**Nowotowry cz. 2**

**Mięśniak gładkokomórkowy** **(*myoma levicellulare s. leiomyoma*)**

* nowotwór łagodny wywodzący się z tkanki mięśniowej gładkiej
* rośnie w postaci guzów wyraźnie odgraniczonych, ale może nie posiadać torebki łącznotkankowej
* mięśniaki gładkokomórkowe występują często w układzie moczowo-płciowym (u samic ich wzrost często jest hormonozależny), ale mogą też występować w ścianie żołądka, jelit; rzadko występują w skórze (wywodzą się wtedy z mięśni stroszycieli włosów – piloleiomyoma)
* mięśniaki łatwo ulegają zmianom wstecznym (martwica, szkliwienie, zwyrodnienie śluzowe, wapnienie), mogą występować w formie guzów mieszanych, np. gruczolakomięśniaka **(*adenoleiomyoma*)**
* podścielisko łącznotkankowe jest zwykle skąpe, zdarzają się włókna kolagenowe, siateczki i sprężyste
* komórki nowotworowe występują licznie, są wydłużone i mają z reguły pałeczkowate jądra, tępo zaokrąglone na końcach; nowotworowe miocyty układają się w wiązki i pęczki o chaotycznym układzie, tworząc charakterystyczne wiry tkankowe - układ komórek podobny do włókniaka - w celu odróżnienia mięśniaka gładkokomórkowego od włókniaka stosuje się barwienie wg van Giesona - włókna mięśniowe wybarwiają się na kolor **żółtozielony**, a komórki tkanki łącznej na **czerwono**

**Naczyniak** (***angioma****)*

* jest łagodnym nowotworem wywodzącym się ze śródbłonka naczyniowego naczyń krwionośnych **(*haemangioma*)**lub naczyń chłonnych **(*lymphangioma*)**
* jest dobrze odgraniczony (ale często nie posiada torebki łącznotkankowej), rosnąc nie niszczy tkanek sąsiadujących
* usunięcie chirurgiczne z reguły prowadzi do wyleczenia
* naczyniaki występują często u psów, rzadko u innych gatunków zwierząt
	+ mogą występować u bardzo młodych koni, z reguły w dystalnych odcinkach kończyn
	+ u koni, bydła i świń mogą mieć charakter wrodzony
	+ u świń ras Yorkshire, Berkshire stwierdza się je w obrębie moszny
* u psów występują najczęściej powyżej 8-9 roku życia; rasy predysponowane - bokser, airedale terier, owczarek niemiecki, szczególnie samce
* mogą być wywoływane długotrwałą ekspozycją na światło słoneczne (u krótkowłosych ras psów) - w tych przypadkach mogą występować wieloogniskowo
* naczyniaki wywołane długotrwałą ekspozycją na światło słoneczne są zlokalizowane w powierzchownych warstwach skóry, i są słabiej odgraniczone

W zależności od średnicy struktur naczyniowych wyróżniamy:

* naczyniaka zwykłego, czyli włośniczkowego **(*haemangioma simplex s. capillare*)**
* naczyniaka jamistego **(*haemangioma cavernosum*)**

**Naczyniakzwykły, włośniczkowy (*haemangioma simplex s. capillare*)**

* zbudowany jest z bardzo licznych naczyń włosowatych, wysłanych śródbłonkiem, często splątanych ze sobą, wśród małej ilości zrębu
* pomiędzy naczyniami włosowatymi obecne są lite, nieskanalizowane listewki śródbłonka, jak również skupiska komórek śródbłonkowych, prekursorów przyszłych naczyń kapilarnych
* występuje najczęściej w skórze, tkance podskórnej, rzadziej w narządach wewnętrznych (mózg, płuca, śledziona, wątroba) w postaci małych guzów, barwy czerwonej lub sinej

**Naczyniak jamisty (*haemangioma cavernosum*)**

* jest najczęściej występującym typem naczyniaka, obserwowanym u zwierząt
* zbudowany jest z szerokich jam wysłanych śródbłonkiem
* w związku z utrudnionym krążeniem (zwolniony przepływ) w świetle jego jam może dojść do krzepnięcia krwi i powstania zakrzezpów
* może osiągać duże rozmiary; występuje bardzo często w skórze, w tkance podskórnej, ale może też pojawić się w narządach wewnętrznych np. śledzionie, nerkach lub wątrobie

