Rola immunohisto(cyto)chemii, antygenów oraz markerów komórkowych w diagnostyce i histogenezie nowotworów

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.

Usefulness of immunohisto(cyto)chemistry, antigens and cell marker detection in cancer diagnosis and histogenesis

Summary

It was shown that the unification of neoplastic nomenclature could be very challenging. It was also noted that neoplastic disease is a dual disease, involving both the presence of neoplastic cells in the organism and the resulting disturbances in the functioning of the immune system. The study also follows the principle that the general markers are examined before the specific ones, especially in neoplasms of unknown origin or those suspected of endocrine secretion, such as carcinoid tumours.

Keywords: neoplastic antigens and markers, neoplastic diagnosis

Do klasyfikacji nowotworów, zwłaszcza oceny kierunku różnicowania, przydatne są fenotypowe markery różnicowania. Na przykład ekspresja cytokeratyny wskazuje na nowotwór nabłonkowy, a wimentyny na mezenchymalny, chociaż są guzy, np. *carcinosarcomata*, wykazujące koekspresję obu markerów. Ponadto immunocyto(histo)chemia jest przydatna w diagnostyce różnicowej białaczek i chłoniaków, nowotworów drobnookrągło(niebiesko)komórkowych u dzieci (small round (blue) cell tumours – SR(b)CT, np. *neuroblastoma*, *hepatoblastoma*, a także w ustaleniu miejsc pochodzenia przerzutów (3, 8). Ich uzupełnieniem są badania cytogenetyczne i molekularne – wykrywanie dziedzicznych predyspozycji do nowotworzenia, np. genów *RB1*, *BCRA1*, *BCR2*, *TP53*, *APC*, wykrywanie tzw. choroby „resztkowej” MRD – minimal residual disease, ocena złego rokowania w przypadku np. amplifikacji *N-myc* w diagnostyce chłoniaków czy t(11;22) w mięsaku Ewinga, wykrycie w surowicy krwi biomarkerów nowotworowych posiadających właściwości antygenowe, np. CEA, AFP, hCG, PSA, NSE, TdT czy wzrostu w moczu wolnych katecholamin i ich metabolitów – VMA (kwasu wanilinomigdałowego i metanefryny) – w guzie chromochłonnym (4, 10). Z kolei cytometria przepływowa, w oparciu o ocenę ploidii DNA, służy do immunofenotypowania białaczek i chłoniaków, i różnicowania ich z procesami

rozrostowymi w węzłach chłonnych. W przypadku braku zmian histopatologicznych stosuje się techniki molekularne, pozwalające np. na wykrycie utraty funkcji tzw. genów harcowniczych (forerunner genes) w komórkach neoplastycznych śródnabłonkowych pęcherza moczowego, w momencie ich klonalnej ekspresji (5, 9). Można w końcu wspomnieć, że u zwierząt, w przeciwieństwie do ludzi, nie wykonuje się badań przesiewowych (skriningowych) celem wczesnego wykrycia nowotworów.

Odczyny immunohisto(cyto)chemiczne oraz biomarkery nowotworowe przedstawiono szczegółowo w tabeli 1. Te ostatnie są wykorzystywane do diagnostyki, monitorowania, a nawet prognozowania w wielu nowotworach, np. CEA (w raku jelita grubego, raku wątroby, raku trzustki, raku żołądka), AFP (w raku wątroby), PSA i PSPA (w raku stercza), kalcytoniny (w raku tarczycy), Tdt (w białaczkach), NSE (w raku drobnokomórkowym płuca) (7, 11). Ich znaczenie diagnostyczne jest jednak ograniczone, ponieważ we wczesnych etapach kancerogenezy nie są znacząco czułe ani specyficzne, chociaż podwyższony ich poziom może istotnie wzrastać na kilka/kilkanaście miesięcy przed klinicznym ujawnieniem się przerzutu, względnie wznowy nowotworowej (10). Ponadto podwyższony poziom, np. AFP notuje się u ludzi w niektórych chorobach nienowotworowych (np. mar-

skości wątroby, chorobie Crohna, mocznicy), a CEA nawet u osób zdrowych. Takie zachowanie się markerów nowotworowych wskazuje, jak wielka jest skala trudności w ich prawidłowej interpretacji i powód, dla którego badanie jednorazowe może być mylące i wymaga powtórzenia, dlatego też konieczna jest łączna ocena tych wyników z obrazem histopatologicznym guza, reakcjami immunohisto(cyto)chemicznymi oraz danymi klinicznymi.

Terminologia i klasyfikacja narządowa nowotworów stosunkowo dokładnie wskazuje na ich histogenezę, cechy biologiczne, np. kierunek różnicowania oraz cechy czynnościowe, np.: produkcję śluzu, glikogenu, glukoronianu bilirubiny, fosfatazy kwaśnej, fosfatazy zasadowej, hormonów. Dla nowotworów o niejednoznacznie ustalonej histogenezie używa się eponimów, związanych z nazwiskiem odkrywcy, ale niestety – zarówno dla guzów złośliwych (np. chłoniak Burkitta, guz Wilmsa, guz Sickera), jak i niezłośliwych, np. guz Brennera, co komplikuje ich interpretację. Czasem spotyka się określenia niewiele znaczące, np. *cylindroma* – guz tworzący koliste wyspy wypełnione szklistymi masami (stąd nazwa obłak), *splenoma* (śledzioniak), *linitis plastica* (rak desmoplastyczny rozlany żołądka), *oncocyoma* – nowotwór łagodny, chociaż czasem współistniejący z rakiem, wywodzący się najczęściej ze śliniankowych onkocytów (bogatych w mitochondria, która to cecha jest nietypowa dla tej grupy nowotworów), tzw. *clarocellular sugar tumour* – CCST (jasnokomórkowy guz cukrowy płuc), łagodny nowotwór, bogaty w glikogen, „*luteoma gravidarum*” u kobiet – guz łagodny utworzony z proliferujących komórek luteinowych czy w końcu *epithelioma* (nabłoniak) – słowo wieloznaczne, określające nowotwór bardzo złośliwy (*lymphoepithelioma*), mało złośliwy (*epithelioma basocellulare*) lub zmiany nienowotworowe – *epithelioma calcificans Malherbe* (5). Używa się także nazwy *blastoma* (niedojrzały, płodowy, zarodkowy), np. *neuroblastoma*, *hepatoblastoma* dla określenia nowotworów zarówno złośliwych, jak i niezłośliwych, zbudowanych z niedojrzałych komórek imitujących pewne etapy embriogenezy tkanek lub narządów. Noszą one np. u dzieci wspólną, ze względu na podobieństwo budowy histologicznej, nazwę nowotworów SR(b)CT (3).

Czasem określenia nowotworów są wręcz mylące, np. tylko słowo *melanoma*, kiedy wiadomo, że może on być rodzinnym zespołem znamion atypowych i czerniakiem skóry u ludzi – FAM-M (atypical mole and melanoma syndrome), nowotworem niezłośliwym – *melanocytoma s. epithelioma melanocyticum*, czasem łącznie z łagodnym nabłonkowcem skóry – *melanoacanthoma*, czerniakiem śródnabłonkowym (superficial spreading melanoma), jak i nowotworem złośliwym, czyli *melanoma malignum s. melanosarcoma s. melanocarcinoma*; podobnie *lymphoma malignum*, zamiast tylko *lymphoma*, skoro wiadomo,

że zawsze jest on złośliwy (6). Wykazano także, że *melanosarcoma* wykazuje, w porównaniu ze zmianami niezłośliwymi, wyższą ekspresję antygenów *Ki-67*, *PCNA*, *TP53* i cykliny *D1* (5). Do kontrowersyjnych określeń można także zaliczyć raka wodnego (*cancer aquatus*), który nie ma nic wspólnego z nowotworem; jest bowiem zgorzeliowym zapaleniem jamy ustnej, „raka pancierzowego” (*cancer en cuirasse*) – pojęcie wskazujące tylko na objęcie nim klatki piersiowej czy „raka potrójnie ujemnego” sutka, który charakteryzuje się brakiem ekspresji receptora ER, PR i HER-2 – a zatem dużą złośliwością (11). Ponadto niektóre nazwy są nieaktualne, np. zębiak (*odontoma*), nie jest nowotworem, a zaburzeniem rozwojowym składników zęba lub błędniakiem, nadziąśłaki (*epulidid*) – to też nie nowotwory, a zmiany zapalne dziąseł, przetoki tętniczo-żylne mylnie zwane naczyńniakiem tętniczo-żylnym oraz naczyńniaki pourazowe zanikające samoistnie. Z kolei naczyńniaki krwionośne i limfatyczne, mięśniaki prążkowanokomórkowe oraz gruczolaki wątroby, jedni autorzy uważają za nowotwory łagodne, inni natomiast zaliczają je do *hamartomata* (5). Tak więc nomenklatura i taksonomia nowotworów jest skomplikowana i nie grzeszy zbytnim ujednoliceniem, a próby jej zmian, np. podział tylko na dwie grupy, tj. *zygotema benignum* i *zygotema malignum*, napotykają na duże trudności i nikomu nie udało się jeszcze ich przezwyciężyć (6). Kontynuując tę myśl można zaproponować zmianę dwu niezbyt precyzyjnych określeń w patomorfologii onkologicznej, a mianowicie:

- podwójną chorobę nowotworową, wspomnianą przez Kawiaka i wsp. (6), na chorobę o dwóch obliczach lub chorobę Janusową – nazwę utworzoną od starorzymskiego, dwutwarzowego boga wszelkiego początku, bram i wejścia. W takiej sytuacji lekarz stoi nie tylko między Scyllą (nowotwór) a Charybdą (uszkodzenia polekowe), ale jednocześnie ma do czynienia z wtórną niewydolnością układu immunologicznego,

- określenia zieleniak, czyli guz trawiasty (*chloroma medullae ossium s. chloromyeloma*), tj. okostnową postać AML – acute myeloblastic leukaemia u ludzi, czyli EMMT – extra-medullary myeloid tumour wg WHO, zwanego dawniej *sarcoma granulocyticum*; nowotwór opisany także u świń i bydła zawierający protoporfiryny w mieloblastach o azurofilnych ziarnistościach w cytoplazmie i aktywności mieloperoksydazy, mielocytach eozynofilnych oraz nielicznych dojrzałych granulocytach – na nazwę GPAML (green periostic acute myeloblastic leukaemia – zielony naciek okostnej w AML lub GPPAML (green periostic protoporphyrin acute myeloblastic leukaemia – protoporfirynowa białaczka szpikowa okostnej zielonej barwy (*protoporphyrinoma myelogenes viridis acuta vel leukaemia myelogenes acuta viridis protoporphyrigenes*). Nazwa *chloroma* ma bowiem przedrostek grecki, wskazujący jedynie na kolor zielony lub błęd-

Tab. 1. Lokalizacja narządowa i typ nowotworu, cechy mikroskopowe/biomarkery nowotworowe oraz rokowanie kliniczne

Narząd	Typ nowotworu	Cechy mikroskopowe/ biomarkery nowotworowe	Rokowanie kliniczne
Serce	<p>1) nowotwory pierwotne (rzadkie) – <i>myxoma</i>, <i>lipoma</i>, <i>fibroma</i>, <i>fibroelastoma papillare</i>, <i>rhabdomyoma</i>, <i>myxosarcoma</i>, <i>liposarcoma</i>, <i>fibrosarcoma</i>, <i>rhabdomyosarcoma</i> – uważane często za wady rozwojowe lub <i>hamartoma</i>. Tendencja do fragmentacji i zatorowości, tzw. kulista zastawka (ballvalve), zwężenie ujść zastawek przedsionkowo-komorowych. W <i>rhabdomyoma</i> zamknięcie ujścia zastawek i towarzyszące mu stwardnienie guzowate mózgu u dzieci (<i>sclerosis tuberosa</i>),</p> <p>2) nowotwory przerzutowe (częste > 10%) – <i>carcinoma pulmonis</i>, <i>carcinoma mammae</i>, <i>melanoma malignum</i>, <i>leucemiae</i>, <i>lymphomata</i></p>		ostrożne ze względu na lokalizację bardzo złe
Naczynia	<p>1) nowotwory niezłośliwe i zaburzenia rozwojowe (nowotworopodobne): <i>haemangioma capillare</i>, <i>h. cavernosum</i> (zakrzepica, wapnienie wewnątrznacyniowe dystroficzne), <i>haemangioma lobulare capillare s. granuloma pyogenicum</i> (ziarniniak naczyński), <i>haemangioma venosum</i>, <i>lymphangioma simplex s. lymphangioma capillare</i>, <i>l. cavernosum</i>, <i>l. cysticum s. hygroma</i>, <i>glomangioma s. glomus tumor</i> (kłębczak), <i>naevus flammeus</i> (znamię naczyńnikowate płaskie), naczyńnik pajęczokowy, naczyńnikowatość wrodzona (choroba Oslera-Webera-Renda), reaktywna proliferacja naczyń,</p> <p>2) nowotwory o pośrednim stopniu złośliwości – <i>sarcoma Kaposi</i>, <i>haemangioendothelioma</i>,</p> <p>3) nowotwory złośliwe – <i>angiosarcoma</i>, <i>haemangiopericytoma</i> (obłoniak) – wznowy, przerzuty</p>	<p>bez cech atypii, dobrze uformowane kanały naczyńnikowe wypełnione erytrocytami lub chłonką, naczyńnik, mimo że nie jest złośliwy, rośnie naciekowo</p> <p>cechy anaplazji, obecne mitozy, źle uformowane naczynia</p>	<p>dobre</p> <p>złe</p>
Układ chłonny – chłoniaki wg klasyfikacji REAL ¹	<p>1) prekursorowe (limfoblastyczne) białaczki/chłoniaki z komórek B i T – z reguły przechodzą w ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL – acute lymphoblastic leukemia), która podobna jest do AML (acute myeloblastic leukemia). Komórki zatrzymują się w procesie różnicowania, a czas ich przeżycia jest wydłużony, chociaż nie przyspieszony. Czynność hematopoetyczna ustaje,</p> <p>2) prekursorowe białaczki/chłoniaki z komórek T – nieregularny obrys jąder limfocytów, małe jąderka, skąpa cytoplazma i rozproszona chromatyna,</p> <p>3) chłoniak z małych limfocytów – przewlekła białaczka limfatyczna (SLL/CLL) – małe niepobudzone limfocyty i prolimfocyty, brak atypii CD5⁺, dojrzałe komórki B,</p> <p>4) chłoniak grudkowy – komórki ośrodków rozmnażania skupione w grudki – fenotyp pre-B (CD 19⁺, CD10⁺, komórka pre-B jest hiperdiploidalna (> 50% chromosomów w komórkach u ludzi) z ukrytą translokacją 12;21) genów <i>TEL1</i> i <i>AML1</i>, nadekspresja CD10⁺, BCL2⁺, ekspresja Ig powierzchniowych, t(14;18), mutacja genu <i>TP53</i>,</p> <p>5) chłoniak z komórek płaszczka z komórek B – translokacja t(11; 14) i utrata kontroli nad cykliną D1, ekspresja powierzchniowych IgM, IgD, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺ oraz CD5⁺,</p> <p>6) pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej typu MALT – duże komórki 3-4 × większe od limfocytów spoczynkowych, różnokształtne, typu B. Ekspresja antygenów CD19⁺, CD20⁺, CD79⁺-alfa, odczyn na IgM lub/i IgG, CD5⁺, CD10⁺,</p> <p>7) rozlane chłoniaki z dużych komórek B – komórki podobne do centroblastów i immunoblastów, ekspresja Ig powierzchniowych,</p> <p>8) chłoniak Burkitta – wyraźna apoptoza (starry sky – „gwiazdziste niebo”), ekspresja Ig i CD10⁺,</p> <p>9) plazmocytoma/szpiczak plazmocytny – destrukcja kości i hypokalcemia, niewydolność nerek, podatność na infekcje; komórki zawierają Ig,</p> <p>10) ziarniniak grzybiasty/zespół Sezaryego – skóra, polimorfizm komórek,</p> <p>11) chłoniak z obwodowych limfocytów T bliżej nieokreślony – małe i duże limfocyty T,</p> <p>12) chłoniak (choroba) Hodgkina – komórki lakunarne, odczyn zapalny – postać guzowata; CD15⁺, CD30⁺ oraz chłoniak Hodgkina – postać mieszna</p>	<p>wszystkie nowotwory mają charakter monoklonalny (somaticzna rearanżacja genów receptorów antygenowych – antigen receptor genes) podczas różnicowania prawidłowych komórek prekursorowych limfocytów (typu Ig w komórkach B lub receptor powierzchniowy komórek T, TCR), czym różnią się od poliklonalnych procesów odczynowych cytoplazma limfoblastów zawiera PAS-dodatnie wtręty a mieloblastów – dodatkowo reakcję na peroksydazę. Dodatni odczyn na polimerazę DNA-TdT⁺ komórki T – najczęściej CD4⁺, CD3⁺ dojrzałe komórki TCD3</p>	<p>fenotyp TdT⁺, niedojrzałe komórki TCD2⁺, DC7⁺ – rokowanie ostrożne</p> <p>złe lub ostrożne</p> <p>dobre</p> <p>złe dla translokacji genu <i>MLI</i> (chromosom 11q23)</p> <p>i chromosom Ph (Philadelphia)</p> <p>złe</p> <p>złe</p> <p>ostrożne lub dobre</p>
Nowotwory mieloidalne (szpikowe) Śledziona	<p>1) ostra białaczka mieloblastyczna – AL (acute myeloblastic leukemia); rzadko jako zmiana guzowata w tkankach (granulocytic sarcoma), chorują dorośli, wg klasyfikacji FAB (French-American-British) AML dzieli się u ludzi na osiem grup (M0, M1 ... M7). U psów: ekspresja antygenów CD4⁺, CD11⁺, CD14⁺, CD18⁺, CD34⁺, MHC II klasy z mutacją <i>N-RAS</i>, <i>K-RAS</i>, <i>C-KIT</i> i aktywnością esterazy chloroacetanowej,</p> <p>2) zespoły mielodysplastyczne (myelodysplastic syndromes) – rozplem klonalny z defektem dojrzewania, patologiczną hematopoiezą i możliwością przejścia w ostrą białaczkę szpikową. W szpiku pojawiają się megaloblasty, mikromegakariocyty i atypowe blasty – chorują dorośli,</p> <p>3) przewlekłe procesy mieloproliferacyjne (chronic myeloproliferative disorders) jako: przewlekła białaczka szpikowa, czerwienica prawdziwa (zakrzepy, zawały, splenomegalia, zwłóknienie szpiku), metaplasja szpikowa z mielofibrozą (zakrzepy, wylewy krwi, zawały), trombocytopenia,</p> <p>4) białaczka erytropochodna (drob) – <i>erythrosis s. erythroblastosis</i> – erytrogonia pozbawiona jeszcze hemoglobiny <i>fibroma</i>, <i>haemangioma multifocale</i>, <i>leucaemiae</i>, wtórne: <i>melanoma malignum</i>, <i>angiosarcoma</i>, <i>carcinoma</i> (wyjątkowo)</p>	<p>rozrost monoklonalny z komórek macierzystych krwiotwórczych, charakterystyczne pałeczkowate struktury (pałeczki Auera) w mieloblastach, reakcja dodatnia na antygeny różnicowania CD 13, CD14, CD15 i CD64, t(15;17) utrata całości lub delecja długich ramion chromosomów 5 i 7; chromosom Ph, gen fuzyjny <i>BCR/ABL</i>, występuje przełom blastyczny (blast crisis), ekspresja TdT⁺, antygeny CD10, CD19</p>	<p>bardzo złe</p> <p>złe lub bardzo złe</p> <p>ostrożne</p>

