

# DIAGNOSTYKA CYTOLOGICZNA RAKA PŁUCA

WŁODZIMIERZ T. OLSZEWSKI

Pomimo szybkiego rozwoju nowoczesnych metod badawczych podstawą diagnostyki raka płuca pozostaje ocena materiału tkankowego lub komórkowego w mikroskopie świetlnym. Specyfika anatomiczna płuc, jak również zaawansowanie nowotworu w chwili rozpoznania powodują, że w większości przypadków pierwszą morfologiczną weryfikacją raka płuca jest ocena mikroskopowa materiału cytologicznego. W znacznym odsetku przypadków jest to jedyne morfologiczne rozpoznanie przed podjęciem leczenia. Rozpoznanie to stanowi podstawę wyboru i prowadzenia leczenia, szczególnie radioterapii i chemioterapii. Badanie cytologiczne materiału komórkowego z płuc jako metoda skriningowa u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia raka nie znalazło praktycznego zastosowania.

Materiałem cytologicznym, który stanowi podstawę oceny mikroskopowej, może być: plwocina, popłuczyny oskrzelowe, wymaz oskrzelowy, biopsja aspiracyjna cienkoigłowa transtorakalna lub transbronchialna. W przypadkach zaawansowanych raków płuca dodatkowo materiałem takim może być płyn z jamy opłucnej oraz aspirat z węzłów chłonnych nadobojczykowych.

Wybór rodzaju materiału cytologicznego z płuc do oceny mikroskopowej zależy od lokalizacji zmiany (tab. I) i ogólnego stanu pacjenta, w tym zaawansowania nowotworu. Badanie cytologiczne plwociny zalecane jest u pacjentów z guzem zlokalizowanym centralnie, u których zachodzi potrzeba weryfikacji mikroskopowej – ustalenia rozpoznania patomorfologicznego, a pacjent z uwagi na stan ogólny lub zaawansowanie nowotworu (np. obraz radiologiczny) nie jest kandydatem do bronchoskopii i ewentualnego zabiegu chirurgicznego. U pacjentów, u których planuje się wykonanie bronchoskopii, bardziej uzasadniona jest ocena wymazu z materiału pobranego w czasie wziernikowania oskrzeli.

Materiał uzyskany drogą wymazu jest obfitszy, lepiej zachowany niż plwocina (mniej komórek martwiczych) i pobrany z odpowiednio wybranego miejsca błony śluzowej oskrzeli. W przypadkach guzów zlokalizowanych obwodowo podstawowym materiałem cytologicznym w diagnostyce raka płuca jest aspirat cienkoigłowy. Materiał taki może być pobrany pod kontrolą konwencjonalnego aparatu rentgenowskiego, ultrasonografii, a przede wszystkim tomografii komputerowej. W przypadkach guzów zlokalizowanych obwodowo oraz powiększenia węzłów chłonnych wewnątrz zaleca się biopsję aspiracyjną transbronchialną w celu oceny stopnia zaawansowania nowotworu.

Do diagnostyki raka płuca mogą być również wykorzystane popłuczyny oskrzelowe.

## 1. Zastosowanie immunohistochemii w celu określenia typu histologicznego w preparatach cytologicznych z pierwotnych raków płuca

Postęp w onkologii, a w szczególności w onkologii klinicznej, powoduje konieczność jak najdokładniejszego określenia typu histologicznego raka płuca. Stosowane przez ostatnie kilkadziesiąt lat określenie *rak niedrobnokomórkowy*, szczególnie w odniesieniu do raków zaawansowanych, nieoperacyjnych, jest niewystarczające. Podstawą oceny mającej na celu określenie typu histologicznego jest wnikliwe badanie mikroskopowe standardowych preparatów.

W odniesieniu do gruczolakoraka i raka płaskonabłonkowego w celu potwierdzenia typu histologicznego można w wybranych przypadkach zastosować panel przeciwciał:

- rak płaskonabłonkowy: p63, CK5/6,
- gruczolakorak: TTF1, CK7, napsin A.

Jest to najczęściej spotykany problem w różnicowaniu podtypu raka niedrobnokomórkowego.

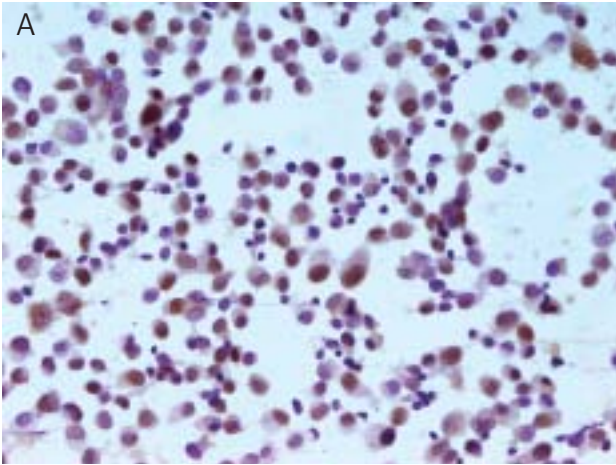
W celu wykonania barwień immunohistochemicznych najlepszą metodą w cytologii jest technika *cell block*.

