

## Ćwiczenie 16.

### ZMIANY POSTĘPOWE I NOWOTWORY cz. I

#### Rozrosty nabłonkowe - rozrosty nabłonka płaskiego: metaplazja płaskonabłonkowa, nowotwory łagodne i złośliwe. Pojęcie zróżnicowania i dojrzałości nowotworów. Stany przedzłośliwe.

Zmiany postępowe są działem patologii ogólnej, którego przedmiotem badania są zjawiska związane z zwiększaniem się liczby komórek (często połączonej z powiększeniem ich objętości) w różnych stanach chorobowych. Jeśli rozplem komórek nie jest w pełni nadzorowany przez mechanizmy kontrolne organizmu doprowadza on do rozrostu nowotworowego lub przednowotworowego. Jeśli natomiast rozmnażanie komórek jest składową innego procesu patologicznego, w którym ich aparat genetyczny podlega kontroli, stan taki nie stanowi przedmiotu zainteresowania onkologii. Najczęściej są to zmiany rozplemowe w przebiegu zapaleń wytwórczych (*łac. inflammationes proliferativae*) (np. polip zapalny, większość zapaleń węzłów chłonnych), w procesach naprawy ubytków (*łac. reparatio*) (np. gojenie złamania kostnego lub rany skórno mięśniowej, proces ziarninowania w zawale mięśnia sercowego), odrostu (*łac. regeneratio*) (np. epidermizacja tj uzupełnianie ubytków naskórka). Rozplem nienowotworowy był lub będzie omawiany szczegółowiej w innych działach patomorfologii, stąd jego przykłady będą demonstrowane jedynie w ograniczonym zakresie, jakkolwiek przy zaliczeniu onkopatologii ogólnej znajomość tych zagadnień będzie wymagana.

Najogólniej nowotwory można podzielić wg. następujących kryteriów:

\* złośliwości biologicznej (*malignitas*) czyli zdolności do tworzenia przerzutów<sup>1</sup>:

Nowotwór łagodny (*neoplasma benignum*): nowotwór rośnie miejscowo, nie dając przerzutów i nie zajmując innych narządów, po doszczętnym usunięciu nie ulega wznowom

Nowotwór półzłośliwy (*neoplasma semimalignum*): nowotwór rośnie miejscowo, z tendencją do naciekania sąsiadujących struktur, po usunięciu może dawać miejscowe wznowy ale nie daje przerzutów

Nowotwór złośliwy (*neoplasma malignum*): przy dostatecznie długim rozwoju nowotworu pojawiają się przerzuty w oddaleniu od ogniska pierwotnego

\* złośliwości klinicznej (*malignitas clinica*) polegającej zagrożeniu wywołanymi skutkami wzrostu guza, a związanym z jego umiejscowieniem, czynnością wydzielniczą, uszkodzeniem sąsiadujących struktur oraz możliwościami leczenia (dostępność chirurgiczna, promieniowrażliwość, etc.)

\* histogenezę (*łac. histogenesis*) czyli pochodzeniem tkankowym odtwarzanym w mniejszym lub większym stopniu przez tkankę guza (pod względem morfologicznym, immunologicznym lub czynnościowym-wydzielniczym). Wg tradycyjnego, choć nie w pełni ścisłego i rozdzielnego podziału, najważniejszymi grupami histogenetycznymi nowotworów są:

nowotwory nabłonkowe:

z nabłonka wielowarstwowego płaskiego

z nabłonka gruczołowego

#### Komentarze morfologiczne

<sup>1</sup> Pojęcie złośliwości histologicznej (*malignitas histologica*) jest pojęciem wtórnym w stosunku do pojęcia złośliwości biologicznej. Należy to rozumieć w ten sposób, że cechy histologiczne złośliwości są ustalone tak, aby przewidzieć własności biologiczne i dynamikę rozwoju guza. Innymi słowy, kryterium weryfikującym poprawność histologicznej oceny złośliwości jest dynamika rozrostu nowotworu.

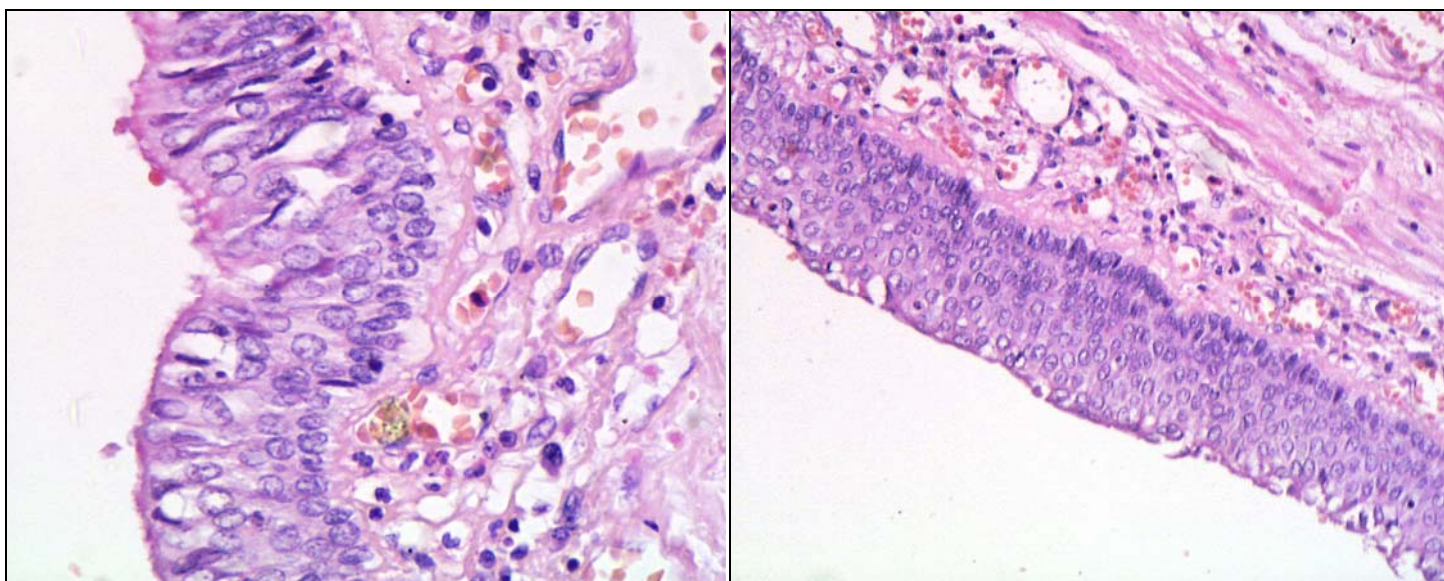
- z nabłonka urotelialnego
- z innych nabłonek (w tym: tkanek nabłonkowych gonad)
- nowotwory mezenchymalne (w tym tzw. guzy tkanek miękkich i guzy tkanek podporowych)
- nowotwory z tkanki chłonnej i krwiotwórczej
- glejaki i nowotwory neuroektodermalne
- nowotwory z zaburzeń rozwojowych i zarodkowe

Spośród wymienionych grup, nowotwory nabłonkowe są najczęściej występującymi guzami. Złośliwe guzy nabłonkowe nazywane są rakami z tym, że definicja taka funkcjonuje bardziej na zasadzie tradycji nazewnicznej niż w oparciu o ściśle kryteria formalne definiowania pojęć naukowych. Nazwa ta odnosi się bowiem do guzów powstających z tkanki nabłonkowej pochodzenia ekto- lub endodermalnego oraz z nabłonka mezodermalnego narządów moczowo-płciowych. Natomiast nie są nazywane rakami nowotwory złośliwe wywodzące się z innych "nabłonek" pochodzenia mezodermalnego, np. śródbłonka, międzybłonka, błony maziowej.