**Cechy histologiczne nowotworów złośliwych**

|  |  |
| --- | --- |
| Szybkość wzrostu | * szybki (w ciągu kilku tygodni lub miesięcy)
* rzadko zahamowanie wzrostu
 |
| Otorebkowanie | zwykle nie ma |
| Typ wzrostu | * naciekający (komórki nowotworowe wnikają do szczelin otaczających tkanek)
* brak wyraźnych granic rozrostu nowotworowego
* ogniska nowotworowe rozsiane są w prawidłowej tkance
 |
| Wznowa pooperacyjna | jest, zwykle w obrębie blizny pooperacyjnej lub w jej otoczeniu – nawrót, wznowa - ***recidiva*** |
| Wnikanie do naczyń i przerzuty | * zdolność wnikania do światła drobnych naczyń krwionośnych, limfatycznych i płynu mózgowo-rdzeniowego - rozsiewanie komórek lub wszczepianie d błon surowiczych jam ciała
* raki zwykle szerzą się naczyniami limfatycznymi
* mięsaki zwykle szerzą się naczyniami krwionośnymi
* tworzenie przerzutów
 |
| Wpływ na organizm | * miejscowy - niszczenie otaczających tkanek i przerzuty do ważnych narządów
* ogólny - zatrucie ustroju produktami rozpadu tkanki nowotworowej
* zmniejszenie odporności organizmu
 |
| Zmiany wsteczne i inne | częste – martwica, owrzodzeni, krwotoki |

**Cechy cytologiczne nowotworów złośliwych**

|  |  |
| --- | --- |
| Obraz komórek | * komórki zwykle nisko zróżnicowane
* różnorodność komórkowa (pleomorfizm - różny kształt; anizocytoza - różna wielkość)
 |
| Stopień zróżnicowania komórek | * różny
* nowotwór wysoko zróżnicowany - utkanie nowotworu zbliżone jest do tkanki dojrzałej
* nowotwór nisko zróżnicowany, anaplastyczny - trudno rozpoznać pochodzenie komórek nowotworowych
 |
| Jądra komórkowe | * różny kształt, wielkość – anizokarioza
* duże jądra komórkowe – makronukleoza (makronucleosis)
* zwiększony stosunek wielkości jądra do cytoplazmy (N:C mniejszy/równy 1:2)
* nadbarwilość jąder
* często kilka jąder w komórce
* nierównomierne rozmieszczenie chromatyny
* często liczne jąderka (różnych rozmiarów i kształtów)
* otoczka jądrowo pofałdowana, gruba
 |
| Indeks mitotyczny | * wysoki – liczne figury podziału mitotycznego
* figury mitotyczne często nieprawidłowe – **mitosis abortiva** (ich wzrost świadczy o większej złośliwości guza)
 |

**Sarkoid (*sarcoid*)**

* nowotwór skórny, miejscowo złośliwy
* konie, osły, muły
* predysponowane rasy: wielkopolska, holsztyńska, małopolska, arabska, quarter, appaloosa, kłusak amerykański
* może wystąpić w każdym wieku, ale najwięcej przypadków stwierdza się między 3 a 6 rokiem życia
* w etiologii rolę odgrywa bydlęcy papillomawirus (*bovine papillomavirus type 1, type 2*)
* 20% wszystkich nowotworów i 36 % nowotworów skórnych u koni
* pojedyncze/mnogie guzy głowy, kończyn, brzucha, genitaliów
	+ w ok. 40% przypadków obserwuje się guzy mnogie
* powierzchnia guzów często ulega owrzodzeniom, martwicy, urazom z następowym tworzeniem blizn
* często występuje wznowa, szczególnie w przypadku niepełnej resekcji chirurgicznej
	+ poza resekcją chirurgiczną stosuje się także laseroterapię, radioterapię, miejscowe iniekcje leków immunostymulujących (BCG - Bacillus-Calmette-Guerin), miejscową chemioterapię (cisplatyną)
	+ nie występują przerzuty (w przypadku typu „złośliwego” występują niekiedy przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych)
* rzadko obserwuje się spontaniczną regresję

Wyróżniamy sześć typów sarkoidów:

* **utajony (płaski) -** powierzchnia guza płaska, pokryta szorstkim, bardzo zgrubiałym bezwłosym naskórkiem (powieki, uszy, chrapy, szyja) - zmiany są ograniczone do powierzchni naskórka
* **brodawkowaty (nabłonkowaty)** - rozrost brodawkowaty skóry (zaczynający się w skórze właściwej), zwykle nie pokrytej włosem, wzrost powolny, najprawdopodobniej stanowi następne stadium typu utajonego (genitalia, pachwiny, uszy, głowa)
* **fibroblastyczny** - najczęściej występujący, szybko osiąga duże rozmiary, wyglądem przypomina „dzikie mięso” (proliferacja nowotworowych fibroblastów), na powierzchni guza często obecne są nadżerki i owrzodzenia (klatka piersiowa, kończyny, szyja, podbrzusze)
* **mieszany** - kombinacja dwóch lub więcej typów (genitalia, głowa)
* **guzowaty (kulisty)** - narośl zaczyna się w tkance podskórnej, zmiana osadzona pod naskórkiem, w przypadku owrzodzenia może stać się sarkoidem typu fibroblastycznego (genitalia, kąciki powiek)
* **złośliwy (malevolent/malignant)** - występuje najrzadziej; ma charakter wysoce naciekowy, nacieka naczynia limfatyczne z powstawaniem wrzodziejących guzków na powierzchni skóry, z możliwością inwazji lokalnych węzłów chłonnych; postać ta najczęściej rozwija się z innych typów sarkoidów, narażonych na często powtarzające się uszkodzenia (rzadziej ma charakter spontaniczny); występuje najczęściej w okolicy twarzy, żuchwy, łokci oraz wewnętrznej strony ud

