**Nowotwory cz. 3**

Schemat różnicowania komórek hemopoetycznych na komórki pochodne



HSC - hematopoietic stem cell komórka macierzysta hematopoezy

HPC - hematopoietic progenitor cell; komórka prekursorowa hematopoezy

CMP (CFU-S) - common myeloid progenitor; wspólne komórki progenitorowe linii mieloidalnej i granulocytarnej

CLP -common lymphocyte progenitor; wspólne komórki progenitorowe limfoidalne

CFU-GEMM - colony forming unit - granulocyte, erythrocyte, monocyte, megakaryocyte; wspólne komórki formujące kolonie linii granulocytarnej, erytrocytarnej, monocytarnej i megakariocytowej

CFU-GM - colony forming unit - granulocyte, monocyte; wspólne komórki formujące kolonie linii granulocytarnej, monocytarnej

**Nowotwory pochodzenia szpikowego i chłonnego**

Terminem **białaczka** **(*leucaemia*)**określa się nowotwory układu krwiotwórczego (hematopoetycznego), wywodzące się z komórek prekursorowych szpiku kostnego. Mogą mieć charakter:

* **nielimfoidalny** (białaczki szpikowe)
* **limfoidalny** (białaczki limfatyczne)

Transformacji nowotworowej i proliferacji mogą ulegać

* **wczesne krwiotwórcze komórki prekursorowe** (białaczki ostre)
* **późne prekursory układu krwiotwórczego**, powstają wówczas komórki dobrze zróżnicowane (białaczki przewlekłe)

Granica pomiędzy białaczką ostrą i przewlekła nie zawsze jest wyraźna, w niektórych białaczkach limfatycznych obok dominujących komórek dobrze zróżnicowanych, mogą występować komórki niedojrzałe. Komórki nowotworowe proliferują w szpiku kostnym kosztem prawidłowej hematopoezy, przedostają się do krwi i naciekają narządy wewnętrzne, np. śledzionę, wątrobę, serce, węzły chłonne.

**Ostra białaczka mieloblastyczna (acute myeloid leukemia)**

* Podtypy choroby:
	+ AUL - ostra białaczka niezróżnicowana
	+ AML-M1 - białaczka mieloblastyczna bez cech dojrzewania
	+ AML-M2 - białaczka mieloblastyczna z cechami dojrzewania
	+ AML-M3 -białaczka promioelocytowa; była stwierdzana wyłącznie u świń
	+ AML-M4 - ostra białaczka mielomonocytowa; najczęstsza AML u psów, kotów i koni
	+ AML-M5 - ostra białaczka monocytowa
	+ AML-M6 - erytroleukemia; stwierdzana u kotów (głównie w związku z infekcją FeLV) i drobiu
	+ AML-M7 - białaczka megakariocytowa

**Ostra białaczka mieloblastyczna (*acute myeloid leukemia*)**

* może pojawić się u zwierząt w każdym wieku, ale częściej obserwuje się ją u zwierząt w młodym i średnim wieku
* klinicznie stwierdza się m.in. brak apetytu, osowiałość, skłonność do krwawień, gorączkę, wymioty - są to zatem objawy niespecyficzne
* we krwi krążącej obserwuje się **cytopenię** (bi- lub pancytopenię), z obecnością lub bez obecności nowotworowych blastów
* może wystąpić limfadenomegalia jednego lub wielu węzłów chłonnych, powiększenie śledziony, wątroby, guz śródpiersia, płyn w jamach ciała; rzadko nowotworowe blasty mogą naciekać inne narządy
* **diagnozę stawia się na podstawie badania szpiku kostnego**
* u psów AML występuje najczęściej u zwierząt w średnim wieku, najczęstsza jest białaczka mielomonocytowa (M4) oraz monocytowa (M5)
	+ rokowanie jest niepomyślne, większość psów jest poddawana eutanazji krótko po diagnozie lub po 1-4 miesiącach chemioterapii
	+ są również opisane nieliczne przypadki dłuższego czasu przeżycia
* u kotów AML występuje rzadziej, niż u psów, i jest najczęściej związana z infekcją FeLV (stąd - częściej stwierdza się ją u zwierząt młodych)
	+ rzadziej niż u psów obserwuje się limfadenomegalię
	+ rokowanie jest niepomyślne (większość kotów umiera do 2 miesięcy od postawienia diagnozy)
* u koni białaczka jest rzadka (występuje o wiele rzadziej, niż u psów), ale najczęściej M4 i M5
	+ rokowanie jest niepomyślne, konie przeżywają od kilku dni do miesiąca po postawieniu diagnozy

**Ostra białaczka mieloblastyczna, śledziona**

* makroskopowo obserwuje się równomierną splenomegalię
* mikroskopowo:
	+ białaczkowe mieloblasty równomiernie naciekają śledzionę, prowadząc do zatarcia jej architektoniki oraz zaniku elementów miazgi białej
	+ białaczkowe mieloblasty są komórkami o wysokim stosunku jądrowo-cytoplazmatycznym, jądra są okrągłe lub nieregularne z nieregularną dystrybucją chromatyny i wyraźnymi jąderkami
	+ cytoplazma jest średnio obfita, lekko ziarnista
	+ nowotworowym mieloblastom mogą towarzyszyć inne prekursory krwinkowe, np. megakariocyty