1. **Metaplasia planoepithelialis mucosae bronchi** - Metaplazja płaskonabłonkowa błony śluzowej oskrzeli. Dwa wycinki oligobiopsyjne barwione hematoksyliną i eozyną pobrane podczas bronchoskopii od [53 – letniego mężczyzny](#).

Oglądaj pod średnim powiększeniem, porównując oba wycinki i zwracając uwagę na:

- Obecność nabłonka walcowatego na powierzchni jednego z wycinków (prawidłowy nabłonek oskrzelowy), obecność metaplastycznego nabłonka płaskiego na powierzchni drugiego z wycinków (lewa rycina).
- Wielowarstwowość ułożenia komórek nabłonka płaskiego, przy braku wyraźnego zróżnicowania wyglądu komórek pomiędzy poszczególnymi poziomami <sup>2</sup> (prawa rycina).
- Zwiększoną barwliwość jąder nabłonka płaskiego w porównaniu z komórkami nabłonka gruczołowego.
- Dyskretne wykładniki rogowacenia niektórych komórek nabłonka płaskiego, pod postacią zwiększonej kwasochłonności (różowa barwa) i ziarnistej cytoplazmy.
- Umiarkowany naciek zapalny w błonie podśluzowej, złożony głównie z komórek limfoidalnych (małe komórki o bardzo skąpej cytoplazmie i okrągłym, silnie barwiącym się jądrze). Jest to wykładnik przewlekłego zapalenia oskrzeli.



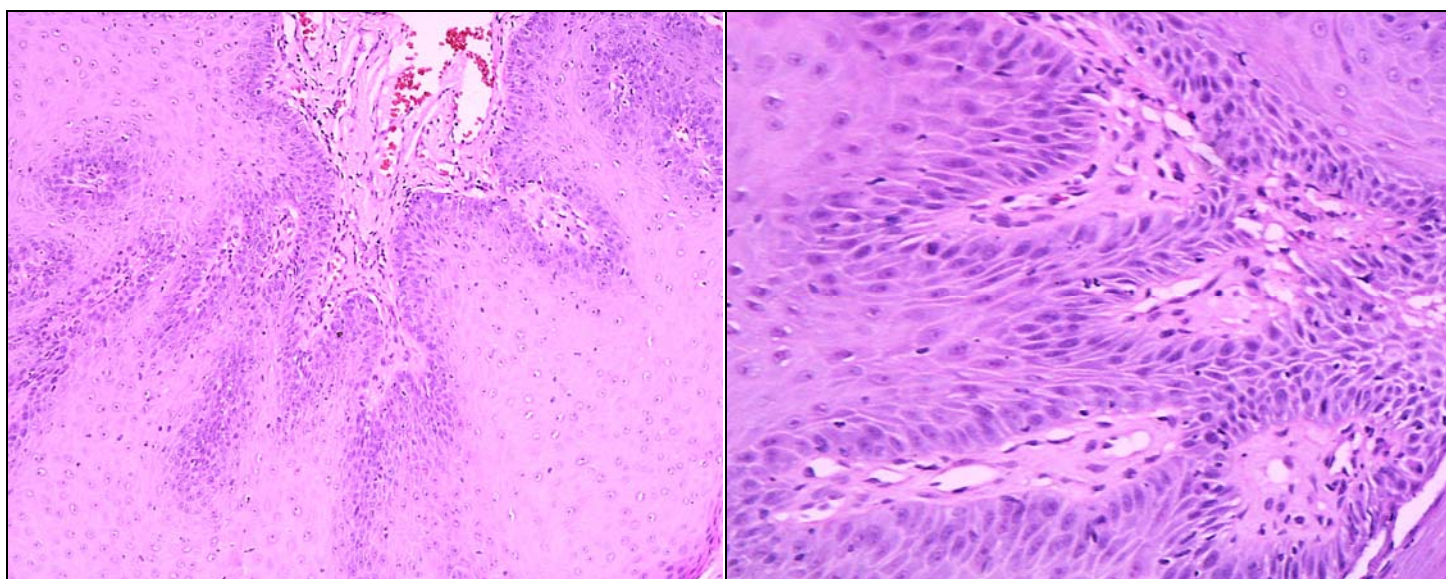
---

<sup>2</sup> Brak morfologicznych różnic pomiędzy komórkami poszczególnych warstw jest wykładnikiem utraty ich dojrzewania (*lac. maturatio*) w trakcie rozwoju. Zaburzenia i/lub ujednoczenie histoarchitektoniki bywa czasem określane mianem dysplazji tkankowej. Często stanom takim towarzyszą dyskretne cechy dysplazji komórkowej. Jeśli dysplazja komórkowa jest wyraźniejsza niż w tym przypadku, musi być obowiązkowo odnotowana w rozpoznaniu.

2. **Papilloma planoepitheliale spinocellulare keratodes epidermis** - Brodawczak płaskonabłonkowy kolczystokomórkowy rogowaciejący naskórka. Preparat barwiony hematoksyliną i eozyną pobrany podczas wycięcia zmiany skórnej średnicy 1.5 cm w okolicy pachowej od 34-letniej kobiety

Oglądaj pod średnim powiększeniem, zwracając uwagę na:

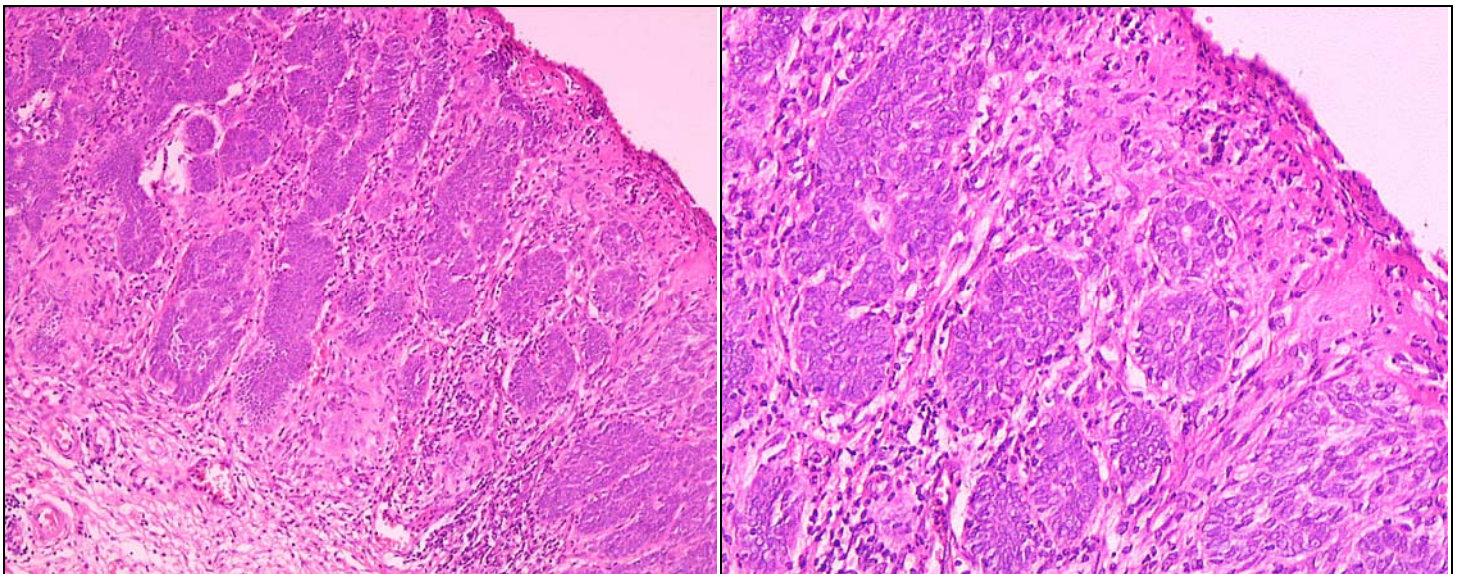
- Sposób rozrastania się nowotworu: w postaci sopli wywodzących się z warstwy rozrodczej naskórka, rozsuwających okoliczną tkankę i deformujących układ włókien kolagenowych.
- Organizację tkanki nowotworowej: Palczasto uwypuklające się wypustki komórek nabłonkowych zawierających w centrum wąskie pasmo tkanki łącznej podścieliska. Rozrastająca się tkanka nabłonkowa wykazuje organizację strukturalną (można wyróżnić poszczególne warstwy dojrzewających komórek)
- Wygląd (budowę) komórek tkanki nowotworowej:
  - duże komórki o zwykle wielokątnym kształcie
  - obfita, kwasochłonna (różowa) cytoplazma, zwłaszcza komórek na obwodzie wypustek
  - pęcherzykowate, okrągłe jądro o niezbyt zróżnicowanym kształcie i barwności
  - pojedyncze figury podziału, widoczne głównie w centrum wypustek
- Brak cech martwicy
- Obecność kwasochłonnych (różowych) mas (rogowych) rozdzielających wypustki nabłonkowe