Narząd	Typ nowotworu	Cechy mikroskopowe/ biomarkery nowotworowe	Rokowanie kliniczne
Nowotwory histiocytarne	histiocytozy z komórek Langerhansa – typowe ziarnistości Birbecka: a – ostra, rozsiana histiocytoza z komórek Langerhansa skóra, narządy limfatyczne, osteoliza, b – jedno- lub wieloogniskowa histiocytoza – kości	prolifracja HLA-DR (human leukocyte antigen DR) i CDI	a – złe, b – dobre
Grasica	1) <i>thymoma corticale (epitheliale)</i> , <i>th. medullare th. fusocellulare</i> , <i>th. mixtum (th. lymphoepitheliale)</i> , <i>th. malignum</i> (20-25% przypadków – typ I, <i>th. II</i> typu (<i>carcinoma thymi</i> – 5%) jako: <i>ca planoepitheliale</i> (o wysokim lub niskim stopniu zróżnicowania – podobny do mięsaka; między komórkami widoczne są desmosomy i tonofilamenty – ME), a immunohistochemicznie lokalizuje się keratyną (obie substancje typowe tylko dla raka) oraz <i>lymphoepithelioma</i> (rak anaplastyczny z nabłonka korowego) – rosną naciekowo, dają przerzuty, <i>thymolipoma</i> , 2) chłoniak z komórek T, 3) białaczka T-receptorowa, 4) nowotwory zarodkowe (z komórek odprysków embrionalnych – raki embrionalne, potworniki niezłośliwe i złośliwe), 5) rakowiaki z komórek układu neurosekrecyjnego, 6) ziarnica złośliwa	powikłania: <i>myasthenia gravis</i> , anemia aplastyczna, hipogammaglobulinemia (wskutek nadczynności limfocytów T, co inhibuje erytopoezę i humoralne odczyny immunologiczne)	ostrożne
Nos	<i>papilloma</i> , <i>papilloma inversum</i> (często złośliwieje), <i>carcinoma planoepitheliale spinocellulare</i> , <i>ca adenomatousum</i> , <i>adenomatosis enzootica</i> (koń, bydło), <i>neuroblastoma s. esthisioneuroblastoma s. neuroblastoma olfactorium</i> – neuroblastoma nerwu węchowego (o różnym stopniu złośliwości), <i>angioma capillare</i> , <i>angiofibroma</i> (rośnie naciekowo, ale bez przerzutów), <i>angiosarcoma</i>		dobre
Jama ustna	<i>papilloma planoepitheliale</i> , <i>ca planoepitheliale spinocellulare</i> (jedno- lub wieloogniskowy) często bez zmian poprzedzających lub na podłożu leukoplakii względnie erytroplakii, <i>epulidis</i> ² , <i>ca scirrhosum</i> , <i>fibrosarcoma</i> , <i>plasmocytoma</i> , <i>mastocytoma</i> , <i>myoblastoma</i> , Merkel cell tumor, <i>melanoma malignum</i>		dobre
Nowotwory wewnątrzcostne szczęki i żuchwy	<i>fibroma</i> , <i>fibrosarcoma</i> , <i>tumor neuroectodermalis melanoticus</i> (wznowy, infiltruje, bez przerzutów), <i>osteoclastoma s. tumor gigantocellularis</i> – złośliwy 1 – nowotwory tzw. zębopochodne: <i>ameloblastoma</i> , <i>adamantinoma</i> (szkliwoak) – liczne torbiele, niezłośliwy lub mało złośliwy, adenomatoid odontogenic tumour, <i>adenoameloblastoma</i> , calcifying epithelial odontogenic tumour (kostniowiak): jako włókniak kostniewiejący (<i>fibroma cementificans</i> – rzadko daje wznowy, <i>cementoblastoma benignum (verum)</i> – niezłośliwy, rzadko daje wznowy, zębiniak (<i>dentinoma</i> , calcified odontoma) – niezłośliwy	produkuje fosfatazę kwaśną	ostrożne
Migdałki i gardło	1) <i>papilloma</i> , <i>fibroma</i> , <i>ca planoepitheliale spinocellulare</i> (przerzuty do płuc), typu nabłonka limfatycznego (<i>lymphoepithelioma</i>), <i>ca anaplasticum</i> , <i>lymphomata</i> , <i>myeloma extraostale</i> , 2) gardło – <i>craniopharyngeoma</i> , <i>ca basocellulare</i> , <i>ca planoepitheliale spinocellulare lymphoepithelioma</i> , <i>lymphoma</i> , <i>fibroma</i> , <i>papilloma</i> , <i>adenoma</i>		ostrożne
Ślinianki	1) <i>ca planoepitheliale</i> (przerzuty do węzłów) – bardzo złośliwy, 2) <i>ca adenoides cysticum</i> , <i>cylindroma</i> , adenoid cystic carcinoma – ma koliste wyspy komórkowe (stąd nazwa <i>cylindroma</i>) daje przerzuty, transformuje w raka anaplastycznego, 3) <i>ca adenomatodes</i> , 4) nowotwór śluzowo-płaskonabłonkowy (<i>neoplasma mucoplanoepitheliale</i> , muco-epidermid tumour) – złośliwy lub nie, 5) gruczolak wielopostaciowy (guz mieszany – <i>adenoma plemorphicum</i> , <i>tumor mixtum</i>) – rozplem komórek mioepitelialnych, biały z niebieskimi ogniskami chrzóstki, otorebkowany, ale przekraczają ją, daje wznowy i czasem złośliwieje, 6) gruczolak kwasochłonny – <i>adenoma oxyphilicum</i> , <i>oncocyoma</i> – niezłośliwy, 7) gruczolakotorbielak brodawczakowaty limfatyczny, 8) gruczolak limfatyczny, 9) gruczolakochłoniak (<i>cystadenoma papillare lymphomatousum Warthin</i> , <i>adenolymphoma</i>) – niezłośliwy, a po uzłośliwieniu częściej powstaje rak niż chłoniak, 10) guz surowiczko-komórkowy (<i>tumor acinocellularis</i> , acinic cell tumour) – daje wznowy, rzadko przerzuty ³	aktyna, białko S-100, cytokeratyna ⁺ , EMA, CEA cytokeratyny, białko S-100, aktyna, czasem koekspresja z wimentyną produkuje płyn o cechach koloidu	promienioczuły, ostrożne ostrożne
Przełyk	<i>fibroma</i> , <i>fibrosarcoma</i> , <i>myxoma</i> , <i>angioma</i> , <i>leiomyoma</i> , <i>leiomyosarcoma</i> , <i>neuroma</i> , <i>neurofibroma</i> , <i>papilloma (tuberosum vel coraliforme)</i> , <i>papillomatosis localis et disseminata</i> , <i>melanoma</i> , <i>melanoma malignum</i> , <i>adenoma</i> , <i>carcinoma spinocellulare</i> (90% przypadków), rzadko: <i>ca planoepitheliale ceratodes</i> , <i>ca glandulare</i> z metaplazji Barrety, <i>carcinoid</i> , <i>lymphoma</i> , często przerzuty wtórne	w raku mała czułość markerów, antygen MAGE-1	złe lub bardzo złe
Żółądek	<i>papilloma</i> , <i>adenoma</i> , <i>adenocarcinoma</i> , <i>carcinoid</i> , <i>ca ventriculi</i> typu jelitowego (ekstensywny), rozlany (naciekający) i mieszany, rak kikuta żółądk, rak hepatoidalny, „ <i>linitis plastica</i> ” – rak, naciekający całą ścianę żółądk, <i>ca planoepitheliale</i> . Nienabłonkowe: <i>leiomyoma</i> , <i>lipoma</i> , <i>myxoma</i> , <i>fibroma</i> , <i>neurilemmoma</i> , <i>neurofibroma</i> , <i>haemangioma</i> , <i>lymphangioma</i> , stromal tumour, <i>lymphoma</i> , <i>leiomyosarcoma</i> , <i>angiomata maligna</i> , <i>APUDomata</i>	antygen TAG-72 i MAGE-1, CEA, lizozym, brak chymotrypsyny, GIGA AFP (w 50% przypadków)	rak hepatoidalny produkuje glikogen i żółć złe lub ostrożne

