u ludzi ostrą białaczką szpikową AML (acute myeloblastic leukaemia – charakteryzującą się obecnością genu hybrydowego *AML1-CBF-alfa/ETO*, aktywnością mieloperoksydazy, esterazy chloroocetanu ASD naftolu i immunofenotypem MPO⁺, CD43⁺ MT1) – typu zieleniaka (zieloniaka) – *chloroma*, w której dojrzewające mieloblasty naciekają tylko okostną i nadają jej barwę intensywnie zieloną – ewenement kolorystyczny w całej onkologii (4, 23). Samoistnej cytoredukcji ulega także rak z komórek C tarczycy, w którym obserwuje się kumulację zarówno złogów

amyloidu pochodzącego z kalcytoniny (reakcja immunologiczna), jak i wapnia (kalkosferytów) oraz nasiloną desmoplazję, ale z zachowaną produkcją serotoniny i amin katecholowych (12).

W większości narządów, z wyjątkiem serca, dominują nowotwory pierwotne nad nowotworami wtórnymi i to zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Nowotwory przerzutowe serca są u ludzi 100-krotnie częstsze niż pierwotne i powstają drogą limfatyczną, naciekają osierdzie oraz nasierdzie, natomiast drogą krwionośną infiltrują mięsień sercowy (19). Nowotwory serca są zlokalizowane głównie w przedsionkach (zwłaszcza lewym), rzadziej w komorach. Niezależnie od tego część zmian rozplamowych w obrębie układu naczyniowego nie ma charakteru zmian nowotworowych, ale wad rozwojowych, czyli malformacji naczyniowych (vascular malformations), np. znamię naczyńniakowe, naczyńniakowatość, naczyńniak pająkowaty, błędniaków (*hamartomata*), zmian nabytych, względnie są to nowotwory na pograniczu guzów złośliwych i niezłośliwych. W ich diagnostyce istotną rolę odgrywają odczyny immunohistochemiczne na czynnik VIII, antygen CD31 i CD34. Z kolei wśród nowotworów gruczołów dokrewnych dominują zdecydowanie gruczolaki nad rakami. Nowotwory te, np. w zespole MEN I spowodowane są brakiem białka meniny, kodowanej przez zmutowany gen supresorowy *MEN1*, zaś w zespole MEN II – przez zmutowany gen *RET* (12). Niektóre nieodróżniane nowotwory, np. rak drobnokomórkowy płuc, są źródłem ektopowej produkcji hormonów (ACTH), czyli zlokalizowanej poza gruczołem wydzielania wewnętrznego. Wątroba i płuca stanowią zdecydowanie najczęstszą lokalizację przerzutów odległych (raki, czerniaki, mięsaki i chłoniaki), w szpiku kostnym brak jest nowotworów łagodnych, a szpiczak może mieć ponadto lokalizację pozakostną, np. w migdałkach czy nerkach. Charakter wirusowy ma *adenomatosis multiplex ovis* (enzootyczna gruczolaczycza płuc – Jag-zieckte) powstająca wieloogniskowo (3). Najczęstszymi nowotworami złośliwymi kości są przerzuty, a nowotwory mózgu to przyczyna 2% zgonów u ludzi. Niektóre nowotwory, np. chłoniak z limfocytów Th dróg oddechowych, zwany angiocentryczną zmianą immuno-proliferycyjną, w której można wykryć wirusa Epsteina-Barr, trudno odróżnić od nacieku zapalnego (12). Charakter odczynu zapalnego mogą przybierać także B lub T komórkowe rozrosty rzekomochłoniakowe (*psuedo-lymphoma* – benign hyperplastic lymphoid infiltrate), a histiocytoza reaktywna – wykazywać progresję, regresję oraz naprzemienne zwiększenie lub zmniejszenie się zmian (wax and wane) (17). Podobnie nacieki limfocytów w *MALToma* zwany „zmianą limfocytarno-nabłonkową” (lymphoepithelial lesions) imituje przewlekły odczyn zapalny typu autoagresyjnego. Czasem, np. w czerwienicy prawdziwej (*poly-cythemia rubra vera*), rozplam komórek nowotworowych

może być na stałym poziomie, a nawet ulegać regresji, jako tzw. faza „wypalenia” (stent stage), prowadząca do metaplastji szpikowej i mielofibrozy (10). Ponadto istnieje tzw. postać tłacza nowotworu, np. w szpiczaku plazmocytowym (smouindolent myeloma), w której 10% pacjentów nie wymaga leczenia, ponieważ choroba przebiega łagodnie (18). Takich wyjątków jest więcej i powinny być one uwzględniane u pacjentów w indywidualnej terapii.