3. **Carcinoma (epithelioma) basocellulare cutis** - Rak (nabłoniak) podstawnokomórkowy skóry. Preparat barwiony hematoksyliną i eozyną pobrany podczas wycięcia 3-cm zmiany skórnej policzka od 67 letniej kobiety.

Oglądaj pod średnim powiększeniem, porównując oba wycinki i zwracając uwagę na:

- Sposób rozrastania się nowotworu: w postaci soplei wywodzących się z warstwy rozrodczej naskórka, rozsuwających okoliczną tkankę i deformujących układ włókien kolagenowych.
- Organizację tkanki nowotworowej: w postaci dużych ognisk i soplei (czasem przypominających płodowe struktury przydatków), na obrzeżu których obserwuje się uporządkowaną, palisadowato ułożoną warstwę nieco wydłużonych komórek<sup>3</sup>
- Wygląd (budowę) komórek tkanki nowotworowej:
  - okrągły lub owalny kształt, niewielkie wymiary
  - jednolity (monomorficzny) wygląd, wielkość i barwność
  - niewielkie wymiary jądra i cytoplazmy
  - okrągłe lub owalne jądro o jednolicie barwiącej się, ciemnej chromatynie
  - niezbyt liczne figury podziału
- Brak cech martwicy
- Obecność kwasochłonnych (różowych) mas (gniazda rogowe) w centrum większych ognisk

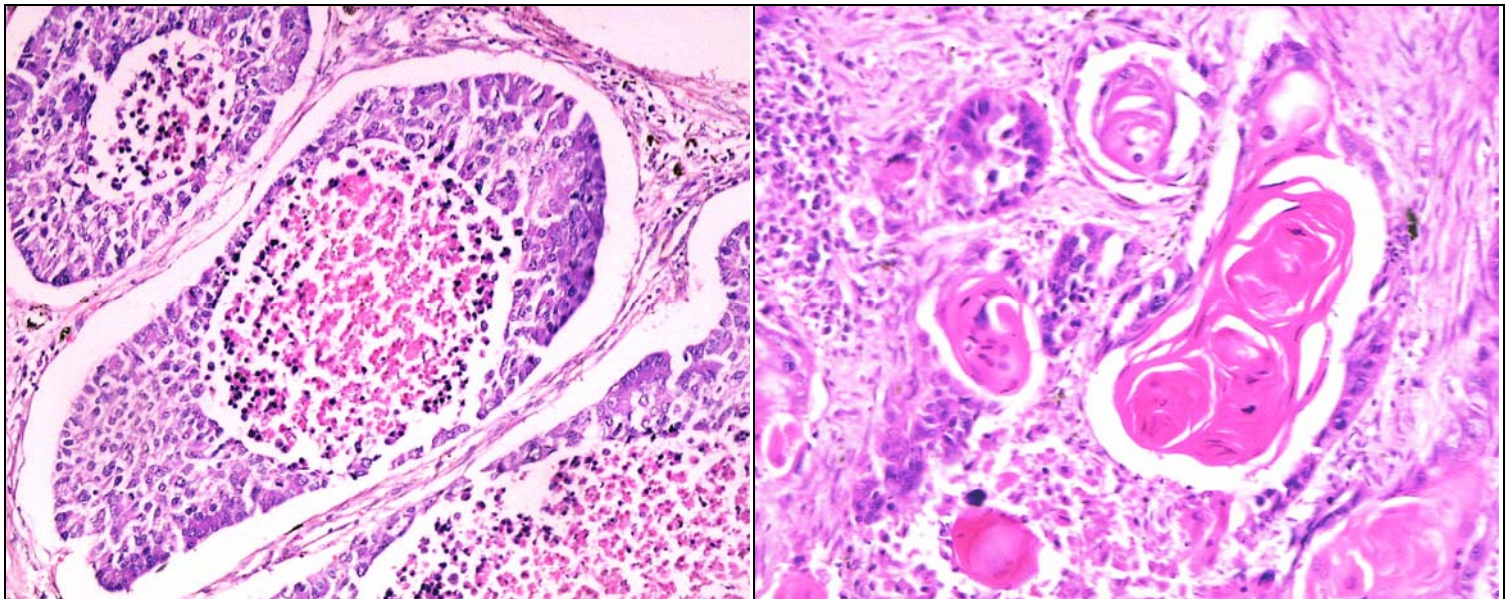


<sup>3</sup> Charakterystyczna organizacja obrzeża ognisk nowotworowych, utworzona z komórek podstawnych naskórka, przypomina zawiązki płodowe przydatków skóry. Stąd część badaczy uważa, że guzy te nowtworami płodowymi (*blastoma*). Zgodnie z tym, obecność czasem widocznych mas rogowych można traktować jako element zdeformowanego zawiązka włosa.

4. **Carcinoma planoepitheliale spinocellulare keratodes bronchi** - Rak płaskonabłonkowy kolczystokomórkowy rogowaciejący oskrzela. Preparat barwiony hematoksyliną i eozyną pobrany podczas chirurgicznej lobektomii od [53 – letniego mężczyzny](#).

Oglądaj pod małym i następnie dużym powiększeniem, zwracając uwagę na:

- Sposób rozrastania się nowotworu: Duże ogniska, które raczej uciskają (deformują) okoliczną tkankę, niż ją naciekają (rozdzielają)
- Organizację tkanki nowotworowej: Zraziki, niekiedy o koncentrycznym ułożeniu, w środku których widoczna jest martwica i/lub komórki rogowaciejące. Porównaj wygląd tych komórek z komórkami metaplastycznymi (**preparat I/1**)
- Wygląd (budowę) komórek tkanki nowotworowej:
  - wielokątny kształt
  - obfita kwasochłonna (różowa) cytoplazma
  - powiększone, nieregularne jądro o zróżnicowanej wielkości, kształcie i barwności, z nierównomiernie zbryloną chromatyną
- Obecność licznych ognisk martwicy (zwłaszcza w centrum "zrazików") oraz towarzyszący naciek zapalny z granulocytów. Porównaj wygląd tych ognisk z komórkami nowotworowymi w preparacie płwociny (**preparat I/6**)<sup>4</sup>
- Skąpe podścielisko zawierające naczynia włosowate oraz naciek z granulocytów, oplatające zraziki (porównaj topografię martwicy i naczyń krwionośnych)<sup>5</sup>.