Tabela I. Wybór rodzaju materiału cytologicznego do oceny mikroskopowej w zależności od lokalizacji nowotworu

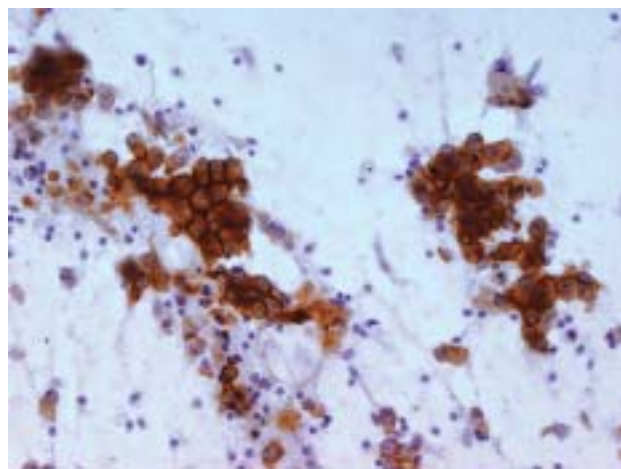
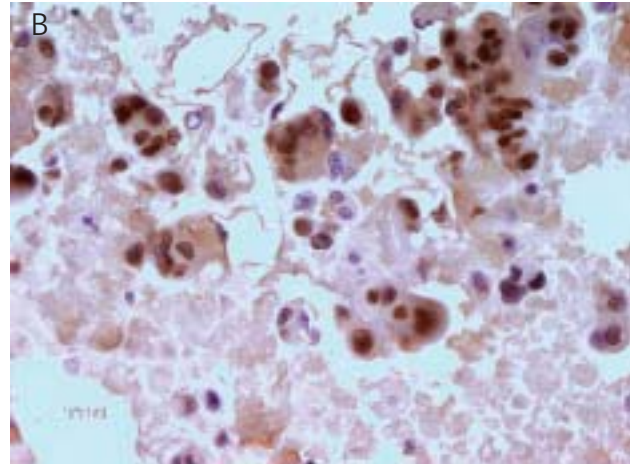
CENTRALNA	POŚREDNIA	OBWODOWA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• plwocina</li> <li>• wymaz oskrzelowy</li> <li>• popłuczyny</li> <li>• biopsja aspiracyjna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wymaz oskrzelowy</li> <li>• biopsja aspiracyjna</li> <li>• plwocina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• biopsja aspiracyjna</li> <li>• popłuczyny</li> </ul>

### Materiał cytologiczny, który może stanowić podstawę oceny mikroskopowej w raku płuca, to:

- plwocina,
- popłuczyny oskrzelowe,
- wymazy oskrzelowe,
- biopsja aspiracyjna transtorakalna,
- biopsja aspiracyjna transbronchialna,
- płyn z jamy opłucnej,
- biopsja aspiracyjna węzłów chłonnych, np. nadobojczykowych.



Rycina 1. Barwienie immunohistochemiczne. Rozmazy uprzednio barwione HE. Dodatni odczyn TTF1 potwierdza pierwotny charakter nowotworu płuca



Rycina 2. Barwienie immunohistochemiczne. Gruczolakorak płuca – silnie dodatni odczyn immunohistochemiczny na EGFR

Rycina 3. Dodatni odczyn immunohistochemiczny na GCDFP15 – potwierdza pierś jako lokalizację ogniska pierwotnego

Tak przygotowany materiał komórkowy pozwala na wykonanie wielu barwień immunohistochemicznych. W większości przypadków jednak nim nie dysponujemy. Barwienia immunohistochemiczne mogą być wykonane w rozmazach uprzednio utrwalonych i barwionych, np. HE (ryc. 1.). Można do tych celów wykorzystać dodatkowe preparaty cytologiczne niebarwione, a przechowywane w celu wykonywania barwień dodatkowych po ustaleniu wstępnego rozpoznania cytologicznego (ryc. 3.).

Ocena reakcji immunohistochemicznych w materiale cytologicznym, a w szczególności w aspiratach cienkoigłowych, wymaga bardzo ostrożnej interpretacji. Odnosi się to w szczególności do odczynów błonowych, np. EGFR (ryc. 2.).

Uszkodzenie błony komórkowej w czasie aspirowania materiału i wykonywania rozmazów może być przyczyną oceny błędnie ujemnej. Bardziej wiarygodne są wyniki badań immunohistochemicznych, w przypadkach lokalizacji jądrowej odczyn np. TTF1, ER czy PR.