Obraz mikroskopowy sarkoidu - proliferacja naskórka oraz nowotworowy rozrost komórek tkanki łącznej (fibroblastów):

* na powierzchni nowotworu obecny jest naskórek objęty proliferacją, z tworzeniem charakterystycznych palczastych wpukleń w głąb guza **(*rete pegs*)**, obecna jest również hiperkeratoza ortokeratotyczna, często stwierdza się owrzodzenie z następowym naciekiem komórek zapalnych
* miąższ guza stanowią nowotworowe fibroblasty (komórki wrzecionowate, różnej wielkości, o polimorficznych, dużych, jasnych jądrach komórkowych i małych jąderkach), tworzą one charakterystyczne wiry i przeplatające się pęczki komórkowe, oraz szkielet śledzia **(*herringbone pattern*)**
* liczba figur mitotycznych jest zmienna
* obecne są również włókna kolagenowe w zmiennej ilości i naczynia krwionośne (czasem niedojrzałe)

**Mięsaki (*sarcoma*)**

* zbiorcze pojęcie, obejmujące złośliwe nowotwory pochodzenia mezenchymalnego zbudowane często z komórek wrzecionowatych, lub owalnych, których układ może być różny, który czasami sugeruje dokładny typ nowotworu
* możliwe sposoby układania się komórek w mięsakach:
	+ pasma komórkowe przecinające się pod różnymi kątami **(szkielet śledzia *- herringbone pattern*)**
	+ wiry tkankowe
	+ wiązki wokół naczyń,
	+ układ słomianej maty **(*storiform pattern*)**
* niekiedy z uwagi na niespecyficzną morfologię, identyfikację komórek nowotworowych przeprowadza się metodami immunohistochemicznymi

Do najczęściej spotykanych mięsaków zaliczamy:

* fibrosarcoma
* haemangiopericytoma
* haemangiosarcoma
* malignant schwannoma
* leiomyosarcoma

***Włókniakomięsak* (*fibrosarcoma*)**

* nowotwór złośliwy wywodzący się z fibroblastów
* przyjmuje postać guzów szybko rosnących, naciekających, nieotorbionych, pojedynczych lub mnogich, miękkich lub twardych
* może wystąpić u wszystkich gatunków zwierząt
* u psówwystępuje dość często w skórze i w tkance podskórnej, w błonie śluzowej jamy ustnej oraz jamy nosowej (może wystąpić też w innych narządach)
	+ ma niski potencjał metastatyczny (przerzutowy), jednak z uwagi na naciekowy wzrost, dość często obserwuje się wznowę (całkowita resekcja chirurgiczna odgrywa kluczową rolę w leczeniu tego nowotworu)
	+ stopień złośliwości włókniakomięsaków skóry i tkanki podskórnej jest zależy od indeksu mitotycznego, rozległości obszarów martwicy i zróżnicowania komórek nowotworowych
	+ w obrębie dziąseł stwierdza się niekiedy dobrze zróżnicowany wariant włókniakomięsaka **(*canine well differentiated maxillary/mandibulary fibrosarcoma*)**, który histologicznie bardzo przypomina włókniaka (z uwagi na niską aktywność mitotyczną komórek nowotworowych oraz ich wysoki stopień zróżnicowania) jednak wykazuje wzrost naciekowy i wymaga radykalnego postępowania chirurgicznego
* u kotówwłókniakomięsak jest bardzo często występującym nowotworem skóry i tkanki podskórnej, ale może również występować w błonie śluzowej jamy ustnej i jamy nosowej (oraz w innych narządach)
	+ może występować spontanicznie, poiniekcyjnie lub jako wynik infekcji FeSV (retrowirus mięsaka kotów ***feline sarcoma virus***)
	+ włókniakomięsaki spontaniczne są nowotworami o niskiej do umiarkowanej złośliwości, mogą dawać wznowę po usunięciu chirurgicznym, ale rzadko dają przerzuty odległe, zazwyczaj w późnym stadium choroby
	+ włókniakomięsaki wirusowe u kotów zazwyczaj występują jako zmiany mnogie, i dotyczą kotów młodych (FeSV jest wariantem wirusa białaczki kociej, i koty zakażone FeSV są zawsze jednocześnie FeLV+)
	+ w przypadku włókniakomięsaków poiniekcyjnych u kotów rokowanie jest z reguły bardziej ostrożne z uwagi na częstszą wznowę oraz częściej występujące przerzuty odległe
* miąższ nowotworu **zbudowany jest z komórek mięsakowych**, które swoim kształtem i wielkością przypominają fibroblasty, ale przejawiają cechy atypii:
	+ różnorodność kształtu (mogą mieć kształt wydłużony, czasem gwiazdkowaty, owalny lub poligonalny - w przypadkach wysokiej anaplazji)
	+ duże zróżnicowanie wielkości komórek oraz jąder (wysoka anizocytoza i anizokarioza)
	+ jądra komórkowe są wydłużone, owalne, hiperchromatyczne lub z nieregularną dystrybucją chromatyny, jąderka są liczne i wyraźne
	+ niekiedy występują komórki olbrzymie wielojądrzaste
	+ figury podziału mitotycznego są liczne i niekiedy atypowe
* cytoplazma słabo barwi się eozyną, stąd zarys i kształt komórek często jest trudny do uchwycenia
* komórki mięsakowe układają się w postaci wiązek przebiegających różnokierunkowo, tworzących charakterystyczne zawirowania, mają zdolność do produkcji włókien kolagenowych i retikulinowych, które w zmiennej ilości obecne są pomiędzy komórkami mięsakowymi
* włókniakomięsaki często ulegają zmianom wstecznym (zwyrodnienia, martwica), obserwowane są również dość liczne wynaczynienia krwi
* mięsaki dają przerzuty najczęściej drogą naczyń krwionośnych do płuc i kości (ale ich potencjał metastatyczny jest stosunkowo niski)