<sup>4</sup> W badaniu cytologicznym płwociny i innych preparatów pochodzących z cytologii złączeniowej ujawniają się głównie komórki uległe częściowej martwicy, gdyż takie mogą się najłatwiej oddzielić samoistnie od tkanki nowotworowej.

<sup>5</sup> Obecność granulocytów i komórek limfoidalnych świadczyć może o odpowiedzi immunologicznej na obecność martwicy i samej tkanki nowotworowej. Skąpe unaczynienie warunkuje stosunkowo duże nasilenie martwicy skrzepowej w tym typie nowotworu.

**5. Cellulae neoplasmatis malignis in sputo absunt** - W płwocinie nie stwierdzono komórek nowotworu złośliwego. Preparat barwiony hematoksyliną i eozyną, wykonany techniką parafinową<sup>6</sup> pobrany od [53 – letniego mężczyzny](#)

Ogladaj pod dużym powiększeniem. Preparat demonstrowany dla porównania z **preparatem nr 5**. Zwróć uwagę na:

- Tzw. typowe składniki komórkowe płwociny:
  - Makrofagi płucne: Dość duże komórki leżące pojedynczo lub w grupkach o ostro okonturowanej cytoplazmie, z widocznymi brunatnymi i czarnymi ziarnistościami oraz z okrągłym bądź nerkowatym jądrem o delikatnie rozproszonej chromatynie<sup>7</sup>
  - Komórki nabłonka oskrzelowego: Wydłużone komórki o kwasochłonnej (różowej) cytoplazmie, często leżące równolegle do siebie z okrągłym lub owalnym jądrem
  - Granulocyty obojętnochłonne: Małe komórki o skąpej cytoplazmie i ciemnym, wielopłatowym jądrze
  - Komórki nabłonka płaskiego jamy ustnej: Dość duże komórki leżące w skupieniach, często przypominające łuski o obfitej różowej cytoplazmie.<sup>8</sup>
  - Kolonie bakteryjne: Bezpostaciowe, okrągłe skupienia silnie fioletowych mas o delikatnej ziarnistej strukturze.
- Cechy autolizy. Polegają one na zatarciu cech charakterycznych części komórek, zwłaszcza jeśli chodzi o rysunek chromatyny<sup>9</sup>

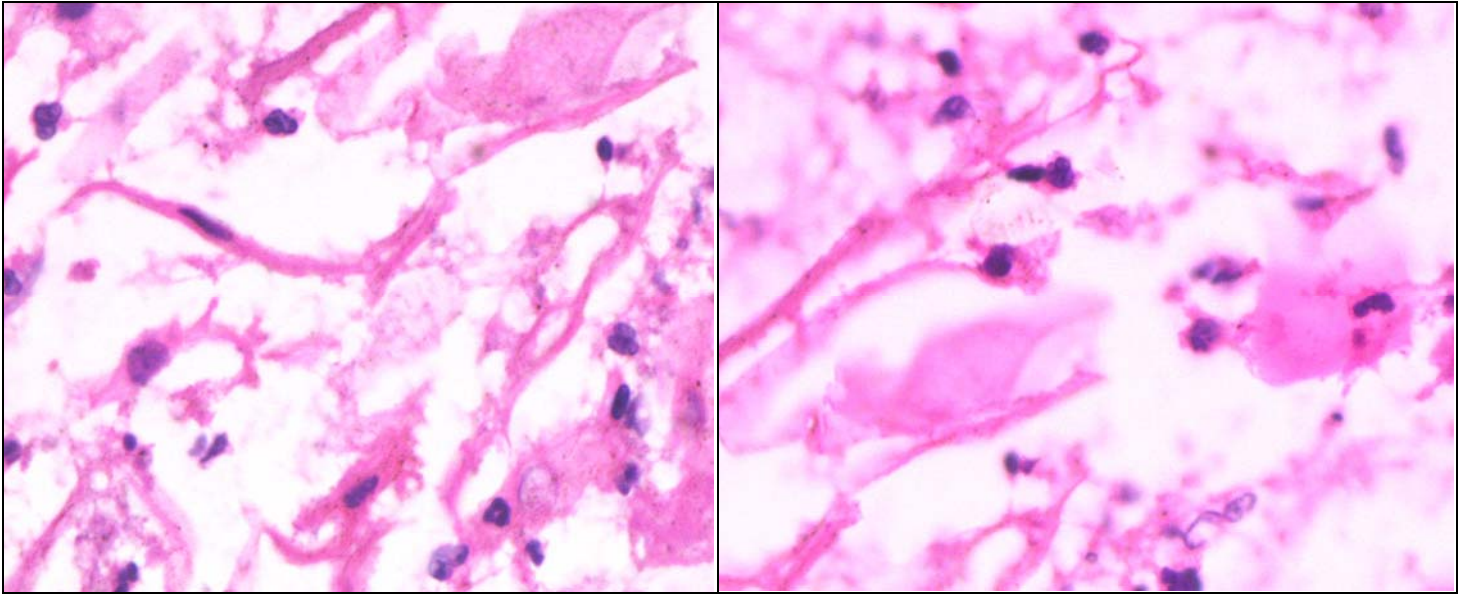
---

<sup>6</sup> Materiał do mikroskopowych badań cytologicznych może być rozprowadzany bezpośrednio na szkiełku podstawowym lub też zatapiający w parafinie, podobnie jak wycinki tkankowe. W pierwszym wypadku w obrazie mikroskopowym obserwujemy rzuty obiektów cytologicznych, w drugim zaś - po skrojeniu cienkich skrawków - analizowane są profile (przekroje) komórek. Niezależnie od techniki, badanie takie nie pozwala na ocenę cech histioformatywnych (topologii struktur tkankowych), ale tylko na ocenę wyglądu pojedynczych komórek

<sup>7</sup> Brunatne ziarnistości w makrofagach płucnych są najczęściej ziarnami hemosyderyny. Jeżeli występują one licznie i w dużym nasileniu mogą sugerować m.in. obecność przewlekłego przekrwienia zastoinowego płuc ("komórki wad sercowych") lub też mikrokrwawień drzewa oskrzelowego i aspiracji krwi do tkanki płucnej. Czarne ziarnistości w makrofagach są pyłkami węgla.

<sup>8</sup> Przy różnicowaniu komórek nabłonka płaskiego, które najczęściej pochodzą z jamy ustnej należy pamiętać również, że niektóre z nich mogą być pochodzenia metaplastycznego (*metaplasia planoepithelialis mucosae bronchi*). Zwykle jednak na podstawie obrazu cytologicznego takiego rozróżnienia nie można jednoznacznie dokonać.

<sup>9</sup> Niewielka autoliza, zwłaszcza granulocytów, jest typowym zjawiskiem obserwowanym w preparatach płwociny. Jeśli jest ona bardziej nasiloną, diagnostyka cytologiczna z takiego materiału jest bezwartościowa.