Poniżej, oprócz cech cytologicznych poszczególnych typów i podtypów raka płuca, jak również guzów przerzutowych, przedstawiono ich profile immunohistoche-

miczne. Informacje te powinno się uwzględniać w diagnostyce różnicowej, pamiętając o pewnej odrębności w ocenie materiału tkankowego i cytologicznego.

## 2. Obrazy cytologiczne raka płuca

W ocenie materiału cytologicznego pochodzącego z płuc w diagnostyce mikroskopowej stosuje się klasyczne kryteria: rozproszenie i polimorfizm komórek, ocenę stosunku jądrowo-cytoplazmatycznego (*N/C ratio*), polimorfizm jąder komórkowych i ich strukturę, strukturę i układ chromatyny jądrowej, jak również obecność i wielkość jąderek.

Sugerowany jest podział tych kryteriów na tzw. główne i pomocnicze. Kryteria główne pozwalają zwykle na określenie złośliwego lub łagodnego charakteru zmiany, natomiast kryteria pomocnicze najczęściej umożliwiają określenie typu histologicznego na podstawie oceny rozmazów (tab. II).

Należy podkreślić pewne różnice w obrazach mikroskopowych stwierdzanych w rozmazach w zależności od sposobu pobrania i rodzaju materiału do oceny cytolo-

gicznej. Ponieważ najczęściej mamy do czynienia z aspiratami cienkoigłowymi oraz wymazami z oskrzeli wykonanymi w czasie bronchoskopii, przedstawione opisy obrazu mikroskopowego dotyczyć będą tych dwóch rodzajów materiału. Różnice w obrazach mikroskopowych w zależności od sposobu pobierania materiału przedstawiono w tabelach III i IV.

Podobnie jak w ocenie mikroskopowej materiału tkankowego (wycinek pobrany w czasie bronchoskopii lub biopsja gruboigłowa) istnieje możliwość niedokładnego określenia typu histologicznego z uwagi na heterogenność utkania raków płuca.

### 2.1. Rak płaskonabłonkowy

Obraz mikroskopowy w aspiratach wykonanych z tego typu raka płuca cechuje występowanie komórek nowotworowych w drobnych grupach lub w rozproszeniu. Cechą charakterystyczną jest obecność rozproszonych komórek o dobrze zachowanej, wyraźnie odgraniczonej, kwasochłonnej cytoplazmie. Jądra komórkowe są często pyknotyczne, hiperchromatyczne, o nieregularnych obrysach. W rozmazach z aspiratów stwierdza się ponadto komórki o pęcherzykowych jądrach, czasem z wyraźnymi jąderkami (tab. V, ryc. 5., 6). Należy podkreślić, że pierwotne raki płaskonabłonkowe płuca są zwykle nisko lub średnio dojrzałe.

**Profil immunocytochemiczny raka płaskonabłonkowego:**  
 CK34βE12(+), CK5/6(+), p63(+), TTF1(-), CK7(-), CK20(-).  
 Pomocna może być mutacja *P53*.

Stwierdzenie w rozmazach znacznej liczby komórek z wyraźnymi cechami rogowacenia, szczególnie gdy ognisko zlokalizowane jest obwodowo, winno budzić podejrzenie przerzutu.

Ocena rzadkich podtypów raka płaskonabłonkowego (np. podtyp małych komórek, bazaloidny) na podstawie materiału cytologicznego jest praktycznie niemożliwa.