Narząd	Typ nowotworu	Cechy mikroskopowe/ biomarkery nowotworowe	Rokowanie kliniczne
Jelito cienkie	<i>papilloma, adenoma, lipoma, myxoma, leiomyoma, APUDomata, adenocarcinoma differentiatum, leucaemiae, melanoma malignum, sarcomata</i>	produkcja śluzu	ostrożne
Jelito grube	<i>adenoma tubulare</i> (75% przypadków, złośliwieje), <i>a. villosum s. papillare</i> (10% – bardzo często złośliwieje), <i>a. tubulare et villosum</i> (15% – typ mieszany, rzadko złośliwieje). U ludzi polipowatość gruczołowa rodzinna (familial adenomatous polyposis – FAP), zespół Lyncha (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma – HNPCC), basaloid tumor, <i>ca cloacogenes</i> (budowa jak <i>basalioma</i> , ale daje przerzuty)	Abp53 (przeciwciężło przeciwko p53), CEA, GIGA, LIMA, SIMA (nikły % przypadków), Ca 19-9	ostrożne lub złe
Trzustka	<i>ca adenomatous</i> (95% przypadków), 5% – nowotwory neuroendokrynowe (<i>insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, VIPoma</i>). <i>Insulinoma</i> z komórek beta wydzielają insulinę autonomicznie (niezależnie), w 10% przypadków złośliwy. Nietrzustkowe guzy hipoglikemizujące (non-islet hypoglycemic cell tumours – NIHCT) – w 60% przypadków (<i>mesothelioma, fibrosarcoma, neurosarcoma, haemangiopericytoma</i>), <i>ca hepatis, ca suprarenalis</i> , inne (<i>ca anaplasticum, leucaemiae</i>)	CA19-9, CEA, DUPAN2, M1MUC1, GIGA, wzrost produkcji amyliny, czynników prokoagulacyjnych np. PAF, telomerazy (70-90% przypadków) TRH-thyrotropic releasing hormon, pankreostatyna powoduje hipoglikemię (produkcja IGF-2 (insulin-like growth factors), ektopowa produkcja insuliny, zużycie glukozy przez guz, niewydolność wątroby	bardzo złe ostrożne lub dobre
Wątroba	<i>haemangioma capillare, h. cavernosum, haemangiosarcoma, hepatoma</i> (z hepatocytów lub z nabłonka przewodów żółciowych), <i>ca hepatocellulare, ca cholangiocellulare, hepatoblastoma</i> (wątrobiak płodowy) – komórkom nabłonkowym towarzyszą komórki mezenchymalne różniące się w tkankę łączną włóknistą, chrzęstną, kostną, kostnową, mięśnie poprzecznie prążkowane (metaplasja ta obecna jest także w przerzutach), <i>carcinoid</i> , ziarnica złośliwa, białaczka limfocytowa i szpikowa. Przerzuty do wątroby: z sutka, płuc, żołądka, jelit, pęcherzyka żółciowego, czerniak złośliwy. W pęcherzyku żółciowym: <i>leiomyoma, adenoma, adenocarcinoma</i>	AFP, EMA (rak cholangiogeny) CA50, CA 19-9, antygen MAGE-1 AFP, alfa-l-antytrypsyna, hcG	złe bardzo złe
Nerka i drogi moczowe ⁴	1) <i>ca renocellulare</i> (najczęściej <i>ca clarocellulare</i>) – ma torebkę, pola martwicy, wylewy krwi, torbiele rzekome, daje przerzuty do płuc (z reguły pojedyncze, tzw. kule armatnie), 2) <i>ca chromophobica</i> ; chromophobe renal cell carcinoma – ma ciemniejsze zabarwienie niż rak jasnokomórkowy (stąd nazwa), 3) rak brodawkowy nerki, 4) nerczak płodowy (<i>nephroblastoma, tumor Wilmsa</i>) pola martwicy, torbiele rzekome, przerzuty do płuc (przypomina nerkę embrionalną o tendencji do tworzenia embrionalnych struktur narządu lub pochodnych tkanki łącznej), 5) <i>papilloma urotheliale papillare vel infiltrans</i> , 6) <i>ca urotheliale s. transitionale papillare</i> (stopień I-III) – atypia, ułatwione zakażenie nerek, 7) <i>tumor juxtaglomerularis</i> (z aparatu przykłębkowego)	cytokeratyna, CEA, wimentyna (45% przypadków), produkuje substancje o działaniu zbliżonym do ACTH, PTH, prolaktyny, gonadotropiny, wzrost aktywności telomerazy (70-90%), Epo (erytropoetyna) cytokeratyna, CEA cytokeratyny CK26+, CK10+, wimentyna+ (w komórkach blastem nowotworowej) CEA, antygen MEGA-1, utrata antygenów grupowych ABO	przebieg nieprzewidywalny (oporny na radioterapię) ostrożne
Przysadka	1) <i>adenoma somatotrophicum</i> (STH – kwasochłonny) – przed zakończeniem wzrostu daje gigantyzm, a po zakończeniu – akromegalię, 2) <i>a. lactotrophicum</i> – kwasochłonny (<i>prolactinoma</i>) – mlekotok, zanik owulacji, u samców – impotencja, niepłodność, 3) <i>a. corticotrophicum</i> – zasadochłonny – ACTH – choroba Cushinga, 4) <i>a. gonadotrophicum</i> – barwnikooporny – FSH/LH, 5) <i>a. thyrotrophicum</i> – TSH – rozrost tarczycy, 6) <i>adenoma inactivum</i> (null cell adenoma), 7) <i>angioma, angiosarcoma, myxoma, myxosarcoma</i>	powstaje dodatkowo melatonina nowotwory pierwotne lub przerzutowe mogą powodować niedoczynność wielu	ostrożne lub złe, ale ze względu na lokalizację
Tarczycza	1) <i>adenoma folliculare, a. foetale, a. simplex, a. colloides, a. papillare, a. embryonale</i> (lita masa komórkowa) – są hormonalnie czynne lub nie (przy nadczynności dużego stopnia – <i>adenoma toxicum</i>) 2) <i>carcinoma</i> (często hormonalnie nieczynny – zimny) i <i>adenoma papillare</i> (60% przypadków – przerzuty do węzłów, rzadko na obwód, <i>a. folliculare</i> (20% – liczne przerzuty), <i>ca non differentiatum</i> (20% – bardzo złośliwy, bez struktur pęcherzkowych i brodawkowatych), <i>ca C – cellulare, ca medullare</i> (guzek zimny), <i>adenoma C – cellulare</i> (guzek zimny, pomarańczowo-żółty, bardzo rzadki), 3) <i>chondrosarcoma, osteochondroma, teratoma</i> , przerzuty raka płuc, nerki, sutka, <i>MALToma</i> typu B	CEA, kalcytonina, CGRP, serotoninina, VIP, GRP, ACTH, neurotensyna, somatostatyna produkuje amyloid złożony z kalcytoniny, serotoninę, aminy katecholowe, złogi wapnia (kalcosferyty), kolagen	dobre lub ostrożne
Przytarczycza	<i>adenoma</i> (90% nadczynność, przerzuty wapniowe do nerek, <i>adenocarcinoma</i> – rzadko (wapnienie nerek, kamica, zapalenie odmiedniczkowe nerek, zrzesztnienie kości i torbiele (<i>osteitis fibrosa generalisata</i>), nadziślak (<i>epulis</i>) olbrzymiokomórkowy	niska zawartość wapnia w surowicy wysoka zawartość wapnia w surowicy	dobre lub ostrożne ze względu na zmiany ogólne