**Ostra białaczka mieloblastyczna, wątroba**

* makroskopowo wątroba może być powiększona (hepatomegalia), początkowo może mieć zaakcentowaną, a później - zatartą budowę zrazikową (w zależności od stopnia nacieku przez komórki nowotworowe)
* mikroskopowo:
	+ białaczkowe mieloblasty lokalizują się w świetle i wokół naczyń krwionośnych, w zatokach, ale z czasem mogą prowadzić do zatarcia architektoniki wątroby i zaniku hepatocytów
	+ białaczkowe mieloblasty wypełniają naczynia zatokowe, hepatocyty są uciśnięte, niekiedy objęte zanikiem
	+ białaczkowe mieloblasty częściowo obliterujące światło naczynia krwionośnego, obecne również w świetle zatok pomiędzy beleczkami wątrobowymi

**Ostra białaczka mieloblastyczna, węzeł chłonny**

* węzły chłonne w przebiegu białaczki makroskopowo mogą być niezmienione lub być powiększone
* obraz mikroskopowy zależy od stopnia nacieku komórek białaczkowych - architektonika węzła może być zachowana lub w zmiennym stopniu zatarta
* białaczkowe mieloblasty tworzą lite ogniska, wykazują figury podziału mitotycznego
* komórki nowotworowe są wyraźnie większe od otaczających małych limfocytów, mają też bardziej nieregularne jądro komórkowe o jasnej, drobnoziarnistej chromatynie, jąderka są wyraźne, a cytoplazma - średnio obfita

**Białaczka ptaków**

* białaczki ptaków obejmują różne typy chorób nowotworowych tła wirusowego (wirusy z rodziny *Retroviridae*, z rodzaju *Alpharetrovirus*)
* spośród wielu form białaczek ptaków największe znaczenie w stadach kur ma **białaczka limfoidalna** **(*lymphoid leukosis*)** oraz **białaczka mieloidalna** **(*myeloid leukosis*)**

**Białaczka limfoidalna (*lymphoid leukosis*, limfomatoza, białaczka narządowa)** - nowotworowe limfoblasty bursozależne (B-komórkowe) powodują powiększenie torby Fabrycjusza, naciekają wątrobę, śledzionę i inne narządy wewnętrzne. Jest stwierdzana przede wszystkim u kur ras nieśnych.

**Białaczka mieloidalna (*myeloid leukosis*)** - dochodzi do nowotworowego rozrostu mieloblastów (*myeloblastosis*) lub mielocytów (*myelocytomatosis*) w obrębie kości (mostek, żebra), w mięśniach oraz w różnych narządach wewnętrznych (w wątrobie, śledzionie, nerkach). Jest stwierdzana przede wszystkim u kur ras mięsnych.

Bardzo rzadko stwierdza się erytroblastozę i inne procesy nowotworowe.

**Białaczka mieloidalna (mielocytomatoza) w obrębie mięśni szkieletowych**

Makroskopowo obserwujemy nacieki komórek białaczkowych w postaci ognisk lub w postaci rozlanej. Narządy przyjmują zielonkawą barwę, co związane jest z naciekiem komórek kwasochłonnych. W wyniku naciekania komórek białaczkowych dochodzi do stopniowego zaniku komórek miąższowych narządów (w tym przypadku - mięśni).

Mikroskopowo:

* nowotworowe mielocyty mają liczne ziarnistości kwasochłonne w cytoplazmie
* jądra są owalne lub okrągłe, jasne, z wyraźnymi jąderkami
* komórki nowotworowe wykazują wysoką aktywność mitotyczną
* włókna mięśniowe są objęte zanikiem

**Przewlekła białaczka mieloidalna (szpikowa)**

Występuje rzadko u zwierząt, stwierdzana głównie u psów (z reguły u zwierząt dojrzałych) oraz u kotów. Typy:

* **Przewlekła białaczka granulocytarna**
	+ nowotworowa proliferacja dość dojrzałych neutrofili
	+ występuje rzadko u psów, kotów i koni
* **Przewlekła białaczka eozynofilna**
	+ nowotworowa proliferacja eozynofili o zmiennym stopniu dojrzałości (ale dość dojrzałych)
	+ występuje rzadko u zwierząt (głównie u kotów - i musi być różnicowana z syndromem hipereozynofilnym, który nie ma charakteru nowotworowego)
* **Przewlekła białaczka bazofilna**
	+ nowotworowe bazofile mogą mieć hyposegmentowane jądro
	+ występuje rzadko, ale była opisana u psów i kotów
* **Przewlekła białaczka mielomonocytowa oraz monocytowa**
	+ we krwi stwierdza się dość dojrzałe neutrofile i/lub monocyty
	+ często występuje hepatosplenomegalia
* **Nadpłytowość samoistna/trombocytemia (*essential thrombocytemia*)**
	+ we krwi stwierdza się nadmiar płytek krwi, mogą wykazywać cechy atypii
	+ była opisana u psów i kotów
* **Czerwienica prawdziwa (*polycythemia vera*, *primary erythrocytosis*, *essential erythrocytosis*)**
	+ we krwi występuje nadmierna liczba prawidłowo wyglądających erytrocytów
	+ była opisana u kotów, psów, bydła i koni
* **Białaczka mastocytarna**
	+ cechuje się obecnością we krwi krążącej mastocytów o prawidłowej morfologii lub wykazujących różne cechy atypii
	+ manifestuje się objawami żołądkowo-jelitowymi z uwagi na uwalnianie mediatorów naczynioaktywnych, takich jak histamina
	+ jest pierwotnym nowotworem szpiku, który pojawia się bez obecności skórnej mastocytomy u psów, czy mastocytomy przewodu pokarmowego u kotów (i należy ją odróżnić od leukemicznego przebiegu tych nowotworów)
	+ u kotów mastocytoma śledziony często manifestuje się jako systemowa mastocytoza z przebiegiem leukemicznym