**Naczyniakomięsak (haemangiosarcoma)**

* nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek śródbłonka naczyniowego
* często występuje w narządach wewnętrznych, głównie - śledzionie, ale też w wątrobie lub w mięśniu sercowym
* naczyniakomięsak wywodzący się z narządów wewnętrznych jest nowotworem o wysokim potencjale metastatycznym i może rozsiewać się w obrębie np. narządów jamy brzusznej (wątroba, śledziona, sieć)
	+ **naczyniakomięsaki śledziony** często ulegają perforacji i rozsianiu w jamie brzusznej, rasą predysponowaną są m.in. owczarki niemieckie
* naczyniakomięsaki występują również w skórze, gdzie mogą stanowić ogniska przerzutowe (i być częścią uogólnionego procesu nowotworowego), ale mogą też mieć charakter pierwotny
	+ **pierwotne skórne naczyniakomięsaki** charakteryzują się mniejszą agresywnością, niższym potencjałem przerzutowym oraz dłuższym czasem przeżycia w porównaniu z formą narządową nowotworu

**Naczyniakomięsak śledziony**:

* komórki nowotworowe są bardzo polimorficzne, od wrzecionowatych do poligonalnych, owalnych
* kanały naczyniowe zazwyczaj są widoczne w jakimś fragmencie guza, ale są też obszary o litej strukturze (przypominające guzy fibrosarcoma)
* częste figury mitotyczne
* podścielisko ogniskowo może być bezkomórkowe, hialinowe, lekko kwasochłonne
* częste wynaczynienia krwi/krwiaki

**Naczyniakomięsaki skórne**:

* zmiany wyniesione
* słabo odgraniczone
* czerwone
* bezwłose
* niepigmentowane

**Haemangiopericytoma (obłoniak)**

* nowotwór złośliwy, wywodzący się z pericytów naczyń krwionośnych
* występuje u psów
* miejsca predysponowane: skóra i tkanka podskórna kończyn, tułowia, może też występować w obrębie narządów wewnętrznych
* wykazuje wzrost naciekowy, ale ma dość niski potencjał metastatyczny
* jego złośliwość jest stopniowana (podobnie jak złośliwość włókniakomięsaka) w zależności od liczby figur podziału mitotycznego, rozległości obszarów martwicy oraz zróżnicowania komórek nowotworowych
* potencjał przerzutowy nowotworu może wzrastać wraz z nawrotami procesu (wznową)
* komórki nowotworowe kształtu wrzecionowatego, owalnego, lub okrągłego tworzą charakterystyczne wiry okołonaczyniowe
* stopień zróżnicowania, atypia oraz indeks mitotyczny komórek warunkują stopień złośliwości nowotworu
* niekiedy obecne są komórki wielojądrzaste

**Nowotwory melanocytarne**

* rozwijają się w tkankach zawierających komórki barwnikotwórcze (melanoblasty, melanocyty) tj. w skórze, błonach śluzowych (jama ustna - dziąsła, wargi, policzki, podniebienie miękkie), gałce ocznej (ciałko rzęskowe)
* jako guzy przerzutowe może występować w płucach, wątrobie, mózgu, sercu, węzłach chłonnych
* zmiany przybierają postać guzów różnej wielkości, barwy od brunatnej do czarnej, często również są bezbarwne (amelanotyczne)
* z melanocytów u zwierząt mogą wywodzić się:
	+ zmiany postępowe nienowotworowe (znamiona barwnikowe)
	+ nowotwory łagodne: melanocytoma
	+ nowotwory złośliwe: melanoma