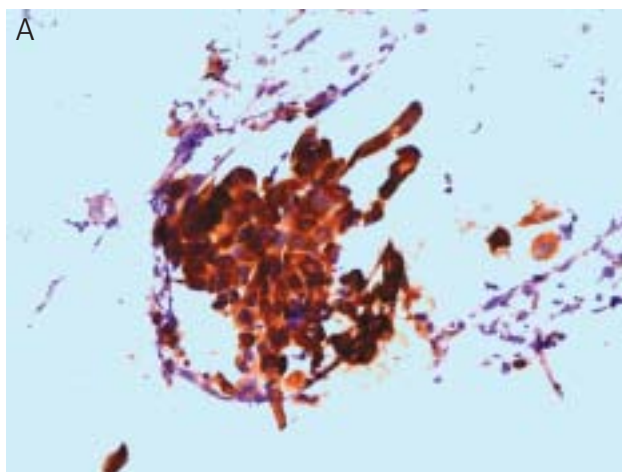


Tabela II. Kryteria oceny mikroskopowej rozmazów

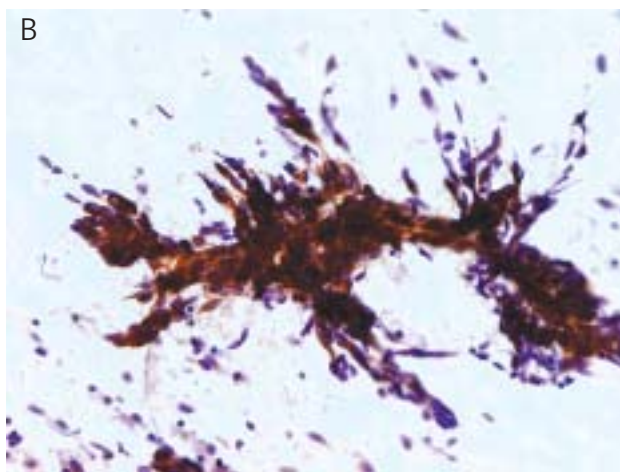
KRYTERIA OCENY MIKROSKOPOWEJ ROZMAZÓW	
PODSTAWOWE	POMOCNICZE
<ul style="list-style-type: none"> <li>rozproszenie komórek</li> <li>wielkość jąder</li> <li>kształt jąder</li> <li>układ komórek</li> <li>charakterystyczne cechy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>lokalizacja jąder w komórce</li> <li>zawartość (obfitość) cytoplazmy</li> <li>morfologia (wygląd) cytoplazmy</li> <li>wielkość jąder</li> <li>liczba i rozmiary jąderek</li> <li>struktura chromatyny</li> </ul>

Tabela III. Różnice w obrazie mikroskopowym raka płaskonabłonkowego w zależności od rodzaju ocenianego materiału cytologicznego

	RAK PŁASKONABŁONKOWY	
	PLWOCINA, POPLUCZNYNY	ASPIRATY, WYMAZY
rogowacenie	+++	+/-
nieprawidłowy N/C	++	+
pyknoza	+++	+ lub +/-
pojedyncze komórki	+++	+
grupy, płaty	+	+++
duże jądra	+++	+++

Tabela IV. Różnice w obrazie mikroskopowym raka drobnokomórkowego w zależności od rodzaju ocenianego materiału cytologicznego

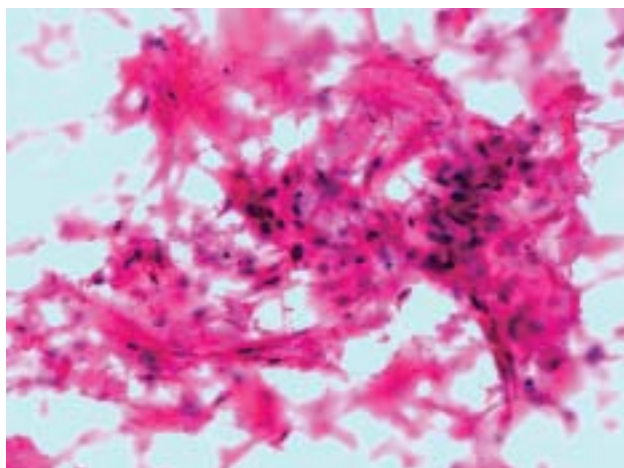
JĄDRA	RAK DROBNOKOMÓRKOWY		
	PLWOCINA, POPLUCZNYNY	WYMAZY	ASPIRATY
pyknotyczne	+++	+++	+
niepyknotyczne	+/-	++	+++



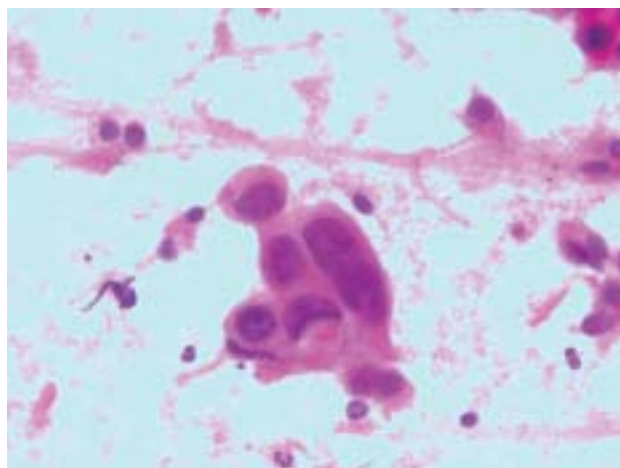
Rycina 4. Obraz cytologiczny dwóch nisko zróżnicowanych raków płuca wymagał różnicowania pomiędzy nisko zróżnicowanym rakiem płaskonabłonkowym a gruczolakorakiem: A – CK5/6(+) przemawia za rakiem płaskonabłonkowym; B – CK7(+) przemawia za gruczolakorakiem