**Białaczka limfoidalna**

* polega na nowotworowej proliferacji komórek linii limfoidalnej, zachodzącej w szpiku kostnym, komórki nowotworowe są często obecne we krwi krążącej (postać leukemiczna), ale również stwierdza się postacie aleukemiczne
* wyróżnia się ostrą i przewlekłą postać, w zależności od dojrzałości komórek nowotworowych
* komórki nowotworowe często naciekają narządy limfatyczne, i w wielu przypadkach na tym etapie trudno jest rozróżnić białaczkę oraz chłoniaka (chłoniak jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów obecnych w litych narządach limfatycznych - innych niż szpik kostny, a więc w węzłach chłonnych, śledzionie, grasicy, tkance limfatycznej różnych narządów np. MALT, SALT)

**Ostra białaczka limfoblastyczna**

* u kotów w większości wywodzi się z limfocytów T (i towarzyszy infekcji FeLV, ale również notowano przypadki u kotów FIV+, FeLV-)
* u psów może wywodzić się z limfocytów T, B, NK oraz null

**Przewlekła białaczka limfocytarna**

* jest stwierdzana najczęściej u zwierząt starszych
* limfocyty nowotworowe przypominają prawidłowe, małe limfocyty
* większość kotów z przewlekłą białaczką limfocytarną jest FeLV-

**Enzootyczna białaczka bydła**

* jest to zakaźna choroba przewlekła bydła (zwalczana z urzędu)
* wywoływana przez BLV(***bovine leukemia virus***), z rodziny *Retroviridae*
* choroba ma długi okres inkubacji (od kilku miesięcy, nawet 2-3 lata)
* stadium subkliniczne (okres hematologiczny) - przewlekła limfocytoza, może trwać całe życie
* stadium kliniczne (guzowate) - charakteryzujące się naciekami nowotworowych limfocytów B w węzłach chłonnych, śledzionie i wielu innych narządach, również w mięśniu sercowym – ogniska nowotworowe mogą mieć charakter guzowaty lub rozlany (naciekowy)
* w sercu **(*lymphadenosis cordis*)** obserwuje się nacieki komórek białaczkowych (małych limfocytów) pomiędzy włóknami mięśnia sercowego. Nacieki poprzez ucisk stopniowo doprowadzają do zaniku kardiomiocytów. Komórki białaczkowe mogą gromadzić się również pod wsierdziem, nasierdziem lub obejmują całe serce. Mogą również tworzyć wałowate zgrubienia wokół naczyń wieńcowych. Zazwyczaj uszko lewe i uszko prawe są objęte masywnym naciekiem komórek białaczkowych. Skutkiem tego jest niewydolność mięśnia sercowego, co przyczynia się do śmierci zwierzęcia.

**Chłoniaki/chłoniakomięsaki** **(*lymphoma/lymphosarcoma*)**

* są wynikiem transformacji nowotworowej i proliferacji limfocytów (B lub T) litych narządów limfatycznych.
* mogą przebiegać bez zmian w obrazie krwi lub nowotworowe komórki limfoidalne mogą wtórnie zajmować szpik kostny powodując mielosupresję oraz leukemiczny przebieg choroby (komórki nowotworowe są obecne we krwi krążącej) - w tych przypadkach zamiennie stosuje się określenie chłoniak/białaczka **(*lymphoma/leukemia*)**
* chłoniaki pierwotnie mogą wywodzić się ze:
	+ skóry: chłoniaki epiteliotropowe i nieepiteliotropowe (gł. z limfocytów T)
	+ błon śluzowych, głównie układu pokarmowego: mogą wywodzić się z limfocytów B lub z limfocytów T
	+ węzłów chłonnych podskórnych, krezkowych (limfocyty B, T, NK)
	+ śledziony
	+ grasicy

**Chłoniak węzła chłonnego (*lymphoma lymphonodi*)**

Makroskopowo węzły chłonne są powiększone:

* grudki chłonne zlewają się ze sobą, tworząc grube skupiska tkanki nowotworowej
* na przekroju węzły chłonne są barwy białawej, miąższ często ma konsystencję papkowatą, obecne są ogniska martwicy, czasami wynaczynienia krwi
* obraz mikroskopowy zależy od długości trwania procesu nowotworowego:
	+ początkowo nacieki komórek nowotworowych widoczne są w postaci ognisk, pasemek **(forma guzowata, ogniskowa)**
	+ z czasem zaczynają dominować w węźle chłonnym, wówczas stwierdza się jednolite masy nowotworowych komórek limfoidalnych naciekające cały węzeł chłonny **(forma rozlana, naciekowa)**
* komórki nowotworowe mogą przenikać przez torebkę węzła chłonnego i naciekać otaczające tkanki
* komórki nowotworowe mogą wywodzić się z komórek linii limfocytarnej o różnym stopniu dojrzałości: małych limfocytów, limfoblstów, centrocytów, centroblastów, immunoblastów
* w zależności od wielkości jąder komórek nowotworowych chłoniaki klasyfikujemy jako chłoniaki z limfocytów małych (jądra wielkości 1-1,5 RBC), chłoniaki z limfocytów średnich (jądra wielkości 1,5-2 RBC) oraz chłoniaki z limfocytów dużych (jądra wielkości 2 i powyżej 2 RBC). Są również formy mieszane

**Chłoniak węzła chłonnego z limfocytów dużych**

* architektonika węzła chłonnego jest zatarta (struktura grudek chłonnych, strefy przykorowej, zatok i sznurów rdzennych jest całkowicie niewidoczna)
* atypowe limfocyty przekraczają torebkę węzła chłonnego, naciekając okoliczną tkankę tłuszczową
* atypowe limfocyty mają duże jądra komórkowe (wielkości ok. 2 RBC, niekiedy powyżej 2 RBC, okrągłe lub lekko nieregularne, jąderka są liczne i położone peryferyjnie (co odpowiada centroblastom) lub obserwuje się pojedyncze duże jąderko centralnie położone (co odpowiada immunoblastom)
* widoczne są liczne figury podziału mitotycznego
* cytoplazma komórek atypowych jest skąpa
* liczne makrofagi fagocytujące kruszywo komórkowe nadają obrazowi histologicznemu wygląd rozgwieżdżonego nieba
* wskazują one na to, że duża liczba komórek nowotworowych ulega apoptozie

**Chłoniak z limfocytów dużych (wątroba)**

Makroskopowo - zajęcie wątroby w przebiegu chłoniaka może prowadzić do jej powiększenia, a z uwagi na to, że komórki nowotworowe lokalizują się wokół żył centralnych i przestrzeni bramno-żółciowych, występuje zaakcentowana budowa zrazikowa.

Mikroskopowo - atypowe limfocyty duże naciekają miąższ wątroby z zatarciem jej archtektoniki, towarzyszą im liczne makrofagi (komórki Browicza-Kupffera) obładowane barwnikami krwiopochodnymi.

**Chłoniaki przewodu pokarmowego (*alimentary/gastrointestinal lymphoma*)**

* chłoniak przewodu pokarmowego u psów występuje o wiele rzadziej, niż chłoniak wieloogniskowy (powodujący uogólnioną limfadenomegalię i/lub zajęcie wątroby/śledziony/szpiku kostnego)
	+ stanowi ok. 5-7% wszystkich chłoniaków u tego gatunku zwierząt
	+ samce są predysponowane
	+ może rozwinąć się w każdym wieku, ale z reguły dotyczy psów w średnim lub starszym wieku
	+ występują głównie w obrębie jelita cienkiego, rzadziej w obrębie żołądka i jelita grubego
	+ mogą wywodzić się z limfocytów B lub T
	+ częściej występują chłoniaki z limfocytów dużych (inaczej niż u kotów)
	+ rokowanie jest niepomyślne, psy rzadko przeżywają dłużej, niż 6 miesięcy po postawieniu diagnozy
* chłoniaki przewodu pokarmowego występują również u koni (T-cell rich large B-cell lymphoma, oraz chłoniaki T-komórkowe), oraz u innych gatunków zwierząt

**Chłoniaki przewodu pokarmowego kotów**

* chłoniak przewodu pokarmowego jest najczęstszą formą chłoniaka u kotów
* występuje u kotów starszych, z reguły FeLV-
* najczęstszym typem chłoniaka przewodu pokarmowego u kotów jest chłoniak T-komórkowy z limfocytów małych
	+ może powstawać na tle przewlekłej choroby zapalnej jelit (IBD)
	+ najwięcej przypadków obserwuje się w obrębie jelita czczego
	+ jest chłoniakiem o powolnej progresji, i obserwuje się stosunkowo długie okresy przeżycia
	+ jego cechą charakterystyczną jest lokalizacja w obrębie błony śluzowej (ale może też naciekać głębsze warstwy ściany jelita) oraz epiteliotropizm (naciekanie nabłonka pokrywającego oraz gruczołów jelitowych)
* drugim co do częstotliwości występowania jest chłoniak z limfocytów dużych, T-komórkowy, również najczęściej stwierdzany w obrębie jelita czczego
* występuje również chłoniak z dużych ziarnistych limfocytów, T-komórkowy lub z komórek NK, często o przebiegu leukemicznym
* chłoniaki wywodzące się z żołądka i z okolicy ujścia biodrowo-ślepo-okrężniczego są częściej B-komórkowe (i wywodzą się z limfocytów dużych)