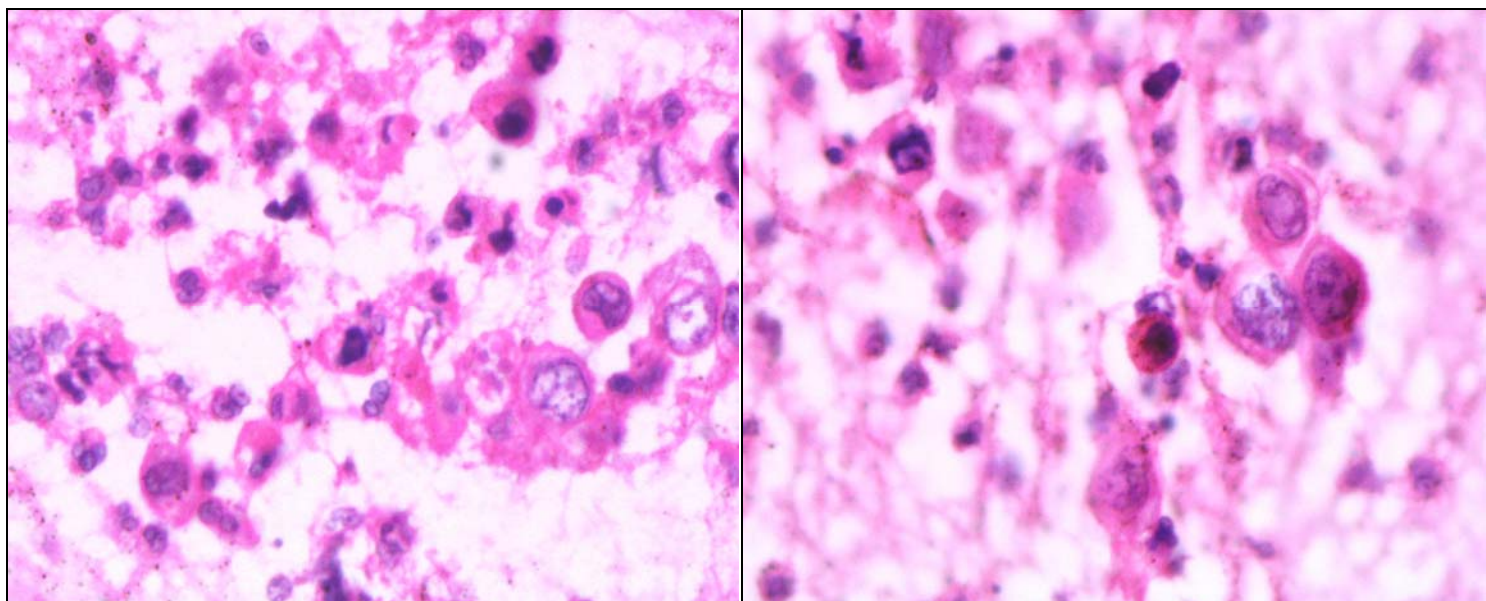




6. **Cellulae carcinomatosae necroticantes (carcinoma planoepitheliale keratodes) in sputo** - Komórki rakowe (rak płaskonabłonkowy rogowaciejący) w płwocinie. Preparat barwiony hematoksyliną i eozyną, wykonany techniką parafinową pobrany od [53 – letniego mężczyzny](#).

Oglądaj pod dużym powiększeniem i zwróć uwagę na :

- Typowe składniki komórkowe płwociny (por. **preparat I/5**). Wśród nich zwraca uwagę duża liczba granulocytów obojętnochłonnych.<sup>10</sup>
- Obecność komórek raka płaskonabłonkowego. Dość duże, wyraźnie okonturowane komórki o obfitej, silnie kwasochłonnej (różowej) cytoplazmie oraz różnej wielkości, nieregularnego kształtu jądrze. Jądra poszczególnych komórek różnią się intensywności wybarwienia i rozmieszczeniem chromatyny. W części komórek obserwuje się piknozę, a nawet zanik jądra oraz cechy rozpadu (martwica). Widoczne są grupki kilku komórek układających się koncentrycznie wokół siebie.<sup>11</sup>
- Miernie wyrażone cechy autolizy. Polegają one na zatarciu cech charakterystycznych części komórek, zwłaszcza jeśli chodzi o rysunek chromatyny



<sup>10</sup> Duża liczba skupisk granulocytów w preparacie z komórkami rakowymi z których część znajduje się w stanie rozpadu sugeruje dołączenie się procesu ropnego. Cytoliza zapalna stwarza poważne trudności diagnostyczne dla cytologa.

<sup>11</sup> Obecność koncentrycznie układających się komórek raka płaskonabłonkowego jest cytologicznym wykładnikiem tzw. pereł Waldeyera, tj. elementu histioformatywnego świadczącego o spaczonym procesie rogowacenia, charakterystycznego dla wysokodojrzałych raków kolczystokomórkowych. Inną cechą histioformatywną charakterystyczną dla wysokodojrzałych raków kolczystokomórkowych jest obecność mostków międzykomórkowych (por prep)

## SŁOWNIK HASEŁ I DEFINICJI:

Rozrost (*łac. hyperplasia*)

Przerost (*łac. hypertrophia*)

Odrost (*łac. regeneratio*). Zdolność tkanki do odtwarzania ubytków chorobowych i fizjologicznych przez rozmnażanie się komórek dla niej typowych

Naprawa (*łac. reparatio*). Wypełnianie ubytku tkankowego przez tkanki innego rodzaju niż tkanka pierwotna. Najczęściej jest nią specjalny rodzaj tkanki łącznej, tj. tkanka ziarninowa (*łac. tela granulomatosa*).

Ziarninowanie (*łac. granulatio*)

Ziarninowanie olbrzymiokomórkowe typu wokół ciała obcego (*łac. granulatio gigantocellularis e corpore alieno*)

Blizna (*łac. cicatrix*)

Ziarninowanie atoniczne (*łac. granulatio atonica*)

Ziarninowanie nadmierne (*łac. granulatio hypertrophica*)

“Dzikie mięso” (*łac. cario luxurians*) czyli nadmiernie przerosła tkanka ziarninowa

Bliznowiec (*łac. keloid*)

Guz (*łac. tumor*)

Nowtwór (*łac. neoplasma*)

Nowotwór łagodny (*łac. neoplasma benignum*)

Nowotwór złośliwy (*łac. neoplasma malignum*)

Nowotwór półzłośliwy (*łac. neoplasma semimalignum*)

Nowotwór nabłonkowy (*łac. neoplasma epitheliale*)

Brodawczak (*łac. papilloma*)

Rak (*łac. carcinoma*)<sup>12</sup>

Raki płaskonabłonkowe (*łac. carcinoma planoepitheliale*)

---

<sup>12</sup> Pragniemy zwrócić uwagę na dość często spotykany błąd w tłumaczeniach z języka angielskiego na polski, w którym słowo "cancer" jest tłumaczone jako "rak". W piśmiennictwie anglosaskim słowo "cancer" jest popularnym określeniem każdego nowotworu złośliwego i w tym znaczeniu jest również używane w piśmiennictwie fachowym. Natomiast na określenie słowa "rak" używa się słowa "carcinoma".