Tabela V. Obraz cytologiczny raka płaskonabłonkowego

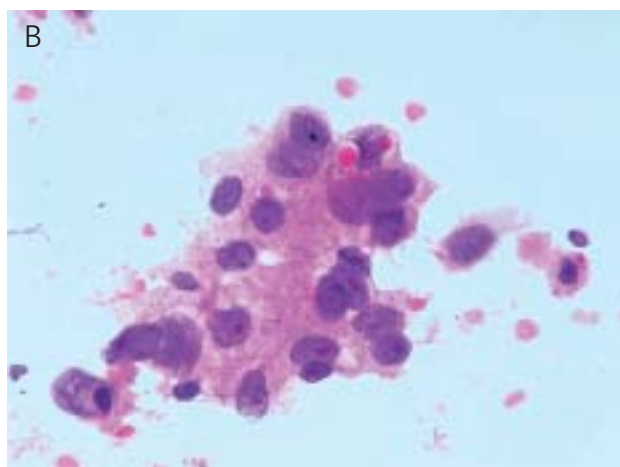
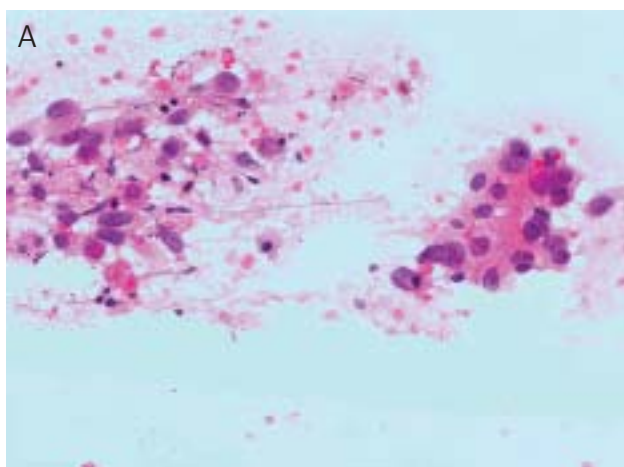
Grupy komórkowe	występują, mała kohezja, nie ma typowej struktury grup lub gniazd
Komórki	kształt różnorodny, jądra często centralnie zlokalizowane w komórkach
Cytoplazma	dobrze odgraniczona, często rogowaciejąca, cienie komórkowe, perły rogowe
Jądra	często hiperchromatyczne, różnego kształtu, pyknotyczne lub z zachowaną strukturą chromatyny
Jąderka	wyraźne w jądrach niepyknotycznych
Charakterystyczne cechy	rogowacenie (masy rogowe)



Rycina 5. Rak płaskonabłonkowy. Zwraca uwagę rogowacenie komórek nowotworowych i ich wydłużony kształt



Rycina 6. Rak płaskonabłonkowy. Grupa komórek nowotworowych o gęstej cytoplazmie i pyknotycznych jądrach



Rycina 7. Gruczolakorak. Komórki tworzą grupę (B). Zwraca uwagę delikatna struktura cytoplazmy. Jądra komórkowe pęcherzykowe, z obecnością wyraźnych jąder

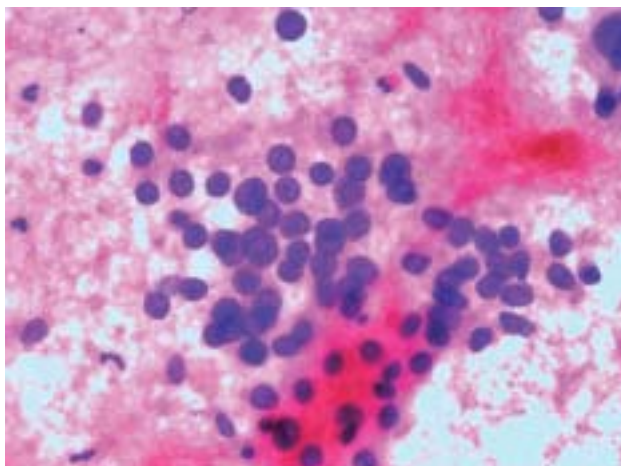
W przypadkach nisko dojrzałych raków płaskonabłonkowych istnieje konieczność zastosowania badań immunohistochemicznych w celu dokładnego określenia typu histologicznego (ryc. 4.).

## 2.2. Gruczolakorak

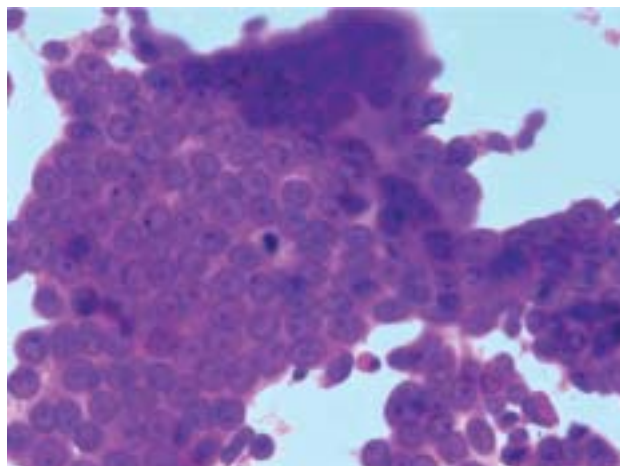
Cechą charakterystyczną jest występowanie grup i płatów komórek nowotworowych tworzących często wyraźne

struktury trójwymiarowe. Stwierdza się struktury zrazikowe (ryc. 7.). W komórkach nowotworowych zazwyczaj występują: wyraźna, delikatna, piankowata cytoplazma i niezbyt ostro zaznaczone granice komórkowe. Jądra komórkowe zwykle mają tzw. pęcherzykową strukturę i często widać wyraźne lub duże jąderka (tab. VI, ryc. 7B.).