**Melanocytoma**

* nowotwór łagodny; w niektórych przypadkach (szczególnie u niektórych gatunków zwierząt, jak konie) może ulegać progresji w kierunku nowotworu złośliwego - czerniaka (melanoma)
* występuje często u psów, koni i niektórych ras świń; rzadziej występuje u kotów i bydła, najrzadziej - u owiec i kóz
* wygląd makroskopowy jest różny w zależności od tego, jak długo guz jest obecny - może występować jako małe, pigmentowane plamki, lub różnej wielkości guzy (niekiedy osiągające 5 cm i więcej średnicy); barwa jest zmienna i zależy od stopnia pigmentacji komórek nowotworowych (od szarej, czerwonej, poprzez brązową do czarnej); zmiana jest dobrze odgraniczona, z reguły nieotorebkowana

PIES:

* melanocytoma występuje najczęściej pomiędzy 7-12 rokiem życia, ale sporadycznie obserwuje się ją u psów poniżej roku
* rasy najbardziej predysponowane to: vizsla, sznaucer miniaturowy, seter irlandzki, sznaucer średni, terier australijski
* najczęściej występuje w okolicach głowy (szczególnie - w obrębie powiek)

KOŃ:

* u koni melanocytoma może być wrodzona lub nabyta
	+ zarówno wrodzona, jak i nabyta melanocytoma występuje stosunkowo często u koni poniżej 2 roku życia, u różnych ras i różnej maści
* u młodych koni najczęściej lokalizuje się na kończynach oraz tułowiu
* jednak większość przypadków obserwuje się w wieku ok. 10 lat
* u klaczy występuje częściej niż u samców
* konie maści siwej są predysponowane do wystąpienia melanocytomy (występuje mutacja genetyczna, związana z maścią siwą), szczególnie - konie lipicańskie, perszerony, araby, Camargue, pełnej krwi angielskiej - i w tym przypadku liczba melanocytom wzrasta z wiekiem, guzy często lokalizują się w okolicy krocza
* pomimo tego, że zdecydowana większość melanocytarnych nowotworów u koni ma charakter łagodny podczas wczesnego stadium, nawet do 2/3 guzów, jeśli nie wdroży się odpowiedniej terapii, ulegnie progresji do formy złośliwej (melanoma)

ŚWINIA:

* melanocytoma występuje jako zmiana wrodzona u niektórych ras świń: Sinclair, Hormel, Duroc, świnie miniaturowe Liebchov
* nie jest jasne, czy nowotwory melanocytarne u tych świń powinny być klasyfikowane jako łagodne (melanocytoma) czy złośliwe (melanoma) - ponieważ część z nich ulega spontanicznej regresji, a inne dają przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzuty odległe
* są używane jako model do badań biologii nowotworów melanocytarnych u ludzi

KOT:

* melanocytoma występuje rzadko; jest obserwowana głównie w wieku 4-13 lat, głównie u rasy europejskiej krótkowłosej

BYDŁO:

* melanocytoma występuje rzadko, ale była stwierdzana jako zmiana wrodzona
* rasa Angus wykazuje predylekcję

**Czerniak złośliwy (*melanoma malignum; melanosarcoma*)**

* występują zwykle u zwierząt starszych, u osobników młodych spotykane są rzadko
* zmiany przybierają postać guzów, różnej wielkości, dobrze odgraniczonych, barwy od brunatnej do czarnej, często również są bezbarwne (amelanotyczne)
* czerniaki są częste tylko u psów, u innych gatunków zwierząt występują rzadko
* predysponowane są psy w wieku 6-15 lat (najczęściej 10-13 lat)
* rasy predysponowane: sznaucer średni, sznaucer miniaturowy, sznaucer olbrzym, chow-chow, shar-pei, terier skocki
* czerniak występuje rzadko u kotów, z reguły starszych
* miąższ nowotworowy guzów melanosarcoma tworzą niskozróżnicowane komórki wywodzące się z melanoblastów i melanocytów, które mogą przybierać kształt:
	+ owalny, wielokątny (typ nabłonkowaty)
	+ wrzecionowaty (typ wrzecionowatokomórkowy)
	+ mieszany (wrzecionowato-nabłonkowate)
	+ sygnetowane (signet-ring cells)
	+ balonowate (balloon, clear cells)
* komórki mięsakowe wytwarzają melaninę, która gromadzi się w ich cytoplazmie lub pozakomórkowo w postaci obfitych złogów lub/i drobnych ziarenek. Istnieją także postacie czerniakomięsaka o małej zawartości melaniny **(*m. hypomelanoticum*)** lub bezbarwnikowe **(*m. amelanoticum*)**- z reguły mniej zróżnicowane i bardziej złośliwe.
* komórki czerniakomięsaka mogą tworzyć wiązki, poprzedzielane pasmami tkanki łącznej lub tworzą mniejsze lub większe układy gniazdowate (podobnie jak we włókniakomięsaku).
* podścielisko łącznotkankowe jest najczęściej skąpe, z obfitą siecią cienkościennych naczyń włosowatych (stąd liczne wynaczynienia) i chłonnych. Często ulega zmianom wstecznym gł. martwicy.
* pierwsze przerzuty dają do okolicznych węzłów chłonnych, potem drogą naczyń krwionośnych do płuc i innych narządów.