**Chłoniak jelitowy z limfocytów małych**

* atypowe limfocyty małe mogą masywnie nacieka błonę śluzową, podśluzową, sięgając do błony mięśniowej (mogą również tylko naciekać błonę śluzową sięgając do błony podśluzowej)
* atypowe limfocyty małe mogą otaczać gruczoły jelitowe, mogą również je naciekać
* atypowe limfocyty naciekają kosmki jelitowe prowadząc do ich poszerzenia, zniekształcenia i zlewania się
* komórki atypowe mają okrągłe hiperchromatyczne jądro komórkowe, wykazują niską aktywność mitotyczną (nie są widoczne figury podziału mitotycznego)

**Chłoniaki skórne**

* chłoniaki skórne są dość rzadko występującymi chorobami skóry, wyróżnia się chłoniaki epiteliotropowe **(*epitheliotropic lymhoma*)** oraz nieepiteliotropowe **(*non-epitheliotropic lymphoma*)**
* mogą występować o różnych gatunków zwierząt

**Chłoniak epiteliotropowy (*epitheliotropic lymphoma*)**

* występuje u psów, rzadko u kotów, z reguły w starszym wieku (ale też u innych gatunków zwierząt
* z reguły T-komórkowy
* naciek nowotworowy obejmuje skórę, komórki nowotworowe wykazują epiteliotropizm (naciekają naskórek oraz przydatki skóry)
* u psów stanowi do 1% guzów skórnych, jest to choroba progresywna, rozwijająca się w ciągu kilku miesięcy do 2 lat
	+ obserwuje się cztery kategorie kliniczne: złuszczająca erytroderma (exfoliative erythroderma), lokalizacja skórno-śluzówkowa (mucocutaneous localization), pojedyncze lub mnogie płytki lub guzki (solitary or multiple plaques or nodules), wrzodziejąca choroba błony śluzowej jamy ustnej (ulcerative disease of the oral mucosa)
	+ prawdopodobnie może rozwijać się w miejscach atopowego zapalenia skóry
* atypowe limfocyty masywnie naciekają naskórek tworząc tzw. mikroropnie Pautriera
* atypowe limfocyty mają duże jądro komórkowe, okrągłe lub nieregularne, jąderka często są liczne, peryferyjne
* widoczne są liczne figury podziału mitotycznego
* niekiedy w świetle mieszków włosów obecne są roztocza z rodzaju Demodex. Demodekoza jest niekiedy stwierdzana jako powikłanie chorób nowotworowych, może rozwinąć się na skutek obniżenia odporności

**Chłoniak nieepiteliotropowy (*non-epitheliotropic lymphoma*)**

* może występować jako guz pierwotny, lub jako część chłoniaka układowego (rozsianego)
* występuje u psów i kotów
* u kotów występuje częściej niż chłoniak epiteliotropowy, u psów – rzadziej
* naciek nowotworowych limfocytów nie wykazujący epiteliotropizmu, najczęściej - są to limfocyty T
* guzy pojedyncze lub mnogie, często towarzysząca limfadenopatia
* w przypadku guzów pojedynczych, usunięcie chirurgiczne może prowadzić do wyleczenia, ale większość przypadków wykazuje gwałtowny przebieg, przerzuty do węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych
* nacieki nowotworowe lokalizują się głęboko w skórze i tkance podskórnej, komórki tworzą pakiety oraz lokalizują się okołonaczyniowo
* komórki nowotworowe z reguły nie naciekają mieszków włosowych ani naskórka (brak epiteliotropizmu)

**Nowotwory nabłonkowe**

1. **Nowotwory wywodzące się z nabłonka pokrywającego** (skóra, błony śluzowe):
* łagodne: brodawczak **(*papilloma*)**
* miejscowo złośliwe: rak podstawnokomórkowy **(*basal cell carcinoma*)**
* złośliwe: rak płaskonabłonkowy **(*squamous cell carcinoma*)**
1. **Nowotwory wywodzące się z gruczołów** (przykładowo skórnych**)**:
* łagodne – gruczolaki:
	+ gruczolak gruczołów łojowych **(*sebaceous adenoma*)**
	+ gruczolak gruczołów Meiboma **(*Meibomian adenoma*)**
	+ gruczolak gruczołów okołoodbytowych **(*hepatoid gland adenoma*)**
	+ gruczolak gruczołów apokrynowych **(*apocrine adenoma*)**
	+ gruczolak gruczołów woszczynowych **(*ceruminous adenoma*)**
* złośliwe - gruczolakoraki:
	+ gruczolakorak gruczołów łojowych **(*sebaceous carcinoma*)**
	+ gruczolakorak gruczołów Meiboma **(*Meibomian carcinoma*)**
	+ gruczoalakorak gruczołów okołoodbytowych **(*hepatoid gland carcinoma*)**
	+ gruczolakorak gruczołów apokrynowych **(*apocrine carcinoma*)**
	+ gruczolakorak gruczołów woszczynowych **(*ceruminous carcinoma*)**