W guzach mniej dojrzałych stwierdza się większe rozproszenie komórek.



Rycina 8. Płat komórek rakowych. Zwraca uwagę obecność wtrętów wewnątrzjądrowych. Obraz mikroskopowy odpowiada wysoko dojrzałemu rakowi gruczolowemu typu raka oskrzelikowo-pęcherzykowego



Rycina 9. Gruczolakorak. Duży płat komórek rakowych z wyraźnymi jąderkami. Zwraca uwagę mały polimorfizm komórek. Obraz mikroskopowy przemawia za rakiem oskrzelikowo-pęcherzykowym

Tabela VI. Obraz cytologiczny gruczolakoraka

Grupy komórkowe	duże, spójne, struktury płatów, poronne struktury cewkowe
Komórki	cylindryczne, sześciennie, jądra zlokalizowane mimośrodkowo
Cytoplazma	obfita, jasna, czasem zwakuolizowana
Jądra	duże, jasne (tzw. pęcherzykowe), okrągłe lub owalne
Jąderka	wyraźne, czasem bardzo duże, niekiedy liczne
Charakterystyczne cechy	występowanie śluzu, komórki tworzą struktury trójwymiarowe (gniazda)

Uwaga: w przypadkach nisko dojrzałych gruczolakoraków stwierdza się znacznie większy procent komórek w rozproszeniu, a także masy martwicze.

#### Profil immunohistochemiczny gruczolakoraka:

TTF1(+), CK7(+), CK20(-), napsin A.  
Pomocna może być ocena śluzu obecnego w komórkach lub pozakomórkowo.

Rzadziej niż w innych typach raka płuca obserwuje się martwicę, występuje ona jednak w guzach mniej dojrzałych.

### 2.3. Rak oskrzelikowo-pęcherzykowy

Zainteresowanie tym podtypem gruczolakoraka wynika z wprowadzenia do leczenia raka płuca inhibitorów kinazy tyrozynowej. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2004 r. rozpoznanie raka oskrzelikowo-pęcherzykowego jest możliwe tylko w przypadku oceny histologicznej całego guza i niestwierdzenia cech naciekającego rozrostu w podścielisku lub opłucnej. W przygotowywanej do publikacji klasyfikacji WHO raków płuca ten typ rozrostu nowotworowego został zaliczony do raków przedinwazyjnych.

Rozpoznanie cytologiczne raka oskrzelikowo-pęcherzykowego jest wprawdzie niemożliwe na podstawie materiału cytologicznego, jednak opisano jego cechy mikroskopowe w materiale cytologicznym. Nowotwór ten cechuje się w roz-

mazach obecnością dużych, płaskich lub trójwymiarowych płatów komórkowych. Komórki nowotworowe charakteryzuje monomorfizm (ryc. 9.). Cechą charakterystyczną tych komórek jest obecność tzw. bruzd (*grooves*) oraz śródjądrowych wpukleń cytoplazmatycznych (tab. VII, ryc. 8.).

#### Profil immunohistochemiczny raka oskrzelikowo-pęcherzykowego:

TTF1(+), CK7(+), CK20(-).

Należy pamiętać, że zarówno obraz cytologiczny, jak i profil immunohistochemiczny odnosi się do podtypu nieśluzotwórczego raka oskrzelikowo-pęcherzykowego. Podtyp wydzielniczy ma profil immunohistochemiczny podobny jak rak jelita grubego: TTF1(-), CK7(-) i CK20(+). W obrazie mikroskopowym tego podtypu stwierdza się występowanie cylindrycznych komórek o obfitej cytoplazmie tworzących niekiedy drobne struktury brodawkowe (ryc. 10.).