Narząd	Typ nowotworu	Cechy mikroskopowe/ biomarkery nowotworowe	Rokowanie kliniczne
Nadnercza	kora: <i>adenoma</i> , <i>carcinoma</i> (pola martwicy, wylewy krwi) – żółty, żółtobrazowy; rdzeń: 1) barwiak (<i>phaeochromocytoma</i> – w 90% przypadków w nadnerczach i w 10% w ciążkach przywojowych – wylewy krwi, martwica, torbiele z ogniskami soli wapnia (zbudowany z feochromoblastów, neuroblastów, z anizocytozę, pleomorficzne, komórki olbrzymie. Daje przerzuty, a w kościach ogniska osteolityczne, 2) zwojak zarodkowy współczulny (<i>neuroblastoma</i> , <i>sympathicoblastoma</i> – atypowe neuroblasty, pola martwicy, wylewy krwi, niedojrzały, złośliwy (z możliwością dojrzewania – nerwiak zwojowy – <i>ganglioneurinoma</i> – niezłośliwy, ale złośliwiejący. Zbudowany z komórek Schwanna i czasem z komórek zwojowych pojedynczych lub skupionych	rak – nadmiar glikokortykosteroidów (choroba Cushinga), mineralokortykosteroidów (zespół Conna), androgenów (wiryizm, nadmierne owłosienie) aminy katecholowe	nie są promienioczułe, ciśnienie napadowe, rokowanie złe dobre lub bardzo dobre
Nowotwory neuroendokryne (rozproszone w różnych narządach) – NETs (DNES) ⁵	<i>carcinoid</i> , oat cell carcinoma (rak owsianokomórkowy oskrzela), <i>gastrinoma</i> (trzustka, komórki G ściany dwunastnicy), <i>somatostatinoma</i> (trzustka, brodawka dwunastnicy), <i>phaeochromocytoma</i> , <i>carcinoma Merkeli</i> (naskórek)	serotonina ACTH zespół Zollingera i Ellisona somatostatyna aminy katecholowe i produkty ich przemiany	ostrożne ze względu na zmiany ogólne
Macica	1) rak szyjki macicy i rak endokrynną szyjki macicy, 2) rak endometrium gruczołowy (90% przypadków): <i>adenocarcinoma typicum</i> , <i>a. clarcocellulare</i> , <i>a. seroso-papillare</i> , 3) <i>stromatosis nodularis</i> – atypia, pojedyncze mitozy, łagodny, 4) <i>carcinosarcoma uteri</i> , 5) <i>sarcoma stromale</i> (późne nawroty) – jako EST (endometrial stromal tumours), 6) <i>tumor mixtus mesodermalis malignus</i> (w skład wchodzi rak płaskonabłonkowy, rak gruczołowy lub anaplastyczny oraz mięśniakokostniakochrzęstniakomięsak), 7) <i>leiomyoma s. fibroid: l. intramurale, l. submucosum, l. subserosum, l. cellulare</i> (liczne mitozy, dużo komórek) – bez torebki, 8) <i>leiomyosarcoma</i> – wylewy krwi, ogniska martwicy, atypia dużego stopnia, komórki wielojądrowe, 9) <i>papilloma planoepitheliale cervicalis</i> – w 10% przypadków może uzłośliwieć, 10) inne (<i>fibrosarcoma</i> , <i>lymphoma</i> , <i>angiosarcoma</i>), 11) <i>chorioepithelioma</i> (kosmówczak) – przerzuty, atypia i liczne mitozy, brak naczyń i zrębu	CEA, cytokeratyny, EMA, NSE, synaptofizyna, chromogranina, keratyny cytokeratyna, EMA (wskazuje, że guz jest rakiem metaplastycznym) hamuje krzepnięcie krwi	złe lub bardzo złe złe złe
Jajnik	1) <i>papilloma</i> , 2) <i>fibroadenoma</i> , 3) <i>cystadenoma</i> , <i>cystoma: c. multi – et uniloculare</i> , 4) <i>c. serosum</i> , 5) <i>adenocarcinoma serosum</i> , <i>ca papillare</i> (złośliwy, atypia, dużo mitoz) – wszczepia się po pęknięciu w otrzewną, 6) <i>cystoma mucinosum</i> – po pęknięciu śluz obecny w jamie otrzewnowej (<i>pseudomyxoma peritonei</i>), 7) <i>ca mucinosum</i> , 8) <i>ca endometroides</i> (gruczołakotorbielak i rak gruczołowy endometrialny): a – typ o jasnych komórkach, b – typ gruczołowo-płaskonabłonkowy (<i>ca adenosquamosum</i>) – z reguły od początku wieloogniskowy, 9) <i>ca clarcocellulare</i> – ma tzw. komórki jasne, 10) guz Brennera (<i>fibroepithelioma</i> , Brenner tumour) – złośliwy lub nie, 11) ziarniszczak (<i>folliculoma</i> , <i>granulosa cell tumour</i>) – wylewy krwi, ogniska martwicy, złośliwy, daje wznowy, kwasochłonne ciała Call-Exnera, 12) otoczkowiak (<i>thecoma</i>) – niezłośliwy, z komórek zrębu, komórki mają lipidy i każda otoczona jest przez włókna siateczkowe, 13) <i>fibroma-obrząk</i> , złogi wapnia, 14) nowotwory z komórek Sertolego i wnekowych Leydiga – lub z obu typów komórek jednocześnie – Sertoli-Leidig cell tumours <i>arrhenoblastoma</i> , <i>androblastoma</i> – jądrzak), 15) rozrodczak (<i>dysgerminoma</i> , <i>gonocytoma</i> ♀) jajnika jest identyczny z nasieniakiem jądra (<i>seminoma</i>), 16) rak zarodkowy (<i>ca embryonale</i>) – wielopostaciowość komórek, liczne mitozy, 17) <i>choriocarcinoma</i> , <i>chorioepithelioma</i> – bywa komponentem rozrodczaka, 18) nowotwór zatoki endodermalnej (<i>tumor sinus endodermalis</i> , yolk sac tumour) – ma zróżnicowane lub częściowo zróżnicowane komórki nabłonkowe i nienabłonkowe. Jego odmianą jest bardzo złośliwy – <i>polyembryoma</i> (mezenchyma i tworzy odpowiadające zarodkowi), 19) <i>teratoma: t. maturum</i> (dojrzały) <i>et immaturum</i> (niedojrzały – złośliwy: <i>cystis dermoidalis</i> , <i>struma ovarii</i> (wole jajnika – utkanie tarczycy lub cechy gruczolaka i raka tarczycy), <i>carcinoid</i> , 20) <i>gonadoblastoma</i> (germ – cell stromal tumours, sex – cells tumours – pierwotne komórki płciowe i pochodne sznurów płciowych lub zrębu, 21) guz szkliwiejący podścieliska (sclerosing stromal tumor), 22) <i>gonocytoma</i> I-IV stopnia – przerzuty do jajnika – guz Krukenberga (rak żółtąka)	MPSK (mukopolisacharydy kwaśne), białko podobne do koloidu glikoproteina CA-125 glikogen, glikozaminoglikany, produkuje estrogeny lub androgeny (25% przypadków) estrogeny działa maskulinizująco glikogen pacjenci nie posiadają chromatyny płciowej	ostrożne niepromienioczułe złe złe złe promienioczuły złe złe bardzo złe, niepromienioczuły