Jeżeli liczba nowotworów u jednego pacjenta jest różna, tj. od jednego do kilku (tzw. skaza nowotworowa) i zróżnicowana rodzajowo, uważa się, że jest to zjawisko przypadkowe, natomiast gdy są to nowotwory jednego typu, pod uwagę bierze się zmiany genetyczne lub hormonalne (12). Czasem nowotwory mogą samistnie zanikać lub z guza niedojrzałego (złośliwego) powstaje dojrzały (niezłośliwy).

Rozplem tkanek może przybierać postać zmian przednowotworowych (*laesio praecancerosus*), stanów przednowotworowych właściwych i niewłaściwych (*status praecancerosus*, np. u ludzi w *xeroderma pigmentosum* rośnie ryzyko powstania raka skóry, a w marskości wątroby – raka wątrobokomórkowego) oraz raka przedinwazyjnego (*carcinoma praeinvasivum*, *carcinoma in situ* – rak O°; która to nazwa, wraz z określeniem „dysplazja dużego stopnia”, aktualnie zastąpione są terminem „neoplazja śródnabłonkowa” – SIN). Istnieje też podział na stany przedrakowe względne (*relativae*) i stany przedrakowe bezwzględne (*absolutae*); te drugie obligatoryjnie, w przeciwieństwie do pierwszych, prowadzą do uzłośliwienia nowotworu. Nowotwory złośliwe mają charakter monoklonalny, tzn. w jednej komórce zostaje przypadkowo inaktywowany chromosom od matki, np. X1, a w innej chromosom X2 od ojca. Takie przypadkowe rozmieszczenie komórek z chromosomem X1 lub X2 ma miejsce w komórkach prawidłowych, natomiast w komórkach nowotworowych inaktywowany jest tylko jeden z tych chromosomów, co ma świadczyć o klonalności komórki nowotworowej (9). Następnie dochodzi do kolejnej zmiany genetycznej w komórce i powstaje nowy klon, mniej wrażliwy na sygnały regulacyjne, pojawia się kolejna mutacja i tak około 4-5 razy, co nosi miano progresji nowotworowej. Pojedyncza mutacja powoduje bowiem tylko proliferację tkanki prawidłowej, której efektem jest indukcja nowotworu niezłośliwego. Dopiero włączenie się kolejnych torów mutacyjnych doprowadza do oligoklonalnego wzrostu nowotworu, np. *in situ*, a następnie powstania nowotworu złośliwego. W końcu powstaje klon komórek zupełnie niezależnych od jakichkolwiek sygnałów regulacyjnych, który rozsiewa się w organizmie, prowadząc do jego śmierci. Ponadto istnienie bloku w procesie dojrzewania i różnicowania powoduje, że klon komórek nowotworowych może wykazywać znaczną różnorodność cech morfologicznych, cytogenetycznych, immunologicznych i molekularnych.

Przykładem markerów klonalności są m.in. translokacje chromosomów Philadelphia t(9;22) oraz translokacje 8:14, 8:22 i 8:2 – obserwowane w białaczkach i chłoniaku Burkitta u ludzi (6).

Wszystkie chłoniaki, zarówno nieziarnicze, jak i ziarnicze (choroba Hodgkina), są złośliwe (nie ma bowiem form łagodnych, jak w przypadku innych nowotworów, a jeżeli proliferacja komórek ma przebieg niezłośliwy to jest to raczej pomyłka diagnostyczna aniżeli chłoniak) i monoklonalne (każdy limfocyt wytwarza tylko jeden receptor antygenowy, immunoglobulinowy w komórkach B lub receptor powierzchniowy komórek T, TCR), czym różnią się od poliklonalnych procesów odczynowych (16). Najzłośliwsze są chłoniaki typu T, kolejno typu B i chłoniaki typu *MALTomata*, czyli pozawęzłowe.

W etiopatogenezie nowotworów krwinek białych bierze się pod uwagę:

- translacje chromosomalne, mogące prowadzić np. do fuzji elementów przynależnych do dwóch genów, co często powoduje powstanie genu fuzyjnego (genu hybrydowego), kodującego nowe białko chimeryczne. Przykładem jest białko fuzyjne BCR/ABL, kodowane przez gen fuzyjny obecny na 22 chromosomie Philadelphia w przewlekłej białaczce szpikowej u ludzi, które zapobiega śmierci komórek nowotworowych poprzez hamowanie ich apoptozy i następową akumulację w organizmie. Czasem dłuższa ekspozycja komórek B na rekombinazy, tj. enzymy rearanżacji komórkowej, wpływa na większą częstość pojawienia się chłoniaków B niż T-komórkowych (1). Aktualnie translokacje te, jako zjawisko powtarzające się w opisanych nowotworach, uważa się za aberracje chromosomowe dla nich swoiste. Inne natomiast aberracje z reguły nie dotyczą nowotworów pochodzących z tkanki limfatycznej czy układu krwiotwórczego, a guzów litych, np. amplifikację genów *N-MYC* i *HER-2* obserwuje się w raku sutka i nerwiaku, a delecję chromosomów 13q i 14 w siatkówczaku oka czy 17p, 5q i 18q w raku okrężnicy. Ponadto zauważono, że mutacja komórek immunologicznie kompetentnych w niektórych chłoniakach przyczynia się do rozwoju chorób autoimmunologicznych – AID (autoimmune disease) i *vice versa*, autoimmunologiczne limfocyto-we zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto) usposabia do rozwoju w niej chłoniaka *MALToma* typu B (10). Bierze się także pod uwagę wrodzone uwarunkowania genetyczne typu *ataxia teleangiectasia* oraz zespół Downa (trisomia 21);

- wirusy, np. HTLV-1 i 2, EBV (wirus Ebsteina-Barr), BLV (bovine leukemia virus), FLV (feline leukemia virus) oraz reakcje odpornościowe towarzyszące infekcji *Helicobacter pylori* będące powodem raka lub *MALToma* żołądka. Niektóre retrowirusy mogą wnikać do komórek ssaków w sytuacji, gdy w ich RNA dojdzie do kumulacji błędów w kolejnych pokoleniach, spowodowanej niestabilnością molekularną

tego kwasu – cesze różniące go od stabilnego DNA. Na przykład prawidłowy mRNA genu *MYC* ma okres półrozpadu trwający kilka minut, natomiast zmienionego transkryptu, który powstaje w wyniku translokacji chromosomalnej 8:14 w chłoniaku Burkitta, wynosi już ok. 6 godz. (6). Zaobserwowano także, że w nowotworze tym im bliższe jest sąsiedztwo chromosomów w jądrze, tym częstsze są przypadki ich połączeń. I tak w limfocytach B chromosom 8 i 14 są obok siebie, co powoduje, że po pęknięciu DNA gen *MYC* z chromosomu 8 i gen *IGH* z chromosomu 14 mogą połączyć się krzyżowo i powstaje kancerogenna translokacja (18, 21). Z kolei herpeswirusy, wywołujące niektóre chłoniaki i białaczki T-receptorowe, kodują snRNA i tworzą się cząsteczki hybrydowego snRNA, którego transkrypty wirusowe mają na końcu 5' sekwencję AUUUA, współzawodnicząc z cząsteczkami mRNA gospodarza o miejsce wiązania z białkiem powodującym degradację (5). Są także wirusy modyfikujące cykl komórkowy, np. wirus HPV (human papilloma virus) pobudza nabłonek szyjki macicy, co prowadzi etapowo do jego dysplazji, powstania raka *in situ* i w końcu raka inwazyjnego (25). Z kolei wirusowy onkogen *v-src* (*sarcoma*), kodujący białko p60^{v-src}, jest kinazą, która uruchamia kaskadę fosforylacji innych białek cyklu, doprowadzając do onkogenezy (10);

– czynniki jatrogenne, np. mutageny wpływ promieniowania jonizującego w radioterapii lub leków stosowanych w chemioterapii, prowadzący do niespodziewanego pojawienia się chłoniaków, białaczek czy zespołów mielodysplastycznych (17).

Często używa się podwójnego określenia „chłoniak/białaczka”, zwłaszcza gdy obraz choroby jest mieszany, tzn. jednocześnie mamy do czynienia z obecnością guza narządowego pierwotnego lub wtórnego (po wszczepieniu się krążących we krwi komórek nowotworowych) oraz rozplemem szpiku. Wyjątkowo brak jest obu ww. elementów i powstaje chłoniak pierwotnie wysiękowy (primary effusion lymphoma), czyli „chłoniak rozwijający się w jamach ciała” (body-cavity-based lymphoma), którego komórki pływają wolno w tych jamach i noszą miano „naturalnej hodowli komórek nowotworowych”. Nowotwór ten spotyka się czasem w AIDS, głównie przy równoczesnej infekcji wirusem HIV i wirusem KSHW (wirusem mięsaka Kaposiego – 10). Podobny do niego jest śródżylny chłoniak zbudowany z dużych komórek B (intravascular large B-cell lymphoma), tzw. nowotwór „bez guza”, bardzo rzadko występujący u ludzi i psów (12, 17).