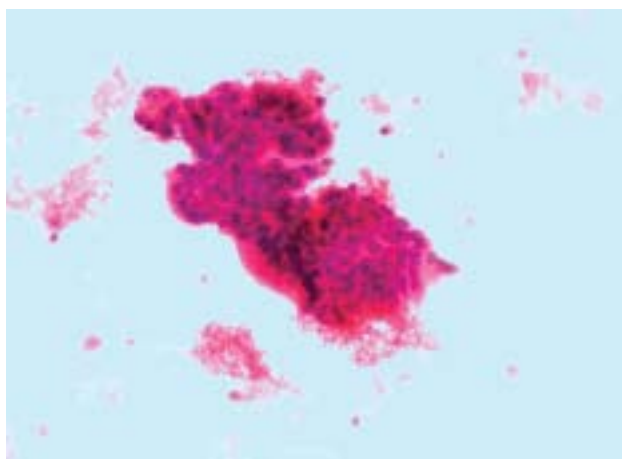
### 2.4. Rak wielkokomórkowy

W obrazie cytologicznym ten typ histologiczny raka płuca cechuje obecność licznych, rozproszonych komórek nowotworowych. Występują nieliczne, drobne grupy luźno zespolonych komórek. W rozmazach z reguły stwierdza się

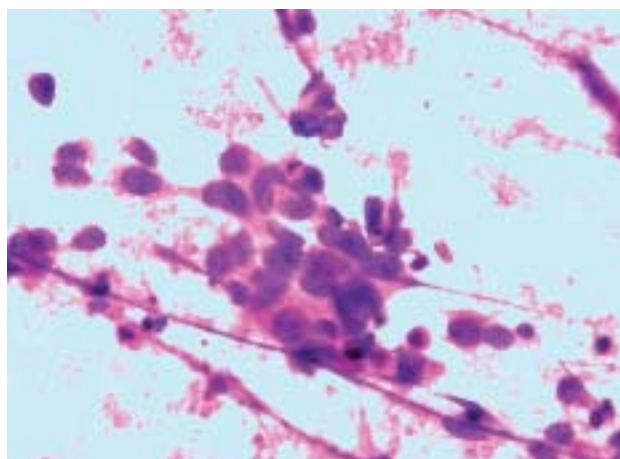
Tabela VII. Obraz cytologiczny raka oskrzelikowo-pęcherzykowego

Grupy komórkowe	liczne, spójne, wyraźne struktury jednowarstwowe
Komórki	cylindryczne, sześciennie, jądra zlokalizowane mimośrodkowo
Cytoplazma	obfita, nie stwierdza się śluzu*
Jądra	duże, jasne, okrągłe lub owalne
Jąderka	wyraźne
Charakterystyczne cechy	inkluzyje wewnątrzjądrowe i obecność tzw. bruzd ( <i>grooves</i> )

\*dotyczy podtypu niesłuzotwórczego (85% tego typu histologicznego)



Rycina 10. Grupa komórek gruczolakoraka. Obraz mikroskopowy sugeruje postać wydzielniczą raka oskrzelikowo-pęcherzykowego



Rycina 11. Rak wielkokomórkowy

masy martwicze (ryc. 12.). Zachowane komórki cechują duże, hiperchromatyczne jądra z wyraźnymi, a niekiedy dużymi jąderkami. Można obserwować liczne jądra komórkowe pozbawione cytoplazmy lub z nieznacznym rąbkciem cytoplazmy (ryc. 11.). Luźno leżące jądra komórkowe mogą być pyknotyczne lub z zachowaną strukturą chromatyny.

**Profil immunohistochemiczny raka wielkokomórkowego:**  
cytokeratyny (+), TTF1(-/+) (> 50%).

W rozmazach stwierdza się obecność komórek wielojądrowych, jak również wrzecionowatych komórek nowotworowych (tab. VIII).

Podobnie jak w ocenie preparatów histologicznych rozpoznanie raka wielkokomórkowego nieodróżnicowane-

go w rozmazach ustala się na podstawie braku innych cech mikroskopowych – tzn. kryteriów charakterystycznych dla raka drobnokomórkowego (morfologia jąder), cech rogowacenia (rak płaskonabłonkowy) czy też cech mikroskopowych gruczolakoraka.

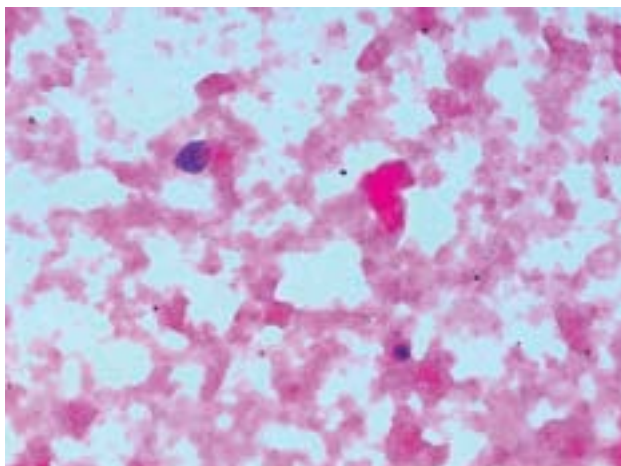
## 2.5. Rak neuroendokryny wielkokomórkowy

W obrębie raków wielkokomórkowych wyodrębnia się podtyp raka neuroendokryny. W obrazie histologicznym cechują go układy gniazdowe z palisadowym ułożeniem komórek na obwodzie gniazd. Dodatkowo są odczyny immunohistochemiczne dla markerów neuroendokryny [chromogranina A (+), synaptofizyna (+), NCAM/CD56(+)].