Rak płaskonabłonkowy kolczystokomórkowy (*łac. carcinoma planoepitheliale spinocellulare*) Por przypis 11

Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący/nierogowaciejący (*łac. carcinoma planoepitheliale keratodes/nonkeratodes*)

Nabłoniak limfatyczny (guz Schminckego) (*łac. lymphoepithelioma*)

Rak podstawnokomórkowy (nabłoniak podstawnokomórkowy) (*łac. carcinoma basocellulare*) (*łac. epithelioma basocellulare*)<sup>13</sup>

Rak urotelialny (*łac. carcinoma urotheliale*)

Stan przedzłośliwy (*łac. status premalignus*) jest zdefiniowaną zmianą morfologiczną z której często rozwija się nowotwór złośliwy. Stanu przedzłośliwego nie należy mylić z czynnikami ryzyka (które nie są zmianami morfologicznymi)

Stan przedzłośliwy względny (*łac. status premalignus relativus*) jest stanem przedzłośliwym w którym istnieje istotnie statystycznie zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu złośliwego w porównaniu z niezmiennymi morfologicznie tkankami danego narządu (upraszczając: nowotwór może, ale nie musi powstać na podłożu tej zmiany)

Stan przedzłośliwy bezwzględny (*łac. status premalignus absolutus*) jest stanem przedzłośliwym na podłożu którego zawsze dochodzi do rozwoju nowotworu złośliwego, pod warunkiem dostatecznie długiego czasu jej trwania (upraszczając: jeśli zmiana będzie nieleczona lub nie zostanie usunięta w różnie długim czasie przekształci się w zmianę złośliwą)

### **Leksykon mian onkopatologicznych.**

Histoklinika nowotworu: Charakterystyczny dla danego typu histologicznego przebieg kliniczny nowotworu (ze szczególnym uwzględnieniem stanów przedzłośliwych, symptomatologii, podatności na różne sposoby leczenia, dynamiki rozwoju i rokowania) wyróżniających go spośród innych guzów o tej samej lokalizacji anatomicznej, ale o odmiennej budowie histologicznej

Różnicowanie (*łac. differentiatio*) jest procesem oznaczającym ukierunkowanie rozwoju morfologiczno-czynnościowego komórek i tkanek w życiu płodowym. Większość komórek i tkanek zakańcza swoją specjalizację w okresie płodowym lub krótko po urodzeniu, stając się tkankami zróżnicowanymi (lub inaczej dojrzałymi) z morfologicznego punktu widzenia. Część komórek i tkanek kształtuje jednak swój fenotyp także w różnych okresach życia pozapłodowego, ulegając dalszej specjalizacji (np. komórki układu immunologicznego) lub też zmienia jej kierunek, przekształcając swój fenotyp. Pierwsze z tych zjawisk, jeśli obserwuje się w zmianie rozrostowej, nazywane jest \* prosoplazją (*łac. prosoplasia*) (np. rogowacenie nabłonka paraepidermoidalnego w krtani), natomiast drugie z nich \* metaplazją (*łac. metaplasia*) (np. przekształcenie nabłonka gruczołowego w nabłonek wielowarstwowy płaski).

---

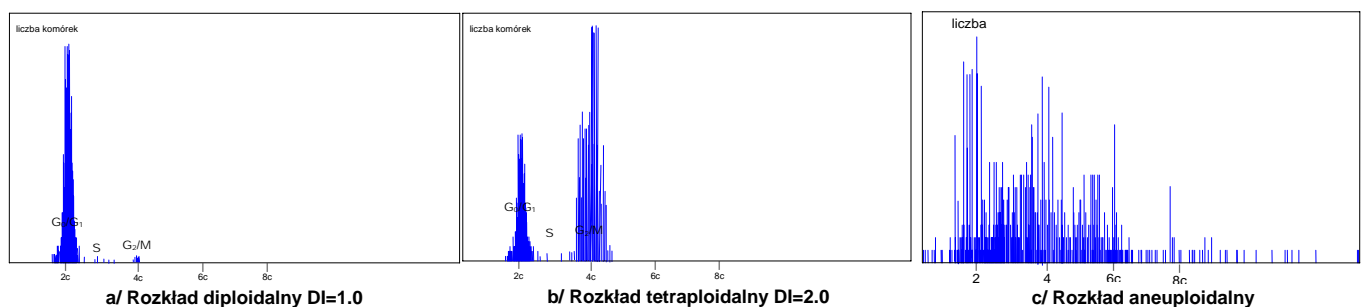
<sup>13</sup> “Stanowisko systematyczne” tego nowotworu nie jest w pełni ustalone. Jest to przykład wysoko zróżnicowanego nowotworu niedojrzałego. Dlatego też może on wykazywać dyskretne cechy prosoplazji (różnicowania) się kolczystokomórkowego, ale również w kierunku struktur gruczołowych.

Pseudometaplasja (*łac. pseudometaplasia*) jest zmianą wyglądu komórek/ tkanek pod wpływem czynników mechanicznych (najczęściej jest to ucisk gromadzącej się wydzieliny w zamkniętej przestrzeni)

Odróżnicowywanie (*łac. dedifferentiatio*) nie jest odwrotnością różnicowania, lecz postępująca utrata morfologiczno-czynnościowych cech nabytych przez komórki w ich dotychczasowym rozwoju. Odróżnicowanie może dotyczyć zarówno komórek dojrzałych (wysoko zróżnicowanych), jak również komórek i tkanek płodowych, a zatem nie w pełni dojrzałych.

Odróżnicowywanie polega na nabywaniu nowych cech w wyniku zmiany genomu. Stopień odróżnicowania na ogół rośnie w trakcie progresji nowotworu, gdyż zmiany w genomie komórki transformowanej nowotworowo powodują coraz wyraźniejsze odkształcenia jej fenotypu. Fenotyp komórki nowotworowej jest określany metodami badania immunohistochemicznych, w których oceniana jest ekspresja prawidłowych i patologicznych białek w komórkach.. Różne techniki badania genotypu komórek nowotworowych pozwalają coraz dokładniej określić zmiany genomu. Coraz szersze zastosowanie w rutynowej diagnostyce stopnia odróżnicowania ma także ocena ploidii, która może być traktowana jako obiektywna miara odróżnicowania nowotworu.

Ploidia jest określeniem ilości materiału genetycznego w jądrze komórkowym. Komórki somatyczne, które znajdują się w okresie spoczynkowym, zawierają diploidalną ilość materiału genetycznego odpowiadającą podwójnemu garniturovi chromosomów (ok. 7.4 pg w jądrze). Do badań ploidii pobiera się próbę komórek nowotworowych (zwykle przy pomocy biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej), w których badany jest rozkład ilości DNA w poszczególnych jądrach. Podwyższony odsetek komórek zawierających więcej niż diploidalną ilość DNA (zwykle odpowiadają podwójnej liczbie chromosomów) świadczy o zwiększonej aktywności mitotycznej (rozkład tetraploidalny). W bardziej odróżnicowanych nowotworach podział materiału genetycznego do komórek potomnych jest nierównomierny, tj. nie będący krotnością DNA przypadającego na garnitur chromosomalny (rozkłady aneuploidalne). Oceny ploidalności guza w próbce pobranych komórek dokonuje się na podstawie histogramów statystycznych, w których na osi X jest podawana ilość DNA (w postaci krotności DNA przypadającego na jeden garnitur chromosomalny), a na osi Y liczebność komórek w poszczególnych przedziałach DNA. Zwykle rozkłady diploidalne są charakterystyczne dla prawidłowych tkanek, rozkłady tetraploidalne dla nowotworów łagodnych, zmian odczynowych oraz dla nieznacznie odróżnicowanych nowotworów złośliwych, a rozkłady aneuploidalne dla wysoce odróżnicowanych nowotworów złośliwych. Obecnie są stosowane dwie techniki oceny ploidii, praktycznie równoważne jeśli chodzi o wartość rozpoznawczą: cytometria statyczna (mikrodensytometria w cyfrowym obrazie mikroskopowym) i cytometria przepływowa.