Białaczki są chorobami akumulacyjnymi i czas przeżycia komórek limfoidalnych we krwi, w porównaniu z komórkami zdrowymi, jest 5-10-krotnie wydłużony (tzw. generation time) aniżeli przyspieszony. Obserwuje się w nich upośledzoną zdolność do różnicowania, wynikającą ze wzmożonej ekspresji genów z rodziny *BCL-2* lub osłabionej apoptozy, zależnej np. od genów *FAS*. Oprócz zmian ilościowych i struktural-

nych chromosomów w białaczkach spotyka się aberracje genetyczne o charakterze wewnątrzgenowym, np. wewnętrzną duplikację genu *FLT3-ITD* oraz mutacje genów *NPM1* i *CEBPA* (18). Czasem charakteryzują się istnieniem tzw. przerwy białaczkowej (*hiatus leukaemicus*), czyli brakiem pośrednich form komórkowych w rozwoju hematopoetycznym. Do rozwoju ostrej białaczki usposabiają także zespoły mielodysplastyczne. Czasem paradoksalnie „nadmiar odporności”, czyli autoagresja immunizacyjna, sprzyja rozwojowi chłoniaka, np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów – 10-krotnie czy w chorobie Sjögrena – 30-krotnie (10). W białaczkach wykazano istnienie czterech grup czynników onkogennych, tj. n_1 – predyspozycji genetycznych, n_2 – czynników fizycznych, n_3 – czynników chemicznych oraz n_4 – czynników biologicznych (głównie RNA wirusów), które mogą występować pojedynczo lub we wzajemnej rekombinacji. Powstaje zatem 16 możliwości indukowania nowotworu, przy założeniu, że $n_0 = 0$ (brak indukcji nowotworu). Można to wyrazić sumarycznym wzorem (13):

$$B(\text{białaczka}) = \sum_{n_0}^{n_1} n_0 = 0, n_1 = 16$$

Diagnostyka nowotworów mieloidalnych, w porównaniu z chłoniakami, jest z kolei zdecydowanie trudniejsza ze względu na często spotykany równoczesny rozplem różnych komórek nowotworowych, tj. granulocytów, komórek erytroidalnych, limfocytów, megakariocytów oraz makrofagów i wymaga z reguły oceny ich kariogramu oraz zastosowania metod biologii molekularnej.

Nowotwory wykazują hetero- i homokanibalizm (autokanibalizm), czyli entozę, której efektem jest heterofagocytoza niepełna lub pełna, kanibalizm rzekomy (pseudokanibalizm), rozpad na ciała granularne, złośliwa transformacja komórek nowotworu łagodnego, redukcja potencjału klonogenego lub komórki nowotworu złośliwego ulegają regresji, czyli uzłośliwieniu (15). Nowotwory złośliwe dzieli się na niezróżnicowane (anaplastyczne), podobne w każdej tkance, zróżnicowane jednokierunkowo lub zróżnicowane wielokierunkowo, co determinuje ich cechy biologiczne. Zwłaszcza te dwie ostatnie grupy, szczególnie raki, wykazują silną swoistość narządową. Nie wszystkie nowotwory złośliwe posiadają taką samą inwazyjność czy potencjał przerzutowania, a wykrycie w guzie macierzystym komórek o wyraźnie zdefiniowanych cechach do metastazy jest aktualnie niemożliwe, zwłaszcza, że geny przerzutowania mają zarówno raki, jak i mięsaki. Regułą jest natomiast fakt, że nowotwory ośrodkowego układu nerwowego nie dają przerzutów poza mózg, tworzą zaś często torbiele wewnątrz- i okołonowotworowe, a także są powodem tzw. efektu masy, czyli rosnąc, doprowadzają do wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego i objawów klinicznych (wymiotów, nudności, bólów głowy) (19).

Glejak mózgu są z kolei typowym przykładem nowotworów półzłośliwych, czyli o wzroście naciekowym i destrukcyjnym tkanki okolicznej, z obecnością typowych markerów, tj. CFAP (glial fibrillary acid protein – kwaśne białko glejowe) i białka S-100⁺, nie dające przerzutów, chociaż po wznowie mogące ulec złośliwej progresji (19). Nowotwory te, w porównaniu z innymi guzami, charakteryzują się także wyjątkowo nasiloną angiogenezą, spowodowaną nadmierną ekspresją receptorów kinaz tyrozynowych, tj. VEGFR-1 i VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor – czynników wzrostu śródbłonka naczyniowego, nie ulegających ekspresji w prawidłowym śródbłonku) oraz obecnością ligandów VEGF dla tych receptorów (20). Czasem proliferujące komórki nowotworu mózgu, np. w *medulloblastoma*, pobudzają mitogenne działanie białka Shh (Sonic hedgehog) i białka Patches, czyli błonową ścieżkę sygnałową, jaka jest uruchamiana przez połączenie tego ligandu z jej receptorem. Efektem jest wysoki indeks mitotyczny (> 50%) – tzw. MIB1 (przeciwciało przeciwko antygenowi Ki-67) (10).