Narząd	Typ nowotworu	Cechy mikroskopowe/ biomarkery nowotworowe	Rokowanie kliniczne
Jajowód, srom, pochwa	<i>ca oviductus</i> – rak gruczołowy brodawkowy. Srom – <i>fibroma</i> , <i>schwannoma</i> , <i>hidradenoma papilliferum</i> , <i>ca planoepitheliale spinocellulare</i> , <i>melanoma</i> , <i>ca adenoides</i> , <i>ca basocellulare</i> , <i>sarcoma</i> . Pochwa – <i>myoma</i> , <i>fibroma</i> , <i>neurinoma</i> , <i>schwannoma</i> , <i>sarcoma botryoides</i> , <i>rhabdomyosarcoma</i> , guz Stickera u psów		złe lub ostrożne dobre
Jądro	1) <i>seminoma</i> (odpowiednik <i>dysgerminoma</i> jajnika) s. <i>spermatocyticum</i> – ma komórki olbrzymie jedno- lub wielojądrowe. Nasieniak może różnicować się w kierunku raka zarodkowego, potworniaka lub nabłoniaka kosmówkowego, 2) <i>ca embryonale</i> , 3) <i>chorioepithelioma</i> – bardzo złośliwy (zbudowany z pochodnych cyto- i syncytiotrofoblastów), 4) <i>teratoma</i> (dojrzały lub niedojrzały), dodatkowo ma utkanie raka zarodkowego i nabłoniaka kosmówkowego, 5) <i>Leydigoma</i> , 6) <i>Sertolioma</i> , 7) <i>gonadoblastoma</i> (z płodowych sznurów płciowych)	produkcja hormonów polipeptydowych (hcG, AFP) i enzymów (LDH) glikogen, CEA, alfa-1-antytrypsyna, s. <i>spermatocyticum</i> nie zawiera glikogenu	promienioczuły, rokowanie dobre dla nasieniaka
Prostata	<i>adenoma</i> , <i>carcinoma</i> (przerzuty do kości typu osteoblastycznego, wodo- i roponercze, <i>sarcoma</i> : <i>rhabdomyosarcoma</i> , <i>leiomyosarcoma</i> , <i>fibrosarcoma</i> , <i>angiosarcoma</i> – przerzuty do kości typu osteolitycznego)	antygen PSA, PSPA, PSP94, fosfataza kwaśna, TURP27, P25.48, P25.91 PD41, przeciwciała 34 beta-E12, cytokeratyny	dobre lub ostrożne
Prącie	<i>papilloma</i> , <i>ca planoepitheliale spinocellulare</i>		dobre
Sutek ⁶	1) <i>papilloma intraductale</i> , 2) <i>adenoma papillae mammae</i> – papillary adenoma of the nipple (wyjątkowo u samców) – silny odczyn zapalny, 3) <i>adenoma tubulare vel lactans</i> , 4) <i>ca: a</i> – lobular carcinoma in situ, <i>b</i> – ductal carcinoma in situ (jako rak zwykły, lity, sitowaty, czopkiasty, brodawkowaty typu Pageta) – wszystkie są rakami przedinwazyjnymi, 5) raki inwazyjne: <i>a</i> – o dużej złośliwości – <i>a</i> – invasive lobular carcinoma – czasem posiada komórki sygnetowe, <i>b</i> – invasive ductal carcinoma – tzw. pospolity NOS (not otherwise specified o cechach raka gruczołowego lub desmoplastycznego, 6) <i>comedo-carcinoma infiltrans</i> , 7) bardzo rzadko (rak apokrynowy, rak bogaty w lipidy, rak kolczystokomórkowy, <i>b</i> – raki inwazyjne o mniejszej złośliwości: <i>a</i> – <i>ca tubulare</i> – mitozy nieliczne, zrąb obfity, mała atypia, <i>b</i> – <i>ca papillare invasivum</i> , <i>c</i> – <i>ca medullare</i> – dużo miększu z limfocytami, ulega martwicy, ale nie wapnieje, <i>d</i> – <i>ca mucinosum</i> , <i>gelatinosum</i> , <i>colloides</i> – wylewy krwi, torbiele rzekome, w śluzie pływają komórki rakowe, 8) <i>ca iuvenile</i> , <i>secretans</i> , 9) rak Pageta, 10) nowotwory nienabłonkowe: <i>fibroadenoma peri- et intracanalicular</i> , <i>tumor phylloides</i> (rzadko złośliwie, daje wznowy), <i>sarcoma stromale</i> , <i>lymphosarcoma</i> (często po mastektomii, przerzuty)	CEA, CA, MFGH, GCDFP-15, EMA (MFGM), DF-2 (CA-3), antygen T i TN, B-72.3. (TAG72), gp52, CU 18, gen <i>UGT8</i> glikozaminoglikany wewnątrz- i pozakomórkowe, p.a.S dodatni	dobre ostrożne złe
Stawy	1) <i>synovioma gigantocellulare benignum</i> , <i>tenosynovitis nodularis</i> – maziówczak niezłośliwy olbrzymiokomórkowy (szary z ogniskami żółtymi i brunatnymi (hemosydera), przy obecności lipidów (<i>xanthoma gigantocellulare</i>), 2) <i>synovioma malignum</i> – ma torebkę rzekomą, torbiele rzekome, pola martwicy, kolor niebieski, szary lub jasnobrunatny, daje przerzuty i wznowy (75% przypadków), rzadko zawiera komórki żółtakowe i olbrzymie	produkuje kwas hialuronowy, typ nabłonkowy maziówczaka zawiera keratynę, EMA	ostrożne
Kości	1) <i>chondroma: ecchondroma</i> , <i>ch. periostale</i> , <i>juxtaacortiale</i> (okołokostny), <i>enchondroma</i> (tagodny, ale może dawać wznowy i przerzuty), <i>osteochondroma</i> , <i>exostosis osteocartilaginea</i> , <i>chondroblastoma benignum</i> , guz Codmana – ogniska wapnienia (układ siatki lub kratki) i martwicy (z fibroblastami, komórkami olbrzymimi dla ciał obcych), powstaje tkanka kostna, kostnawa, chrząstka, <i>chondrosarcoma</i> – substancja śluzowa, torbiele rzekome, liczne przerzuty, 2) <i>osteoma: o. compactum</i> , <i>o. spongiosum</i> , <i>osteoblastoma benignum</i> s. <i>fibroma osteogenicum</i> , giant osteoid osteoma – kostniak zarodkowy, <i>osteoid osteoma</i> (kostniak kostnawy – barwy wiśniowej, <i>osteosarcoma</i> (typ osteolityczny, osteoblasty), <i>sarcoma osteogenicum juxtaacortiale</i> , <i>parostale</i>) – złośliwy, późno daje przerzuty, <i>tumor gigantocellularis</i> , <i>osteoclastoma</i> (szaro-różowy, wylewy krwi, pola martwicy), <i>sarcoma Ewingi</i> (bardzo złośliwy, liczne przerzuty)	osteoblasty produkują FZ komórki osteoklastyczne produkują FK odczyn zapalny, wzrost temp. w otoczeniu guza	dobre dobre złe
Mięśnie szkieletowe	<i>rhabdomyoma</i> , <i>rhabdomyosarcoma: r. pleomorphum</i> (daje przerzuty, szybkie wznowy), <i>r. alveolare iuvenile</i> (alveolar soft part sarcoma) – szybki wzrost, <i>tumor malignus rhabdoidalis</i> (złośliwy guz rhabdoidalny mięśni); wyjątkowo: <i>fibroma</i> , <i>fibrosarcoma</i> , <i>lipoma</i> , <i>liposarcoma</i> ; przerzuty mięsaka i raka (wyjątkowo)	keratyno-i wimentyno +, EMA, brak ekspresji białka: S-100, GFAP, desminy, mioglobiny, neurofilamentów	