**Brodawczak (*papilloma*)**

* nowotwór łagodny, może mieć etiologię wirusową (papillomavirus) lub występować spontanicznie
* brodawczak o etiologii wirusowej częściej występuje u zwierząt młodych, może występować jako zmiany mnogie
* większość zmian ulega regresji spontanicznej i nie wymaga leczenia
* w przypadku brodawczaka spontanicznego usunięcie chirurgiczne prowadzi do wyleczenia
* nowotwór ten wywodzi się z nabłonka, a jego podścielisko stanowi tkanka łączna bogata w naczynia krwionośne, wrastająca w miąższ nowotworu w postaci palczastych wyrostków
* typ nabłonka, z którego wywodzi się brodawczak, zależy od miejsca jego występowania:
	+ brodawczaki skóry wywodzą się z nabłonka wielowarstwowego płaskiego rogowaciejącego - **brodawczaki twarde** (podścielisko tworzy zbita tkanka łączna włóknista)
	+ brodawczaki błony śluzowej jamy ustnej, gardła, krtani, przełyku wywodzą się z nabłonka wielowarstwowego płaskiego nierogowaciejącego - **brodawczaki miękkie** (wiotkie, bogato unaczynione podścielisko)
	+ brodawczaki przewodu pokarmowego z nabłonka jednowarstwowego walcowatego
	+ brodawczaki pęcherza moczowego z nabłonka przejściowego (często przechodzą w raki)
* brodawczak tworzy liczne struktury polipowate, kosmkowate, kalafiorowate, rosnące na powierzchni skóry, czy błon śluzowych - **wzrost egzofityczy**
* rzadziej rośnie w głąb podłoża np. w górnych drogach oddechowych - **wzrost endofityczny** **(brodawczak odwrócony *papilloma inversum*)**
* nowotwór może łączyć się z podłożem szeroką podstawą lub może być ona cienka i długa - **brodawczak uszypułowany (*papilloma pendulum*)**
* brodawczaki są guzami pojedynczymi lub mnogimi **(*papillomatosis universalis*)**, rosną powoli i nie naciekają podłoża
* w brodawczaku skóry miąższ nowotworu tworzy nabłonek wielowarstwowy płaski, rogowaciejący, wykazujący cechy hiperplazji i hiperkeratozy, zawierający wszystkie warstwy komórek, tj. zaczynając od błony podstawnej:
	+ **komórki warstwy podstawnej** - komórki walcowate, sześcienne o dużym jądrze i małej ilości cytoplazmy
	+ **komórki warstwy kolczystej** - wieloboczne, duże jądro, więcej cytoplazmy
	+ **komórki warstwy ziarnistej** - często kilka warstw, są wieloboczne, spłaszczone, ściśle przylegają do siebie, w cytoplazmie mają ziarnistości keratohialiny
	+ **komórki warstwy jasnej, przejrzystej** - bardzo płaskie, mało organelli
	+ **komórki rogowaciejące**
* często ulega nadmiernemu rogowaceniu i wtedy można go nazwać ***keratopapilloma***
* podścielisko łącznotkankowe, w postaci palczastych wyrostków, wnika w miąższ nowotworu
* podobnie wygląda brodawczak błony śluzowej jamy ustnej (ale jego układ warstwowy odpowiada nabłonkowi wielowarstwowemu płaskiemu nierogowaciejącemu)

**Brodawczak wirusowy (*viral papilloma*)**

* efekty cytopatyczne wirusa obejmują:
	+ koliocyty - keratynocyty z pyknotycznym jądrem komórkowym oraz zwakuolizowaną, jasną cytoplazmą - obecne w warstwie kolczystej i ziarnistej
	+ obecność olbrzymich ziarnistości keratohialiny w keratynocytach warstwy ziarnistej
	+ obecność wewnątrzjądrowych ciałek wtrętowych na granicy warstwy rogowej naskórka

**Guzy podstawnokomórkowe**

Guzy podstawnokomórkowe to określenie zbiorcze obejmujące:

1. Nowotwory wywodzące się z warstwy rozrodczej naskórka
* **Guz podstawnokomorkowy (basal cell tumour/basalioma**; nowotwór łagodny)
* **Rak podstawnokomórkowy (carcinoma basocellulare**;nowotwór miejscowo złośliwy)
1. Nowotwory wywodzące się z warstwy rozrodczej mieszków włosowych (nowotwory łagodne)
* **Trichoblastoma**
* **Infundibular keratizing acanthoma** (lejkowaty rogowiak rogowaciejący)
1. Nowotwory wywodzące się z warstwy rozrodczej gruczołów skórnych tj. **nabłoniaki (epitheliomata)**, które są nowotworami miejscowo złośliwymi

Guzy te są trudne do odróżnienia w obrazie cytologicznym, konieczne jest badanie histopatologiczne.