Rozwój i progresja nowotworów złośliwych związana jest z licznymi zaburzeniami molekularnymi (głównie mutacjami protoonkogenów oraz genów supresorowych), a zmiany genomu prowadzą do zmian fenotypu z prawidłowego na nowotworowy, co odpowiada pojęciu tzw. toru mutacyjnego (19). Jednocześnie trzeba zaznaczyć, że różnice fenotypowe komórki prawidłowej od nowotworowej są mniej widoczne na poziomie biochemicznym aniżeli na poziomie genetycznym i to one decydują o zaburzeniu homeostazy metabolicznej komórki. Transkrypcję protoonkogenów i onkogenów wzbudzają głównie kinazy MAPERK (antigen-activated protein, extracellular-signal-regulated kinases), przekazujące sygnały z zewnątrz przez cytoplazmę do jądra komórkowego (7). Tak więc rozwój nowotworów promuje brak genów supresorowych, np. *TP53*, *RBI*, *APC*, a także mutacje genów naprawy DNA (*hMSH1*, *hMSH 6*, *hMLH1*, *hPMS1*, *hPMS2*) – tzw. geny mutatorowe, powodujące proliferację komórek z tzw. pozytywnym fenotypem błędu replikacyjnego (RER⁺) (19). Efektem są zmiany ilości powtórzeń mikrosatelitarnego DNA, czyli stan niestabilności satelitarnej (17). Wykazano, że w DNA dochodzi w trakcie życia człowieka do 6×10^{26} możliwości powstania błędu, co może stanowić drogę do powstania mutacji (8). Oznacza to podział 10 komórek/sek., przy czym 33% z nich może mieć mutację DNA, w tym nowotworową (8). Mutacje nowotworowe w 90% przypadków dotyczą genów somatycznych, a tylko 10% to mutacje w linii germlinalnej (17). Zmiany aparatu genetycznego dziedziczą się z pokolenia komórek na pokolenie, są nieodwracalne i postępujące. Mutacje mogą być dziedziczone po rodzicach (mutacje silne) lub związane są z osobniczym tłem genetycznym (predyspozycje słabe). Można też dziedziczyć cechy fenotypowe, immunologiczne i endokrynologiczne, ale ich znaczenie

w indukcji nowotworów złośliwych jest marginalne (13). W transformacji nowotworowej zaangażowane są także zjawiska epigenetyczne, np. hypermetylacja (metylacja *de novo*) lub hypometylacja wysp CpG w promotorze genu (odpowiednio, przyłączenie grup metylowych do cytozyn w niemetylowanych sekwencjach DNA lub obniżenie poziomu metylacji DNA) oraz metylacja lub deacetylacja rdzenia histonowego, manifestująca się m.in. spadkiem ekspresji genu *alfa-Klotho*. Może być on genem supresorowym nowotworu, co koreluje z jego bardziej agresywnym fenotypem (24). Genów ze zmianami w poziomie metylacji DNA jest więcej i np. w raku płuc wykryto ich aż 40. W końcu komórki nowotworowe „uwalniają” się od kontroli cyklu komórkowego, naciekają okoliczną tkankę m.in. dzięki metaloproteinazom degradującym składniki ECM, co ułatwia ukierunkowaną migrację komórek, jaka ma miejsce przy ekspresji białek ADAM (a desintergin and metalloproteinaze) w komórkach, a następnie nabywają zdolności do neoangiogenezy i przerzutowania, co z reguły kończy się śmiercią pacjenta. Ta następuje przy powstaniu masy nowotworowej wynoszącej ok. 1 kg, co odpowiada liczbie 10^{12} komórek nowotworowych (17). Czasem te ostatnie mogą stać się „nieśmiertelnymi” (immortalize), co wynika m.in. z działania takich genów, jak: *alfa Klotho*, *clk-1*, *daf 2*, *aql 1* i *Matuzalem*, i być przykładem odwrócenia zjawiska senescencji replikacyjnej, manifestującej się spadkiem proliferacji komórek (14, 24).