Narząd	Typ nowotworu	Cechy mikroskopowe/ biomarkery nowotworowe	Rokowanie kliniczne
Układ nerwowy centralny	<ol style="list-style-type: none"> 1) <i>ganglioneuroma</i>, <i>gangliocytoma</i> – z komórek nerwowych, niezłośliwy, <i>ganglioneuroblastoma</i> (postać niedojrzała), 2) <i>medulloblastoma</i> (rdzeniak), 3) <i>astrocytoma</i> (gwiazdziak) – postać włókienkowa, bezwłókienkowa, cienkowłókienkowa, tucznomórkowa lub postać rozległa (<i>gliomatosis cerebri</i>), 4) <i>glioblastoma multiforme</i> – szarobrunatny, żółte ogniska martwicy, wylewy krwi, palisadowaty układ komórek wokół ognisk martwicy, rozplem naczyń i tworzenie się przetok tętniczo-żylnych (niedokrwienie, zakrzepy). Rozrost zrębu – <i>gliosarcoma</i>, 5) <i>oligodendroglioma</i> (w istocie białej, czasem w korze), jamki ze śluzem (zwyrodnienie śluzowe i rozpad komórek), liczne szklujące naczynia, 6) <i>ependymoma</i> (wyściółczak) – tworzy rozety prawdziwe lub rzekome, 7) <i>papilloma plexus chorioidei</i>, 8) <i>meningioma</i> (oponiak) – uciska, ale nie wrasta w mózg, często ma układ cebulowaty i ogniska zwapnienia (ciałka piaszczakowate – <i>meningioma psammomatosum</i>); <i>m. angiomasum</i>, <i>m. sarcomatodes</i>, <i>m. meningiotheliale</i>, postać złośliwa to <i>sarcoma meningeale</i>, 9) <i>craniopharyngioma</i> (nowotwór kieszonki Rathkego) – ma torbiele z płynem bursztynowym, podobny histologicznie do szklwiaka, uciska przysadkę, nerwy wzrokowe, podwzgórze i koło tętnicze Willizjusza (objawy typowe dla tych okolic), 10) <i>papilloma plexus chorioidei</i>, 11) w oponach: <i>lipoma</i>, <i>angioma</i>, <i>melanoma</i>, <i>spongioblastoma</i>, <i>leucaemia</i> (bydło), 12) <i>pinealocytoma</i> (szyszyniak) – postać niezłośliwa lub złośliwa (<i>pinealoblastoma</i>), 13) <i>chordoma</i> (struniak) – miejscowo złośliwy, wyjątkowo przerzuty 	obecność synaptofizyny, NSE, neurofilamentów, chromograniny brak wimentyny, CD99 gen <i>UGT8</i> produkuje glikogen, śluz	złe złe bardzo złe ostrożne średnio promienioczuły dobre lub ostrożne ze względu na lokalizację
Nowotwory obwodowego układu nerwowego	10-15% przypadków złośliwieje (<i>neurosarcoma</i>), 2 – <i>neurilemmoma</i> , <i>neurinoma</i> , <i>schwannoma</i> – nerwiak ostonkowy – pojedynczy lub mnogi (postać złośliwa <i>sarcoma neurogenes</i>) – typ Antoni A (komórki wrzecionowate o układzie wirowym i typ B – luźno ułożone komórki gwiazdkowate, 3 – guz Abrikosowa (<i>myoblastoma granulosocellulare</i> – z komórek Schwanna lub fibroblastów (ME), w skórze lub języku, bardzo rzadko złośliwieje, 3 – <i>neuroblastoma</i> (nerwiak zarodkowy)	GFAP, białko S-100	
Oko	<i>melanoma</i> , <i>melanoma malignum</i> , oczodół: <i>haemangioma cavernosum</i> , <i>h. capillare</i> , <i>lymphagioma</i> , <i>pericytoma</i> , <i>glioma</i> , <i>meningioma</i> , <i>rhabdomyosarcoma embryonale</i> , <i>schwannoma</i> , <i>retinoblastoma</i> – postać jedno- lub wieloogniskowa (uwarunkowana genetycznie), <i>MALToma</i> , przerzuty – z sutka, płuc, nerek, prostaty do jagodówki, <i>leucaemia lymphatica</i>	gen <i>RB1</i>	ostrożne lub złe
Skóra	<ol style="list-style-type: none"> 1) <i>ca basocellulare (BCC)</i> – (<i>basalioma solidum</i>: cystic basal cell carcinoma, ribbon basal cell carcinoma, <i>epithelioma basocellulare styloides</i>, keratinizing basal cell carcinoma, basosquamous carcinoma, elear cell basal, celi tumor), 2) <i>ca planoepitheliale (SCC)</i> oraz <i>ca clarcocellulare</i>, 3) <i>adenoma et adenocarcinoma sebaceum</i>, 4) <i>siringoma s. syringoadenoma</i>, <i>adenoma glandulae ceruminosae</i>, <i>trichoeplithelioma</i>, <i>adnexoma sebaceum</i>, <i>carcinoma hidradenoides</i>, 5) <i>carcinoma Merkeli</i>, 6) rak niezróżnicowany typu limfoepitelioma, <i>ca in situ (ca praeinvasivum)</i>, 7) <i>adenoma et adenocarcinoma perianale</i> (psy), 8) <i>mastocytoma</i> (typ I, II i III różnicowania), 9) <i>fibroma</i>, <i>elastoblastoma</i> (włóknia sprężysty), <i>fibroma desosum (włókmec)</i>, <i>fibropapilloma</i> (koń), <i>fibrosarcoma</i>, <i>histiocytoma (dermatofibroma)</i>, <i>xanthofibroma</i>, <i>haemangioma sclerosans</i> – fibrocyty, histiocyty), <i>dermatofibrosarcoma</i>, <i>osteosarcoma</i>, <i>leiomyosarcoma</i>, <i>endothelioma</i>, <i>pericytoma sarcomatosum</i> 10) <i>hibernoma</i> – tkanka tłuszczowa brunatna, 11) <i>lipoma</i> (wysoko-, średnio- i niskozróżnicowany) <i>vel liposarcoma</i> (dobrze zróżnicowany, tłuszczakomięsaki śluzowe, pleomorficzne), 12) <i>myxoma vel myxosarcoma</i> (ma guzki satelitarne), 13) <i>melanoma malignum</i>, <i>melanoma amelanoticum</i>, 14) <i>lymphoma lymphoblasticum et immunoblasticum</i> – z limfocytów T, a z limfocytów B – <i>plasmocytoma (immunocytoma)</i>, <i>lymphoma centrocyticum et centroblasticum</i>, <i>lymphoma folliculare</i>, 15) <i>metastases ad cutem</i> (rak płuc, narządów rodnych, sutka, stercza, chłoniak złośliwy, ziarnica złośliwa), 16) sarkoid u koni 	brak CFA glikogen cytokeratyna (zwłaszcza wysokocząsteczkowego CK903, HMWK34, EMA, CEA, łożowy - niskocząsteczkowe cytokeratyny (LMWCK), EMA, brak CEA, rak ekrynny: cytokeratyny AE1,3, 13, 14, CK7, białko S-100, bcl-2, EMOA, Ber-EP4, Alpha-5MA, CEA, Leu M1	dobra lub bardzo dobre (prawie 100% wyleczenie)
Krtani	<i>papilloma</i> , <i>ca laryngis</i> (płaskonabłonkowy kolczystokomórkowy, rogowaciejący lub nierogowaciejący o dojrzałości różnego stopnia, <i>ca laryngis</i> – stany SIN prowadzące do nowotworu, rak nosogardła (często jako rak utajony)	mała czułość markerów	