Czerniaki skóry oraz jamy ustnej u psów dzieli się na czerniaki o niskim i wysokim stopniu złośliwości, w zależności od liczby figur podziału mitotycznego w 10 przyległych polach widzenia (400x, HPF).

**Czerniak skóry**:

* o niskim stopniu złośliwości - do 2 figur podziału mitotycznego w 10 HPF
	+ 90% psów z analogicznym typem czerniaka żyło co najmniej 2 lata (średni czas przeżycia - 104 tygodnie)
* o wysokim stopniu złośliwości - powyżej 2 figur podziału mitotycznego w 10 HPF
	+ dwuletni czas przeżycia wynosi 25%, średni czas przeżycia wynosi 30 tygodni. 50% psów żyje krócej, niż 7 miesięcy

**Czerniak błony śluzowej jamy ustnej**:

* o niskim stopniu złośliwości - do 3 figur podziału mitotycznego w 10 HPF
	+ prawdopodobieństwo przeżycia 1 roku wynosi 90%
* o wysokim stopniu złośliwości - powyżej 3 figur podziału mitotycznego w 10 HPF
	+ 80% psów żyje krócej niż 1 rok, średni czas przeżycia wynosi mniej, niż 4 miesiące

**Nowotwory okrągłokomórkowe**

* określenie zbiorcze nowotworów zbudowanych z komórek okrągłych
* komórki te są pochodzenia mezenchymalnego, stąd dawne określenie „sarcoma globocellulare” - mięsak okrągłokomórkowy
* mogą być łagodne lub złośliwe
* dokładne określenie pochodzenia komórek nowotworowych często wymaga dodatkowych badań histochemicznych oraz immunohistochemicznych
* wśród nowotworów okrągłokomórkowych wyróżnia się:
	+ nowotwory histiocytarne
	+ nowotwory wywodzące się z komórek tucznych
	+ nowotwory pochodzenia szpikowego i limfatycznego

**Guzy histiocytarne**

Histiocyt - określenie zbiorcze komórek pochodzenia szpikowego, do których należą: makrofagi, komórki dendrytyczne prezentujące antygen

Makrofagi występują fizjologicznie w:

* wątrobie - komórki Browicza-Kupffera
* w kościach - osteoklasty,
* w wielu narządach - makrofagi narządów limfatycznych, makrofagi płucne, makrofagi jam surowiczych i błon maziowych, makrofagi OUN

Komórki dendrytyczne występują fizjologicznie w:

* naskórku - komórki Langerhansa
* tkance łącznej różnych narządów (w tym - w skórze właściwej) - śródmiąższowe komórki dendrytyczne
* krwi - komórki dendrytyczne krwi
* chłonce - komórki welonowate
* rdzeniu grasicy - komórki dendrytyczne rdzenia grasicy
* węzłach chłonnych, śledzionie - komórki dendrytyczne splatające się
* grudkach chłonnych - komórki dendrytyczne grudek

**Guzy histiocytarne u psów**

1. Guzy nienowotworowe:
* histiocytoza skórna
* histiocytoza układowa
1. Guzy nowotworowe:
* Histiocytoma
* mięsak histiocytarny
	+ miejscowy
	+ rozsiany (histiocytoza złośliwa)

**Histiocytoza skórna i układowa**

* zmiany mnogie, nienowotworowe
* predysponowane rasy: berneński pies pasterski, retrievery, rottweilery (histiocytoza układowa)
* reaktywna proliferacja komórek dendrytycznych śródmiąższowych skóry właściwej, którym towarzyszą inne komórki zapalne (limfocyty, plazmocyty, mniej liczne neutrofile, eozynofile)
* może dotyczyć skóry (**forma skórna**) lub skóry i wielu narządów wewnętrznych (**forma układowa**) – punktem wyjścia jest zawsze skóra
* nacieki histiocytarne wykazują angiotropizm, sytuują się wokół naczyń krwionośnych, nie wykazują epiteliotropizmu
* guzki skórne są niebolesne, nieswędzące (głowa, szyja, okolica narządów płciowych, kończyny)
* guzki pojawiają się i znikają („wax and wane”)
* leczenie: przeciwzapalne (ściśle przeciwwskazane przy guzach **histiocytoma!**)
* komórki histiocytarne są monomorficzne, nie wykazujące atypii komórkowej ani jądrowej

**Histiocytoma (canine cutaneous histiocytoma)**

* pojedynczy (rzadko mnogi) guzek skórny, niewielki, gwałtownie rosnący
* miejsca predylekcyjne: małżowina uszna, inne okolice głowy, okolice szyi oraz kończyny
* wiek predylekcyjny: psy młode, do 3 roku życia
* często ulega owrzodzeniu, wtórnym zakażeniom
* w większości przypadków ulega spontanicznej regresji od 3 tygodni do 3 miesięcy od momentu pojawienia się zmiany
* rzadko obserwuje się wznowę
* nowotworowa łagodna proliferacja komórek Langerhansa (komórek dendrytycznych naskórka)
* naciek nowotworowy jest nieotorebkowany, słabo odgraniczony, zlokalizowany w skórze właściwej
* komórki nowotworowe wykazują epiteliotropizm (komórki nowotworowe można zaobserwować w naskórku)
* komórki nowotworowe są okrągłe lub wieloboczne, mają dość obfitą cytoplazmę, niektóre jądra mają charakterystyczne wcięcia (przypominają ziarno kawy)
* liczne figury mitotyczne