Dojrzewanie (*lac. maturatio*) jeżeli odnosi się do okresu płodowego, jest równoznaczne z procesem różnicowania. Jednakże, jak wspomniano, proces specjalizacji morfologiczno-czynnościowej tkanek i komórek czestokroc wykracza poza ten okres. Stąd, choć pojęcie dojrzewania obejmuje całość okresu specjalizowania komórek i tkanek, jest ono najczęściej używane do określenia jego końcowej fazy, zarówno w życiu płodowym jak i pozapłodowym. Pierwotna komórka zarodkowa może dojrzewać w wielu kierunkach, osiągając w prawidłowych warunkach poziom zróżnicowania odpowiedni dla danego okresu rozwojowego. W czasie tego procesu komórka coraz bardziej specjalizuje się, a możliwości jej dalszego różnicowania się ulegają redukcji (zapewne pod wpływem ekspresji genów supresorowych).

Dojrzałość nowotworu (*lac. maturitas neoplasmatitis*) wyznaczona jest więc przez fenotyp dominującej populacji komórkowej z czym wiąże się cechy tkankotwórcze (histioformatywne) guza, w którym część komórek dojrzewa, zaś pozostałe stanowią elementy zapasowe. Punktem odniesienia dla określenia dojrzałości tkanki nowotworowej są wzorce tkankowe występujące w poszczególnych etapach rozwoju płodowego.

Anaplazja (*lac. anaplasia*) jest pojęciem używanym dla określenia prawie całkowitej utraty morfologicznych cech charakterystycznych dla tkanki dojrzałej. W formie przymiotnikowej stanowi synonim dużej złośliwości i znacznego odróżnicowania. Nowotwór anaplastyczny (*lac. neoplasma anaplasticum*) jest określeniem niejednoznacznym. Pod tą nazwą kryją się zarówno nowotwory wysoce odróżnicowane pochodzące z dojrzałej tkanki (np. *lac. astrocytoma anaplasticum, liposarcoma anaplasticum*), jak i źle zróżnicowane nowotwory niedojrzałe, w których co najwyżej można zidentyfikować listek zarodkowy z której pochodzi nowotwór (*lac. carcinoma anaplasticum, sarcoma anaplasticum, glioma anaplasticum*).

Dysplazja (*lac. dysplasia*) ma w polskiej terminologii medycznej co najmniej dwa znaczenia. Określają one:

- \* nieprawidłowość budowy narządów i tkanek wynikająca z zaburzonego rozwoju w okresie prenatalnym (np. dysplazja stawu biodrowego) lub w postnatalnym (np. niektóre dysplazje gruczołu mlekowego).
- \* nieprawidłowość budowy tkanek i/lub komórek charakteryzująca się zaburzeniem histoarchitektoniki i/lub zmianami cytologicznymi świadczącymi o wzroście syntezy kwasów nukleinowych oraz przyspieszeniu cyklu podziałowego komórek. Nieprawidłowość ta może mieć charakter odwracalny i zwykle dzielona jest na trzy stopnie: mała (lekka), średnia i duża (ciężka). Głównym wykładnikiem mikroskopowymi dysplazji komórkowej poza niewielkim zatarciem histoarchitektoniki jest:

Dyskarioza (*lac. dyskariosis*) czyli zespół zmian morfologicznych dotyczących jądra komórkowego na które składają się: nadbarwność i różnobarwność, powiększenie i zróżnicowanie wielkości a niekiedy też wielojadrowość komórek (*lac. hyperchromatosis, heterochromatosis, hypernucleosis, heteronucleosis, polynucleosis*). Dyskariozie towarzyszy zwiększona liczba podziałów komórkowych, które jednak w przypadku dysplazji są

prawidłowe<sup>14</sup>. W piśmiennictwie światowym, zwłaszcza amerykańskim, pojęcie dysplazji odpowiada w przybliżeniu określeniu nowotworu wewnątrz nabłonkowego (łac. *neoplasma intraepithelialis*) (patrz dalej).

Atypia (łac. *atypia*) jest mianem które w polskim piśmiennictwie określa zespół zmian cytologicznych stanowiących morfologiczny wyraz posuniętego odróżnicowania, stanowiącego dowód złośliwej transformacji (przemiany) nowotworowej. Kryterium biologicznym atypii jest potencjalna zdolność tworzenia przerzutów. Natomiast jej wykładnikiem mikroskopowym jest pojawienie się nieprawidłowych mitoz, którym towarzyszy nasilona dyskarioza. Nasilenie tych cech zwykle zamazuje budowę histologiczną narządu, w którym pojawił się nowotwór, oraz powoduje utratę cech dojrzałości komórek. Nie jest to jednak bezwzględna reguła, i należy podkreślić, że nasilenie atypii nie odzwierciedla w pełni stopnia złośliwości biologicznej badanego nowotworu i dlatego należy unikać stonowania tego pojęcia. Bywają bowiem guzy o znacznej atypii lecz o stosunkowo małej złośliwości (np. barwiak chromochłonny) i odwrotnie (np. niektóre raki tarczycy). W piśmiennictwie anglosaskim określenie "atypia" jest interpretowane niejednoznacznie i najczęściej oznacza nieprawidłowość struktury tkankowej, choć odnosi się je także do niejasno sprecyzowanego pojęcia dysplazji (np. *ang. atypical hyperplasia, atypical polyp*).

Histologiczna złośliwość nowotworu (łac. *malignitas histologica neoplasmatum*; *ang. grading*) jest zespołem cech histologicznych i cytologicznych pozwalających wnioskować jaka będzie dynamika rozrostu i przerzutowania nowotworu. Oprócz nasilenia cech atypii i anaplazji o złośliwości histologicznej świadczy m.in. sposób naciekania guza, jego aktywność mitotyczna. W przypadkach guzów o niejednorodnym utkaniu (łac. *polymorphia*) stopień złośliwości całego guza determinuje jego najbardziej odróżnicowana część. Dla większości nowotworów stopień histologicznej złośliwości określa się w trzystopniowej skali I<sup>o</sup> (niska złośliwość), II<sup>o</sup> (średni stopień złośliwości), III<sup>o</sup> (wysoka złośliwość), a w przypadku glejaków w skali czterostopniowej.

Nowotwór o złośliwości granicznej (*ang. borderline malignancy*) jest niezbyt szczęśliwym określeniem oznaczającym fakt niemożności precyzyjnego określenia na podstawie obrazu histologicznego jego charakteru biologicznego (tzn. czy będzie on tworzył przerzuty czy też nie)<sup>15</sup>. Tego typu nowotworów nie należy mylić z nowotworami półzłośliwymi.

Nowotwór dobrze zróżnicowany (łac. *neoplasma bene differentiatum*) może być nowotworem dojrzałym lub niedojrzałym. Dobrze zróżnicowany nowotwór dojrzały (łac. *neoplasma maturum bene differentiatum*) jest zbudowany z wysoko wyspecjalizowanych komórek tworzących struktury histologiczne podobne do tkanek ustroju dorosłego, choć

---

<sup>14</sup> Mitozami prawidłowymi są takie mitozy w których każda z komórek potomnych otrzymuje diploidalną ilość materiału genetycznego. W obrazie mikroskopowoświatłowym charakteryzują się one prawidłowym wyglądem płytki metafazalnej (z boku: płytka równikowa, z góry: układ gwiazdy) lub dwubiegunowym układem rozchodzących się chromatyd z prawidłowym wyglądem wrzeciona podziałowego. Materiał cytologiczny pochodzący z rozrostów w których mitozy są prawidłowe mają euploidalną ilość DNA w jądrach komórkowych (diploidia i w niewielkiej części tetraploidia), natomiast skutkiem nieprawidłowych mitoz i idącym za tym nierównomiernym rozdziałem DNA jest aneuploidia.