**Trichoblastoma**

* nowotwór łagodny, dość często występuje u psów i kotów
* wywodzi się z komórek rozrodczych mieszków włosów
* rośnie jako zmiana dobrze odgraniczona, bezwłosa, nienaciekająca otaczających tkanek
* typy histologiczne:
	+ **wstążkowy (*ribbon type*)**
	+ **wykazujący różnicowanie w kierunku zewnętrznej pochewki korzenia włosa (*with outer root sheath differentiation*)**
	+ **beleczkowy (*trabecular type*)**
	+ **wrzecionowatokomórkowy (*spindle cell type*)**

**Trichoblastoma typ wstążkowy**

* komórki owalne o szeregowym, niekiedy meduzoidalnym układzie, o wysokim stosunku jądrowo-cytoplazmatycznym
* niekiedy dość liczne figury podziału mitotycznego
* jądra owalne, okrągłe z reguły z drobnoziarnistą chromatyną
* cytoplazma skąpa
* podścielisko może być dość obfite, często z obrzękiem

**Rak podstawnokomórkowy(*carcinoma basocellulare*)**

* nowotwór o charakterze miejscowo złośliwym (nie daje przerzutów, ale wznowy są częste)
* wywodzi się z komórek warstwy podstawnej naskórka
* często występuje u psów i kotów w skórze okolicy głowy, szczególnie powiek, nosa
* ma postać pojedynczych, rzadziej mnogich guzów dobrze odgraniczonych, ale nieotorbionych, może również równomiernie naciekać skórę właściwą
* miąższ nowotworu stanowią komórki wywodzące się z komórek warstwy podstawnej naskórka, są nieco większe od prawidłowych, mają kształt cylindryczny, walcowaty, sześcienny lub owalny
* komórki nowotworowe mają duże, bogate w chromatynę jądro (hiperchromazja) oraz skąpą cytoplazmę
* tworzą stosunkowo regularne gniazda lub pasma, na ich obwodzie komórki układają się palisadowato
* centrum wysp nowotworowych ulega czasem zmianom wstecznym
* podścielisko łącznotkankowe jest zmiennie obfite i może zawierać nacieki komórkowe

**Rak płaskonabłonkowy (*carcinoma planoepitheliale*)**

* nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka wielowarstwowego płaskiego
* często występuje w skórze i w błonie śluzowej jamy ustnej u kotów, ale także u psów
* guzy najczęściej rozwijają się u osobników starszych, w przypadku kotów często o jasnym umaszczeniu, u psów ras krótkowłosych z białym lub pstrym umaszczeniem
* rosną naciekowo, wrastając w otaczające tkanki
* mają dość niski potencjał przerzutowy
* makroskopowo raki płaskonabłonkowe mają postać guzów, nacieków, tworów brodawkowatych lub kalafiorowatych, często ulegających owrzodzeniom
* miąższ nowotworu jest zbudowany z komórek proliferujących w formie gniazd, łączących się między sobą, komórki wykazują zmiennego stopnia rogowacenie w zależności od stopnia zróżnicowania
* na podstawie stopnia zróżnicowania komórek nowotworowych wyróżnia się cztery stopnie złośliwości:
	+ rak płaskonabłonkowy dobrze zróżnicowany (grade I)
	+ rak płaskonabłonkowy umiarkowanie zróżnicowany (grade II)
	+ rak płaskonabłonkowy umiarkowanie zróżnicowany (grade III)
	+ rak płaskonabłonkowy nisko zróżnicowany (grade IV)
* w **dobrze zróżnicowanych rakach płaskonabłonkowych** układ i wygląd komórek w skupiskach przypomina prawidłowy naskórek, na obwodzie ognisk leżą komórki wielokątne, niezrogowaciałe przypominające komórki warstwy podstawnej i kolczystej naskórka, które w bardziej centralnych obszarach są wielokątne, większe i ulegają rogowaceniu; w samym centrum ognisk, zrogowaciałe komórki są spłaszczone, czasem pozbawione jąder, układają się koncentrycznie i tworzą różnej wielkości kule (przypominają przekrojoną cebulę) tzw. **perły rakowe Waldeyera**. Powstanie pereł rakowych jest wypadkową trzech procesów, tj.:
	+ nadmiernego rogowacenia
	+ wadliwego rogowacenia
	+ ujednolicenia się nadmiernie nawarstwionych komórek rakowych; centralne obszary często ulegają martwicy
* w **słabo zróżnicowanych rakach płaskonabłonkowych,** komórki są anaplastyczne, mają wyższą aktywność mitotyczną, z licznymi atypowymi figurami podziałowymi; komórki tych raków są mniej dojrzałe mają ograniczoną zdolność do produkcji keratyny; w miąższu guza nie stwierdza się wówczas pereł rakowych, jednak mogą być widoczne cechy dyskeratozy pojedynczych komórek lub ogniska częściowo zrogowaciałych komórek.
* raki płaskonabłonkowe umiarkowanie zróżnicowane (grade II, grade III) prezentują formy pośrednie pomiędzy opisanymi powyżej
* podścielisko łącznotkankowe z reguły jest objęte desmoplazją, częste są nacieki komórek zapalnych

**Gruczolak (*adenoma*)**

* nowotwór łagodny, wywodzący się z tkanki gruczołowej o budowie:
	+ cewkowej **(*adenoma tubulare*)**
	+ pęcherzykowej **(*adenoma folliculare s. alveolare*)**
	+ mieszanej **(*adenoma tubulo-folliculare s. adenoma mixtum*)**
* gruczoły nowotworowe mogą produkować wydzielinę, a ponieważ z reguły nie mają przewodów wyprowadzających, gromadzi się ona w dużych ilościach, powodując powiększenie się gruczołu **(torbielak, gruczolakotorbielak** ***cystadenoma*)**
* podścielisko nowotworu stanowi rosnąca równocześnie tkanka łączna
* makroskopowo gruczolaki mają postać polipów, szczególnie jeśli występują na powierzchni błon śluzowych, czy skóry lub jako lite, guzy lub twory guzowate, otorebkowane o kształcie kulistym rosnące w głębi narządów (jajnik, gruczoł mlekowy, tarczyca)