Zarówno raki, jak i mięsaki ulegają wpływowi zapalenia starczego (inflammaging), entropowego, z przewagą procesów destrukcji nad procesami naprawy, przy wiodącym udziale czynnika transkrypcji NFkB (nuclear factor kappa-light chain-enhancer of activated B cells) i cytokiny TNF-alfa, które aktywują kinazę mTOR (mammalian target of rapamycin), mogącą włączać lub wyłączać cykl komórkowy (8). Komórki nowotworowe podlegają również stresowi, co manifestuje się nieprawidłowym fałdowaniem białek siateczki śródplazmatycznej szorstkiej RER (rough endoplasmatic reticulum) i nosi miano odpowiedzi UPR (unfolded protein response) (7). Włączenie UPR, a także mutacja białek PERK (kinaza), IRE1 (RNA-aza), AFT6 (prekursor czynnika transkrypcji) oraz białka BIB może wzmacniać rozwój nowotworu, kumulując się w nim. Ich inaktywacja natomiast hamuje proliferację nowotworu. Wzrost reakcji stresowej na rozwój nowotworu, poprzez działanie adrenaliny, mają także fibroblasty towarzyszące rakowi – CAFs – cancer-associated fibroblasts. Badając mikromacierz DNA tych komórek wykazano bowiem nie tylko wzrost ekspresji genów odpowiedzialnych za adhezję i angiogenezę, ale także ekspresji neuroprzekazników, w tym adrenaliny (19). Stres komórki, np. uszkodzenie DNA, zwiększa stężenie białka TP53 wskutek rozpadu (fosforylacji) kompleksu jego z MDM2, a także powoduje zmutowanie tego białka, efektem czego jest stała proliferacja

komórek z uszkodzonym DNA (7). Ponadto białko TP53 (kodowane przez gen *TP53*) reguluje ekspresję innych białek supresorowych, tj. p21, p27 i p57, kodowanych przez gen *CIP/KIP*, których utrata prowadzi do permanentnej syntezy DNA. Transformację nowotworową powodują również białka supresorowe: p16 (głównie), p15, p18 i p19, kodowane przez gen *INK4*, w sytuacji braku obu alleli *p16* lub inaktywacji białka kodowanego tym genem (7, 18). Tak więc produkty białkowe nieprawidłowych genów supresorowych (*RBI*, *TP53*, *INK4*, *CIP/KIP*) nie hamują już cyklu komórkowego. Reasumując można powiedzieć, że komórki nowotworowe, w porównaniu z komórkami prawidłowymi, wykazują znacznie większą oporność na różne stresory, np. hipoksję czy reaktywne formy tlenu (wolne rodniki), co nie tylko ułatwia im przeżycie w niekorzystnym mikrośrodku guza, ale także jest prawdopodobnie istotnym czynnikiem dla ich progresji w kierunku złośliwego fenotypu.

Ponad 90% nowotworów złośliwych u ludzi to raki, a jedynie 1% to mięsaki – głównie tkanek miękkich – soft tissue sarcomas, tj. tkanki mezenchymalnej i neuroektodermalnej), natomiast u zwierząt jest odwrotnie, dominują mięsaki z wyjątkiem skóry oraz sutka. Nowotwory złośliwe, głównie raki, są powodem rozwoju zespołów paranowotworowych (paraneoplastycznych). Oba typy nowotworów wykazują dużą aktywność telomerazy, a ich komórki łatwo „uwalniają” się z guza nowotworowego wskutek utraty lub zaniku połączeń typu „gap junctions” (brak lub słaba ekspresja kadheryny E, względnie kateniny) oraz spadku liczby desmosomów z powodu braku fibronektyny, co prowadzi do celowanej metastazy na zasadzie reakcji ligand-receptor. Proces ten wymaga skomplikowanych zmian fenotypowych komórek, czyli transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej i mezenchymalno-nabłonkowej. Wspomniane nowotwory wykazują także: 1 – wysoką ekspresję HIF-1 alfa (hypoxia inducible factor), co uważa się za przejaw adaptacji ich komórek do panujących w guzie warunków hipoksji i może stanowić istotny marker pozwalający na wyselekcjonowanie pacjentów o gorszym rokowaniu, dla których standardowa terapia jest niewystarczająca, 2 – patologiczne mitozy, tj. chromosomy opóźnione, a więc nie ściągnięte na czas do biegunów komórki, co prowadzi do hipoploidii z pojawieniem się mikrojąder z jednym chromosomem, nondisjunkcji, czyli nierozszczepienia homologicznych chromosomów (hiperplidia np. trisomia i hipoploidia/nanosomia), a także obecność dodatkowych centrosomów, a więc mitoz wielobiegunowych w kształcie litery H, Y i X (20). Niektóre z nich, np. w rozplemie typu CIN szyjki macicy u ludzi, przypominają postać Robin Hooda oraz 3 – wzrost liczby transporterów GLUT4, czyli białek przekaźnikowych D-glukozy do komórki, z następowym nasileniem metabolizmu glikolitycznego, produkują kolagenazy, hydrolazy lizosomalne

i aktywator plazminogenu, tj. eozymy degradujące najbliższe otoczenie guza nowotworowego oraz wykazują istnienie, lub też nie, tendencji histofornatycznych (12, 17).