<sup>15</sup> W rozpoznaniach patomorfologicznych dla określenia takich nowotworów często bywają stosowane określenia typu "*adenoma proliferans*". Z praktycznego punktu widzenia chorych u których wykryto nowotwory o granicznej złośliwości należy traktować jak przypadki u których usunięto doszczętnie nowotwór złośliwy (tzn. szczegółowa i częsta kontrola pod względem onkologicznym (*ang follow up*), z ewentualną operacją zwiadowczą odroczonej (*ang. second look operation*))

niekoniecznie typowych dla narządu w którym nowotwór powstał. Nowotwór taki może powstac zarówno z komórki macierzystej o wysokim stopniu dojrzałości, jak i z komórki macierzystej o niskim stopniu specjalizacji. W pierwszym przypadku nasilenie odróżnicowania w trakcie progresji nie jest duże (np. w raku watrobokomórkowym beleczkowym); w drugim zaś różnicowanie się komórek nowotworu zachodzi równolegle z ich proliferacją (np. w potworniaku dojrzałym).

Dobrze zróżnicowany nowotwór niedojrzały (*lac. neoplasma immaturum bene differentiatum*) mimo budowy charakterystycznej dla tkanek zarodkowych, rośnie powoli i nie tworzy przerzutów (np. *lac. chondroblastoma, adnexoblastoma cutis*). W takich wypadkach należy przyjąć, że proliferacja nowotworowa przebiegała bez odróżnicowania, i podczas replikacji został utrzymany fenotyp nie w pełni dojrzałej komórki macierzystej nowotworu. Tradycyjnie wobec takich nowotworów stosuje się końcówkę “blastoma”

Nowotwór źle zróżnicowany (*lac. neoplasma male differentiatum*) może również być nowotworem dojrzałym lub niedojrzałym. Przedstawia on sobą obraz histologiczny i cytologiczny różniący się znacznie od przypuszczalnego wzorca tkankowego i komórkowego (tkanki/komórki dojrzałej lub zarodkowej). Źle zróżnicowany nowotwór dojrzały to w istocie nowotwór odróżnicowany; na jego dojrzałość wskazywać może histioformatywność ogniskowa, pozwalająca określić typ nowotworu.

Źle zróżnicowany nowotwór niedojrzały (*lac. neoplasma male differentiatum immaturum*) to guz w którym tkanka zarodkowa, a więc nie w pełni dojrzała ulega podczas proliferacji jeszcze dodatkowemu odróżnicowaniu. Powstaje wówczas na ogół wysokozłośliwy nowotwór (np. *lac. carcinoma embryonale*).

Tradycyjnie wiele nowotworów niedojrzałych, zarówno dobrze jak i źle zróżnicowanych, zwykło się określać przymiotnikiem płodowy (*lac. foetale*) lub zarodkowy (*lac. embryonale*).

Nowotwór (guz) niesklasyfikowany (*lac. neoplasma (tumor) nonclassificatum*) jest nazwą guza, który nie mieści się w kryteriach diagnostycznych żadnej z dotychczas opisanych jednostek onkologicznych.

Nowotwór pierwotny (*lac. neoplasma primitivum vel primarium*) określonego narządu jest tą częścią guza, która mieści się w granicach anatomicznych narządu w którym doszło do jedno- lub wielogniskowego rozrostu nowotworowego. Nie jest nowotworem pierwotnym ta część guza która penetruje sąsiadujące struktury np. poprzez naciekanie. Pojęcie to należy odróżnić od pojęcia \* pierwotnego ogniska nowotworowego (*lac. focus neoplasticus primarius*), czyli często hipotetycznego miejsca w którym najwcześniej doszło do rozrostu złośliwego.

Rak przedinwazyjny (*lac. carcinoma praeinvasivum*) to nowotwór w którym rozrost nowotworowy nie przekroczył błony podstawnej nabłonka z którego się wywodzi. Jakkolwiek w świetle badań mikroskopowoelektronowych niekiedy kwestionuje się fakt nienaruszenia błony podstawnej przez wczesne fazy rozwojowe nowotworu, to obserwacje kliniczne wykazały przydatność stosowania tego rodzaju kryterium opartego na ocenie w mikroskopie świetlnym.

Rak in situ (*lac. carcinoma in situ*) jest terminem bardzo bliskim pojęciu do raka przedinwazyjnego, a w piśmiennictwie anglosaskim równoznacznym. W Polsce pojęcie carcinoma in situ odnosi się raczej do tych wczesnych postaci raków, które wywodzą się z tkanek nabłonkowych posiadających podścielisko w postaci blaszki właściwej błony śluzowej

lub jej odpowiednika. Tak więc jest to określenie dla raka ograniczonego do blaszki właściwej błony śluzowej określonego narządu i jest bliższe pojęciu \* raka wewnątrzśluzówkowego (*lac. carcinoma intramucosum, carcinoma intraepitheliale*).

Nowotwór wewnątrz nabłonkowy (*lac. neoplasma intraepithelialis*). W piśmiennictwie światowym, zwłaszcza amerykańskim, nie rozróżnia się w ścisły sposób dysplazji wewnątrz nabłonkowej od stanu jednoznacznie złośliwego raka, określając dysplazję mianem raka lub nowotworu wewnątrz nabłonkowego o różnym stopniu nasilenia zmian cytologicznych (np. CIN1, CIN2, CIN3 czyli „*cervical intraepithelial neoplasia*”; PIN1, PIN2, PIN3 czyli „*prostatic intraepithelial neoplasia*”, itp.). Nowotwór wewnątrz nabłonkowy stopnia 1 lub 2 w przybliżeniu odpowiada dysplazji lekkiego lub ciężkiego stopnia, nowotwór wewnątrz nabłonkowy stopnia 3 odpowiada w przybliżeniu pojęciu „raka przedinwazyjnego”.

Nowotwory wtórne (*lac. neoplasmata secundaria*) są nazwa stosowana do określenia nowotworów złośliwych i polzłośliwych, które zajmują określony narząd w wyniku przerzutów (*lac. metastasis*), wszczepiania (*lac. implantatio*), bądź nacieku przez ciągłość (*lac. infiltratio per continuationem*) z sąsiedztwa. W przypadkach pierwotnie uogólnionych chorób nowotworowych, gdzie wyróżnienie pierwotnej lokalizacji rozrostu jest niemożliwe, ogniska rozrostu złośliwego zwykle się również określa terminem nacieków (np. nacieki białaczkowe - *lac. infiltrationes leucaemicae*)

Uogólnioną chorobą nowotworową (*lac. morbus neoplasticus generalisatus*) określamy zespół ogólnoustrojowych zmian czynnościowych (w tym także psychicznych) i organicznych wynikających przyczynowo z rozległego (najczęściej wielogniskowego) zajęcia narządów przez rozrastającą się złośliwą tkankę nowotworową, niezależnie od pierwotnego ogniska rozrostu.

Wtórnie uogólniona choroba nowotworowa (*lac. morbus neoplasticus generalisatus secundarius*) to generalizacja procesu chorobowego w wyniku przerzutów (*lac. metastases*) poza narząd pierwotnie zajęty przez guz.

Pierwotnie uogólniona choroba nowotworowa (*lac. morbus neoplasticus generalisatus primarius*) oznacza rozrosty polegające na ogólnoustrojowym rozplemie nowotworowym tkanki, w których nie można określić pierwotnej lokalizacji narządowej. W takich przypadkach ogniska rozrostu złośliwego zwykle się określa mianem nacieków