Narząd	Typ nowotworu	Cechy mikroskopowe/ biomarkery nowotworowe	Rokowanie kliniczne
Tchawica, oskrzela, płuca i opłucna	1) <i>fibroma, chondroma, angioma, chondrosarcoma, angiosarcoma, lymphoma, ca bronchogenes</i> ; 2) <i>ca planoepitheliale, squamous cell carcinoma</i> – łatwo ulega martwicy, postać wrzecionowatokomórkowa przypomina mięsaka, b – rak wielkokomórkowy – to aplastyczna, niedojrzała forma w.w., c – rak drobnokomórkowy – postać owsiana (<i>ca ovenocellulare, oat cell carcinoma</i> lub komórki przypominają duże limfocyty), d – rak gruczołowy, walcowatokomórkowy (<i>adenocarcinoma, ca cylindrocellulare</i>), e – <i>ca bronchiolo-alveolare</i> (rak oskrzelikowo-pęcherzykowy, jedno- lub wieloogniskowy, 3) <i>carcinosarcoma</i> , 4) <i>adenomatosis multiplex ovis</i> (pulmonary carcinomatosis), 4 – <i>ca in cicatrice</i> – rak w bliznie, np. po tbc, 5) rakowiak (<i>carcinoid, APUDoma</i>), 6) guz cukrowy (tzw. sugar tumour), podobny do <i>ca clarocellularis renis</i> , 7) <i>fibroma, chondroma, leiomyoma, angioma</i> – i ich formy złośliwe, <i>leucaemia lymphatica vel myelosis</i> . Opłucna: <i>mesothelioma</i> (postać nabłonkowa, mięsakowa, mieszana, niezróżnicowana), <i>fibroma, chondroma, lymphangioma</i> ; przerzuty z płuc, sutka, przewodu pokarmowego i moczowego, chłoniak. Śródpiersie: grasiczaki, chłoniaki, nowotwory zarodkowe, guzy tarczycy i przytarczycy, tkanki nerwowej (20-40%) i mezenchymalne]	cytokeratyny, EMA, LCA, CEA, fragment CK 19 cytokeratyny (CEFRA-21.1), NSE, nadekspresja EGFR, antygen MAGE 1 (melanoma antigen-1), ADH, ACTH, parathormon, kalcytonina, bombesyna, gonadotropiny, serotonina, Leu-7 bogaty w glikogen	bardzo złe bardzo złe
Zespół MEN I (multiple endocrine neoplasia Wermer) zespół MEN II (Sipple)	<i>adenoma</i> (przytarczyca), guz przysadki, <i>gastrinoma</i> (zespół Zollingera i Ellisona), guz kory nadnerczy, <i>insulinoma adenoma</i> (przytarczyca), rak rdzeniasty tarczycy, <i>phaeochromocytoma</i>		
Nowotwory tkanek miękkich oraz guzy nienowotworowe	<i>lipoma, liposarcoma, fibroma</i> , np. fibroid tumor (włókniak), guzowate zapalenie powłzł (nie są nowotworami), <i>fibroma histiocyticum, fibrosarcoma cutis, fibrosarcoma histiocyticum (histiocytoma fibrosum malignum), rhabdomyoma, rhabdomyosarcoma, leiomyoma, leiomyosarcoma</i> , nowotwory mięśni o nieznanej złośliwości, <i>angioma, lymphoma, endothelioma, angiosarcoma, pericytoma, neurofibroma, neurinoma, neurosarcoma</i> , nowotwory o nieznanej histogenezie – guz ziarnistokomórkowy, <i>sarcoma synoviale</i> PECComata (perivascular epitheliod cell tumours) – <i>angiomyolipoma, leiomyoma vasae lymphaticae, CCST (clarocellular sugar tumour), alveolar soft part sarcoma, sarcoma perivascular, sarcoma epithelioidale, myosarcoma uteri</i>	ekspresja wimentyny (czasem receptora estrogenowego), brak desminy, mioglobiny, białka S-100 desmina, aktyna mięśniowa, wimentyna, mioglobina, obecność białkowego produktu genu regulatorowego <i>MyoD1</i> ekspresja: HMB45, białka S-100, wimentyny, czasem Leu-7, HMB-50, enolazy neurospecyficznej, <i>MyoD1</i> , synaptofizyny	

Objaśnienia: ¹ REAL – Revised European, American Classification of Lymphoid Neoplasms wg poz. piśm. 9, 11, 15; ² – nadziślaki (*epulidis*) aktualnie zalicza się do zmian nienowotworowych; ³ – należy wykluczyć *sialometaplasia necroticans* (zmiana nowotworopodobna), guzy przewodu pokarmowego typu NETs dzieli się na: NETsG1 (neuroendocrine tumours), NETsG2, NECs (neuroendocrine carcinoma) oraz MANEC (mixed adenoendocrine carcinoma – mieszane); ⁴ – ISUP (International Society of Urologic Pathology) wprowadził w miejsce podziału WHO termin nowotwory urotelialne (urothelial neoplasms) o różnym stopniu zróżnicowania od G1 do G3, tj. urothelial carcinoma low-grade i urothelial carcinoma high-grade – dla pęcherza moczowego u ludzi, zaadaptowany także dla psów; ⁵ – DNES (diffuse neuroendocrine system), czyli NETs (neuroendocrine tumours); ⁶ – podział nowotworów sutka u suk jest bardzo skomplikowany i oparty o klasyfikację Goldschmida M. i wsp. z Vet. Pthol. 48 (1), 117-131, 201 L; AFP – alfa-fetoproteina; CEA (carcinoembryonal antigen – antygen rakowo-płodowy); EMA (epithelial membrane antigen) – nabłonkowy antygen błonowy; HcG (human chorionic gonadotropin) – ludzka gonadotropina kosmówkowa; PDGF (platelet derived-growth factor – płytkowy czynnik wzrostu); GIGA (gastrointestinal cancer antigen – głównie monosjaloglozyd); LIMA (large intestinal mucin antigen); SIMA (small intestinal mucin antigen); HMB45 (human melanoma black) – czerniak ludzki; SCC (squamous cell carcinoma – rak koleczystokomórkowy); BCC (basal cell carcinoma – rak podstawnokomórkowy); PSA (prostate specific antigen – swoisty antygen stercza); PSPA (prostate specific acid phosphatase – fosfataza kwasna swoista stercza)

nie na chlor i nie tłumaczy patomechanizmu choroby. Uważa się bowiem, że zielone zabarwienie tkanek, ujawniające się dopiero po zadziałaniu powietrza, ma pochodzić od lipochromów, nieprawidłowego rozpadu Hb lub obecności protoporfiryn, które w połączeniu z Mg²⁺ tworzą rusztowanie dla prostetycznych grup zielonego chlorofilu a i b oraz bakteriochlorofilu (1, 2).

Podsumowanie

U chorych na nowotwory wykrywa się w surowicy krwi lub innych płynach ustrojowych biomarkery nowotworowe, które są białkami cytoplazmatycznymi, białkami powierzchni komórki, enzymami lub hormonami (8, 11). Ponadto w diagnostyce nowotworów i monitorowaniu ich terapii wykorzystuje się

obecność na komórkach antygenów nowotworowych (wykrywanych za pomocą swoistych przeciwciał), tj. antygenów swoistych unikatowych – TSA (tumour specific antigens) lub tzw. antygenów związanych z nowotworem – TAA (tumour associated antigens); z których większość to antygeny różnicowania. Najczęściej używane antygeny nowotworowe przedstawiono w tabeli 1, z zachowaniem zasady, że najpierw wykrywa się obecność markerów ogólnych, a dopiero później szczegółowych, zwłaszcza dla nowotworów niewiadomego pochodzenia lub podejrzanych o wydzielanie endokrynne, np. rakowiaków (10). Te ostatnie, oprócz chromograniny, synaptolizyny i NSE, zawierają także hormony: serotoninę, bombesynę, kacytoninę i ACTH.

Reasumując należy stwierdzić, że rola biomarkerów nowotworowych ma zawsze charakter podmiotowy i uzupełniający w stosunku do badania morfologicznego, które jest rozpoznaniem orzekającym i ostatecznym.

Piśmiennictwo

1. Dahme E., Weiss E.: Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1968.
2. Deptuła A., Paluszewska M., Maryniak R., Rymkiewicz K.: Zieleniak (chloroma) – rzadki objaw ostrej białaczki. Pol. Tyg. Lek. 1994, 47, 291-293.
3. Domagała W., Chosia M., Uradzińska E.: Podstawy patologii. PZWL, Warszawa 2010.
4. Epstein R. J.: Biologia molekularna człowieka. Czekaj, Lublin 2005.
5. Ghavifekr Fakhr M., Farshdowst Haghi M., Shanehanoli D., Beradaran B.: DNA methylation pattern as important epigenetic criterion in cancer. Genet. Res. Int. 2013, 31, 75-79.
6. Kawiak J., Zabel M. (red.): Seminaria z cytofizjologii. Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław 2012.
7. Kobierzycki Ch., Malińska A., Dziągiew P.: Zastosowanie techniki mikromacieczy tkankowych (TMA) w badaniach nad markerami nowotworowymi w raku gruczołu piersiowego. Post. Biol. Kom. 2012, 39, 143-148.
8. Kruś S., Skrzypek-Fakhr E. (red.): Patomorfologia kliniczna. Podręcznik dla studentów, PZWL, Warszawa 1996.
9. Pecorino L.: Molecular biology of cancer. Mechanisms, Targets and Therapeutic. Oxford University Press 2012.
10. Siedlecki J. A.: Biologia molekularna nowotworów, [w:] Szczeklik A. (red.): Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011.
11. Stachura J., Domagała W. (red.): Patologia – znaczy słowo o chorobie. PAU, Kraków 2003.
12. Zabel M., Dietel M.: Endocrine markers in malignant tumor cells producing parathyroid hormone-related protein. Exp. Clin. Endocrinol. 1993, 101, 297-302.

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