Raki korzystają ze zrębu, zwanego „sitem molekularnym” tkanki miejscowej, a nie jak mięsaki produkującego go, co w znacznym stopniu determinuje los komórek mięsaczowych nowotworu uzależnionego od unaczynienia i nacieku komórkowego lub jego braku w zrębie (ECM – extracellular matrix). Oba typy nowotworów niszczą tkanki, doprowadzając do zaburzeń w krążeniu (wylewy krwi, zatory, zawały, obrzęk), zmian zwyrodnieniowych (wapnienie, kostnienie, zwyrodnienie śluzowe, szkliste, tłuszczowe) i martwiczych oraz okołogniskowych odczynów zapalnych (głównie raki), jako tendencji obronnych ze strony gospodarza (15). Rakom, np. skóry, może towarzyszyć rozplem limfocytów wykazujący ekspresję markerów nowotworowych i stanowić fazę przednowotworowej hiperplazji, z której powstaje klon komórek typowych dla chłoniaka złośliwego typu SALT/SIS, jako drugiego niezależnego nowotworu o wyraźnych cechach autonomii. Można go uznać za nowotwór synchroniczny i zaliczyć do zespołu mnogich pierwotnych nowotworów MPM (multiple primary malignancies wg IARS – International Agency for Research on Cancer z 1991 roku), jako chłoniaka powstałego w tym miejscu niezależnie od raka (2).

Rakomięsak (*carcinosarcoma*) to nowotwór, w którym następuje równoczesny rozplem komórek nabłonka i/lub komórek mioepitelialnych z komórkami tkanki łącznej przy obecności ECM, przypominającej lub formułującej chrząstkę lub kość, także o charakterze złośliwym. Jednocześnie nowotwór ten, pochodzący z jednego klonu komórek, może różnicować się albo w kierunku nabłonka, albo mezenchymy, co tym bardziej nie określa jego histogenezy (6). Z kolei rak, który rośnie niezależnie obok mięsaka, to guz kolizyjny (collision tumour). Istnieją także guzy nieznanego pochodzenia lub o niejednoznacznej klasyfikacji – NOS (not otherwise specified) oraz raki „nieme”, produkujące hormony, ale nie dające żadnych objawów klinicznych. W końcu należy dodać, że różne egzo- i endogenne czynniki immunodelujące (głównie supresyjne, wyjątkowo immunostymulujące) zaburzają funkcję układu odpornościowego organizmu, który „przyzwala” wówczas (zjawisko tolerancji immunologicznej) na rozwój choroby nowotworowej. Ta jest podwójną chorobą, tzn. dotyczy zarówno pojawienia się komórek nowotworowych, jak i wywołanych przez nie wtórnych zaburzeń funkcji układu immunologicznego ustroju (9). Ma to także związek z działaniem wirusów lub/i czynników chemicznych, np. paleniem tytoniu, mogących, poprzez zmniejszenie liczby komórek obronnych, dodatkowo ułatwić kancerogenezę. Ponadto same komórki nowotworowe mogą uzyskać zdolność produkcji substancji immuno-

supresyjnych lub mają wadliwy układ przygotowania antygenów w proteosomach, względnie tracą zdolność do prezentacji antygenów w związku z niską ekspresją MHC I klasy (9). Mogą także być ignorowane przez aktywne limfocyty Tc, co udowodniono w przypadku jednoczesnego przeszczepu skóry i nowotworu u myszy transgenicznych z limfocytami CD8⁺ przeciwko dehydrogenazie alfa-ketoglutareny, kiedy to tylko skóra była odrzucana, gdyż limfocyty T rozpoznały epitop DHG i ekspresję MHC klasy I, natomiast nie nowotwór, który rósł nadal (9).