**Regresja histiocytomy**

* proces sterowany immunologicznie
* wraz z dojrzewaniem komórek nowotworowych dochodzi do aktywacji limfocytów T, które na drodze cytotoksycznej niszczą komórki nowotworowe
* w ulegających regresji guzach histiocytoma występują bardzo liczne limfocyty, początkowo na obwodzie guza
* w zaawansowanym stadium regresji limfocyty T przeważają nad komórkami nowotworowymi
* obecność ognisk martwicy i zapalenia ropnego miąższu nowotworowego w guzach histiocytoma nie są wskaźnikiem złośliwości nowotworu (jak w przypadku innych nowotworów), ale dowodem postępującej regresji nowotworowej

**Mięsak histiocytarny (histiocytic sarcoma)**

* rzadko występujący nowotwór złośliwy wywodzący się z histiocytów
* predylekcja rasowa: berneński pies pasterski, retrievery, rottweiler
* występuje jako:
	+ mięsak histiocytarny ogniskowy (LHS, localized histiocytic sarcoma)
	+ mięsak histiocytarny uogólniony, czyli histiocytoza złośliwa (DHS, disseminated histiocytic sarcoma, malignant histiocytosis)

**Mięsak histiocytarny ogniskowy**

* pojedynczy guz zlokalizowany w tkance podskórnej, rzadziej w narządach wewnętrznych
* rośnie gwałtownie, dość często daje przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych
* miejsca predylekcyjne: kończyny (zwłaszcza okolice stawów)
* proliferacja nowotworowa komórek dendrytycznych skóry właściwej
* wysoka atypia jądrowa i komórkowa, wysoka aktywność mitotyczna
* trzy populacje komórek: okrągłe, wielojądrzaste oraz wrzecionowate

**Mięsak histiocytarny uogólniony**

* występuje pierwotnie w śledzionie (proliferacja nowotworowa makrofagów śledzionowych - hemofagocytarny mięsak histiocytarny lub komórek dendrytycznych śledziony), płucach, szpiku kostnym, rzadziej - w skórze i tkance podskórnej
* mikroskopowo mięsak histiocytarny miejscowy i uogólniony wyglądają podobnie
* hemofagocytarny mięsak histiocytarny śledziony wykazuje cechy erytro- i hemofagocytozy

**Guzy histiocytarne u kotów**

* występują rzadko
* wyróżnia się:
	+ progresywną histiocytozę
	+ mięsaka histiocytarnego

**Progresywna histiocytoza:**

* mnogie skórne grudki, czasami pojedyncze
* zmniejszanie się i powiększanie się zmian („wax and wane”)
* zmiany skórne mogą ulegać owrzodzeniu
* choroba jest wolno postępująca, przed długi okres czasu ograniczona do skóry - z czasem zmiany pojawiają się też w narządach wewnętrznych
* komórki o morfologii charakterystycznej dla komórek histiocytarnych (obfita cytoplazma, jądro komórkowe z charakterystycznymi wcięciami, wakuole cytoplazmatyczne)

**Mięsak histiocytarny:**

* mięsak histiocytarny wywodzący się z komórek dendrytycznych występuje w formie pojedynczych zmian skórnych lub w narządach wewnętrznych, wykazuje duży potencjał przerzutowy; przypomina zaawansowane stadium progresywnej histiocytozy
* mięsak histiocytarny wywodzący się z makrofagów śledzionowych

**Nowotwory komórek tucznych**

Komórki tuczne -komórki pochodzenia szpikowego, jako prekursory komórek tucznych wędrują do tkanek docelowych, gdzie dojrzewają. Miejsce występowania: tkanka łączna skóry właściwej oraz tkanka łączna błon śluzowych. Komórki tuczne w cytoplazmie zawierają ziarnistości, a w nich histaminę, serotoninę, czynniki chemotaktyczne i inne mediatory zapalne, biorą udział w reakcjach immunologicznych (nadwrażliwość wczesna i późna), w regulacji ciśnienia krwi i gojeniu ran i innych.