**Gruczolak gruczołów okołoodbytowych (*adenoma glandulae perianales, perianal gland adenoma, hepatoid gland adenoma*)**

* nowotwór łagodny wywodzący się z gruczołów okołoodbytowych
	+ gruczoły okołoodbytowe występują **u psów** w skórze okolicy odbytu, ud, pośladków, krocza, ogona (rozsiane gruczoły skórne)
* nowotwór rośnie wolno, rozwija się pod wpływem androgenów - kastracja jest zalecana przy usuwaniu chirurgicznym guza (w przypadku samców)
* u samic występuje dużo rzadziej
	+ w piśmiennictwie opisano występowanie mnogich gruczolaków gruczołów okołoodbytowych u suki sterylizowanej jako następstwo hypertestosteronizmu spowodowanego zależną od przysadki nadczynnością nadnerczy
* nowotwór o budowie zrazikowej, zbudowany z komórek hepatoidalnych o obfitej, kwasochłonnej cytoplazmie.
* na obwodzie zrazików występuje warstwa bazaloidnych komórek rezerwowych.

**Gruczolakorak (*adenocarcinoma*)**

* złośliwy nowotwór nabłonkowy, wywodzący się z nabłonka gruczołowego błon śluzowych, przewodów wyprowadzających gruczołów i torbieli wysłanych nabłonkiem gruczołowym (np. gruczolakoraki jajników)
* rak gruczołowy naśladuje w obrazie mikroskopowym cewki **(*adenocarcinoma tubulare*)** lub pęcherzyki gruczołowe **(*adenocarcinoma alveolare*),** ale o nieregularnym kształcie i ułożeniu, o komórkach liczniejszych niż normalnie, często nawarstwiających się, o hiperchromatycznym jądrze
* komórki rakowe dzielą się szybko i atypowo, wrastając w podścielisko niszczą swą błonę podstawną, im są mniej zróżnicowane, tym mniej widoczna jest struktura gruczołowa
* w przypadku gdy cewki i pęcherzyki nie posiadają światła, mówimy o **gruczolakoraku litym** **(*adenocarcinoma solidum*)**
* w sytuacji produkcji śluzu, o **gruczolakoraku śluzowym** **(*adenocarcinoma muciparum*)**
* czasem śluz może zalegać w komórkach rakowych, spychając ich jądra na obwód (komórki sygnetowate), mamy wówczas do czynienia z **gruczolakorakiem śluzowokomórkowym (*adenocarcinoma mucocellulare*)**
* podścielisko łącznotkankowe jest zwyczaj skąpe lub dzieli miąższ nowotworu na płaciki
* miąższ nowotworu może ulegać zmianom wstecznym (gł. martwicy), często obserwuje się w podścielisku nacieki komórkowe (limfocyty, histiocyty, plazmocyty)
* gruczolakoraki często występują w gruczole mlekowym, przewodzie pokarmowym, układzie rodnym, płucach, narządach egzo- i endokrynnych.

**Nowotwory gruczołu mlekowego**

1. **Łagodne:**
* gruczolak prosty **(*adenoma simplex*) -** łagodna proliferacja nowotworowa komórek gruczołowych
* gruczolak złożony **(*adenoma complex*; dawniej - *fibroadenoma*)** - łagodna proliferacja nowotworowa komórek gruczołowych oraz proliferacja komórek mioepitelialnych, fibroblastów
* łagodny guz mieszany **(tumor mixtum benignum) -** łagodna proliferacja nowotworowa komórek gruczołowych oraz proliferacja komórek mioepitelialnych, fibroblastów, dodatkowo obecność metaplazji kostnej, chrzęstnej
1. **Złośliwe:**
* rak nieinwazyjny, zwykle wenątrzprzewodowy **(*carcinoma in situ*)** - złośliwa proliferacja nowotworowa komórek gruczołowych, które nie przekraczają granicy błony podstawnej
* rak prosty **(*carcinoma simplex*)** - złośliwa proliferacja nowotworowa komórek gruczołowych, które przekraczają granicę błony podstawnej (wzrost naciekowy):
	+ rak cewkowobrodawkowaty **(*carcinoma tubulopapillare*)**
	+ rak lity **(*carcinoma solidum*)**
	+ rak anaplastyczny **(*carcinoma anaplasticum*)**
* rak złożony **(*carcinoma complex*)** - złośliwa proliferacja nowotworowa komórek gruczołowych oraz proliferacja komórek mioepitelialnych, fibroblastów
* rak mieszany **(*carcinoma mixed type*)** - złośliwa proliferacja nowotworowa komórek gruczołowych, proliferacja komórek mioepitelialnych, fibroblastów, obecna też metaplazja kostna, chrzęstna, szpikowa, szkliwienie
* rak mięsakowy **(carcinosarcoma)** -złośliwa proliferacja nowotworowa komórek gruczołowych oraz złośliwa proliferacja komórek podścieliska (fibroblastów)