Reasumując, podział nowotworów może wynikać z: 1 – ich rokowania i przebiegu klinicznego i obejmuje: guzy niezłośliwe (rokowanie dobre), guzy półzłośliwe (naciekające i niszczące otoczenie, ale nie dające przerzutów, np. *osteoblastoma*, *chondroblastoma* – rokowanie ostrożne), guzy rzekomozłośliwe (złośliwe histologicznie, ale klinicznie łagodne, np. *basalioma*, *oncocyoma* – rokowanie dobre), guzy złośliwe (rokowanie złe). Ponadto podział ten obejmuje: stany przednowotworowe, nowotwory o wątpliwej złośliwości (border-line case tumours (BTc), guzy nieznanego pochodzenia lub o niejednoznacznej klasyfikacji – NOS (not otherwise specified), jak również raki „nieme”, produkujące hormony, ale nie dające objawów klinicznych; 2 – ich histogenezy, określającej wyjściową tkankę macierzystą, a także organogenezy, która pozwala ocenić pochodzenie guza pierwotnego na podstawie obrazu mikroskopowego przerzutu, np. przerzut płucny z komórek jasnych odpowiada rakowi jasnokomórkowemu nerki, a komórek hepatoidalnych – rakowi wątroby.

Piśmiennictwo

1. Bartolo C., Viswanatha D. S.: Molecular diagnosis in pediatric acute leukemias. Clin. Lab. Med. 2000, 20, 39-144.
2. Carbone A., Tibiletti M. G., Canzonieri V., Rossi D., Perin T., Bernsconi B., Gloghini A.: In situ follicular lymphoma associated with nonlymphoid malignancies. Leuk. Lymphoma 2011, 53, 603-608.
3. Dahme E., Weiss E.: Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1968.
4. Deptala A., Paluszewska M., Maryniak R., Rymkiewicz K.: Zielonak (chłoniak) – rzadki objaw ostrej białaczki. Pol. Tyg. Lek. 1994, 47, 291-293.
5. De Vita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A. (red.): Cancer: principles and practice of oncology. Ed. 6, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001.
6. Domagała W., Chosia M., Uradzińska E.: Podstawy patologii. PZWL, Warszawa 2010.
7. Epstein R. J.: Biologia molekularna człowieka. Wyd. Czelej, Lublin 2005.
8. Franceseki C., Campisi J.: Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated disease. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2014, 64, 94-101.
9. Kawiak J., Zabel M. (pod red.): Seminaria z cytofizjologii. Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław 2012.
10. Kumar V., Cotran R. S., Robbins S. L.: Robbins patologia. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2003.
11. Kruger S., Schmidt H., Kausch I., Bohle A., Hilzmasen H., Johannison R., Feller A.: Primitive neuroectodermal tumor (PNET) of the urinary bladder. Path. Res. Pract. 2003, 199, 751-754.
12. Kruś S., Skrzypek-Fakhoury E. (red.): Patomorfologia kliniczna. Podręcznik dla studentów, PZWL, Warszawa 1996.
13. Madej J. A.: Etiologia i patogeniza nowotworów. Alfa-Medica Press, wyd. II, Bielsko-Biała 1999.
14. Madej J. A.: Kanibalizm nowotworowy oraz propozycja zmian terminologii niektórych nabłonkowców. Med. Weter. 2018, 74, 156-160.
15. Madej J. A.: Patomorfologia raków. Med. Weter. 2018, 74, 5-15.

16. Madej J. A.: Rola immunohisto(cyto)chemii, antygenów oraz markerów komórkowych w diagnostyce i histogenezie nowotworów. Med. Weter. 2018, doi: dx.doi.org/10.21521/mw.6129.
17. Meuten D. J. (red.): Tumors in domestic animals. Fifth Ed. Wiley Blackwell 2017.
18. Pecorino L.: Molecular biology of cancer. Mechanisms, Targets and Therapeutic. Oxford University Press 2012.
19. Siedlecki J. A.: Biologia molekularna nowotworów, [w:] Szczeklik A. (red.): Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011.
20. Valastyan S., Weinberg R. A.: Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. Cell 2011, 147, 275-292.
21. Weaver B. A.: How Taxol/paclitaxel kills cancer cell. Mol Biol. Cell 2014, 25, 2677-2681.
22. Weiss S. W., Goldblum J. R.: Soft tissue tumors. Mosby, St. Louis 2001.
23. Zabel M., Dietel M.: Endocrine markers in malignant tumor cells producing parathyroid hormone-related protein. Exp. Clin. Endocrinol. 1993, 101, 297-302.
24. Zhang P., Zheng F.: „PPAR”- gamma and aging: one linke through Klotho. Kidney Int. 2008, 10, 702-704.
25. Zur Hausen P.: Papillomaviruses causing cancer: evasion from host cell control in early events in carcinogenesis. J. natl. Cancer Inst. 2000, 92, 690-699.

Adres autora: prof. dr hab. Janusz A. Madej, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław; e-mail: janusz.madej@upwr.edu.pl