**Nowotwory komórek tucznych u psów (mastocytoma)**

* bardzo powszechnie występujący nowotwór skóry psów (10-15% guzów skórnych)
* **mastocytoma u psów zawsze powinna być uważana za nowotwór potencjalnie złośliwy**
* guz pojedynczy lub guzy mnogie (mnogie w ok. 10-15% przypadków)
* guz zaczerwieniony, bezwłosy, rozmiary od bardzo małych do kilkucentymetrowych (bardzo złośliwe formy mogą rosnąć naciekowo i obejmować znaczną powierzchnię skóry)
* predylekcja rasowa: boksery, boston teriery, bulteriery, bulmastify, amstaffy, i wiele innych
* charakterystyczny objaw Darriera - na skutek omacywania guza zmianie ulega jego wielkość (obrzmienie, zaczerwienienie) - ponieważ komórki tuczne uwalniają histaminę
* występuje głównie na tułowiu lub kończynach
* średni wiek – 8 lat
* mastocyoma może też występować pierwotnie w błonie śluzowej przewodu pokarmowego (jama ustna, żołądek, jelita) lub w śledzionie

Obraz mikroskopowy guzów mastocytoma

* nieotorebkowany naciek obejmujący skórę lub tkankę podskórną
* słabo odgraniczony (trudno w całości usunąć chirurgicznie)
* morfologia nacieku nowotworowego może być bardzo zróżnicowana, stąd trzy stopnie zróżnicowania guza mastocytoma **wg. PATNAIKA**:
	+ dobrze zróżnicowany (I stopień)
	+ pośredni (II stopień)
	+ słabo zróżnicowany (III stopień)
* komórki nowotworowe mogą tworzyć układ luźny lub lity, niekiedy tworzą charakterystyczne sznury komórkowe
* komórki nowotworowe mogą przypominać prawidłowe mastocyty, lub znacząco od nich odbiegać (w zależności od stopnia zróżnicowania komórek nowotworowych i od stopnia złośliwości nowotworu)
* w cytoplazmie obecna jest zmienna liczba ziarnistości metachromatycznych, które wybarwiają się błękitem toluidyny lub barwieniem May-Grunwald-Giemsy na kolor fioletowy; w nisko zróżnicowanych mastocytomach ziarnistości mogą być nieobecne (wtedy w diagnostyce histopatologicznej konieczne jest zastosowanie metod immunohistochemicznych)
* jądra są okrągłe o zmiennej dystrybucji chromatyny
* liczba figur mitotycznych jest zmienna w zależności od stopnia złośliwości nowotworu
* w nowotworach o wysokim stopniu złośliwości niekiedy obserwuje się komórki wielojądrzaste
* typową, charakterystyczną cechą mastocytomy są liczne eozynofile, towarzyszące komórkom nowotworowym (niekiedy obecne są też ogniska kolagenolizy)

Mastocytoma skórna–klasyfikacja Kiupela

* obecnie coraz częściej stosuje się kryteria **Kiupela**, wg których mastocytoma skórna jest klasyfikowana jako o niskim lub o wysokim stopniu złośliwości
* by zaklasyfikować mastocytomę jako guz o wysokim stopniu złośliwości, należy w preparacie mikroskopowym zaobserwować przynajmniej jedną z następujących cech:
	+ przynajmniej 7 figur podziału mitotycznego w 10 przyległych polach widzenia (400x)
	+ przynamniej 3 dziwaczne jądra komórkowe w 10 przyległych polach widzenia (400x)
	+ przynajmniej 10% komórek różni się wielkością jądra co najmniej dwukrotnie od pozostałych (kryterium kariomegalii)
	+ przynajmniej 3 komórki wielojądrzaste (co najmniej 3-jądrowe) w 10 przyległych polach widzenia (400x)

**Mastocytoma podskórna**

* klasyfikacja Kiupela odnosi się wyłącznie do mastocytom skórnych
* mastocytoma podskórna jest w większości przypadków nowotworem o niskim stopniu złośliwości, w ok. 10% przypadków obserwuje się agresywny przebieg choroby nowotworowej
* agresywny przebieg choroby nowotworowej należy podejrzewać w przypadku:
	+ zwiększonego indeksu mitotycznego (powyżej 4 figur mitotycznych w 10 polach widzenia)
	+ zaobserwowania komórek dwu- lub wielojądrzastych
	+ podeszłego wieku zwierzęcia
	+ braku ziarnistości metachromatycznych w cytoplazmie komórek nowotworowych
	+ mocno naciekowego charakteru nowotworu
* boksery są predysponowane do pojawienia się nowych ognisk nowotworowych

**Nowotwory komórek tucznych u kotów (mastocytoma)**

* występuje w trzech formach histologicznych:
	+ mastocytoma dobrze zróżnicowana
	+ mastocytoma atypowa o małej zawartości ziarnistości
	+ mastocytoma pleomorficzna
* chociaż większość mastocytom skórnych u kotów to guzy łagodne, niewielki odsetek guzów może wykazywać bardziej agresywny przebieg; negatywnymi czynnikami rokowniczymi są:
	+ indeks mitotyczny co najmniej 5 figur mitotycznych w 10 polach widzenia
	+ występowanie licznych guzów skórnych (co najmniej 5)
	+ przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych
	+ niska do umiarkowanej liczba ziarnistości cytoplazmatycznych.
* rzadko mastocytoma skórna może być wynikiem rozprzestrzeniania się mastocytomy występującej pierwotnie w narządach wewnętrznych
* mastocytoma jest dość częstym pierwotnym nowotworem śledziony u kotów, może również występować w obrębie przewodu pokarmowego