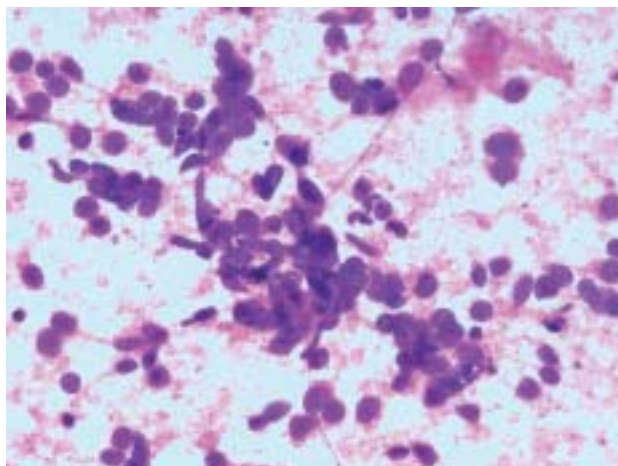
W rozmazach stwierdza się drobne grupy komórek nowotworowych z charakterystycznym palisadowatym układem jąder (komórek) na obwodzie.

Tabela VIII. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa. Obraz cytologiczny raka wielkokomórkowego

Grupy komórkowe	pojedyncze, niewielkie, o luźnym układzie komórek
Komórki	okrągłe lub owalne
Cytoplazma	skąpa, jasna, „krucha”
Jądra	duże, hiperchromatyczne, czasem pęcherzykowe
Jąderka	wyraźne, czasem mnogie
Charakterystyczne cechy	w rozmazach stwierdza się często rozległe pola martwicy z nielicznymi zachowanymi jądrami komórek nowotworowych



Rycina 12. Pola martwicy nowotworowej z pojedynczymi zachowanymi jądrami. Obraz mikroskopowy charakterystyczny dla raka wielkokomórkowego



Rycina 13. Rak drobnokomórkowy. Rozmaz bogatokomórkowy. Komórki nowotworowe w rozproszeniu lub w drobnych skupiskach

**Profil immunohistochemiczny raka neuroendokrynnego wielkokomórkowego:** dodatnie odczyny dla neuroendokrynności [chromogranina, synaptofizyna, NCAM/CD56(+), TTF1(+)] 50%].

**Profil immunohistochemiczny raka drobnokomórkowego:** cytokeratyna (+), markery neuroendokrynności w 70–80% dodatnie, TTF1(+), CK7(-), CK20(-).

Jądra komórkowe cechuje gruboziarnista struktura chromatyny, pogrubiała błona jądrowa i obecność wyraźnych jąderek.

Należy podkreślić, że dodatnie odczyny immunohistochemiczne dla markerów neuroendokrynności nie są wystarczające do rozpoznania tego typu histologicznego, ponieważ w pewnym odsetku raków płaskonabłonkowych lub gruczolakoraków stwierdza się dodatnie reakcje na chromograninę i synaptofizynę.

## 2.6. Rak drobnokomórkowy

Materiał cytologiczny raka drobnokomórkowego płuca daje bardzo charakterystyczny obraz, pozwalający na jednoznaczne określenie typu histologicznego. Podstawą rozpoznania raka drobnokomórkowego płuca jest struktura jąder (tab. IX).

Rozmazy, szczególnie aspiraty ciekonoigłowe, są bogatokomórkowe. Zwraca uwagę znaczne, niekiedy prawie całkowite, rozproszenie komórek, ale zawsze udaje się stwierdzić w rozmazach drobne grupy komórek (ryc. 13.). Komórki nowotworowe niewielkich rozmiarów mają skąpą lub niekiedy słabo zaznaczoną cytoplazmę. W rozmazach obserwuje się często dwa rodzaje jąder komórkowych. Okrągłe lub nieznacznie owalne jądra cechuje drobnoziarnista, równomiernie rozłożona chromatyna jądrowa. Błona jądrowa jest niepogrubiała. Z reguły nie stwierdza się jąderek lub występują one w pojedynczych komórkach i są niewielkich rozmiarów. Ponadto obecne są mniejsze, całkowicie pyknotyczne jądra komórek nowotworowych bez widocznej struktury chromatyny. Ten typ jąder komórkowych występuje w większym odsetku w płwocinie lub wymazach z oskrzela. Charakterystyczną cechą jest wzajemne modelowanie się jąder komórkowych.

Tabela IX. Obraz cytologiczny raka drobnokomórkowego

Grupy komórkowe	pojedyncze, bardzo drobne, komórki z pyknotycznymi jądrami, z reguły w rozproszeniu
Komórki	okrągłe, owalne lub wrzecionowate, wzajemne modelowanie komórek
Cytoplazma	bardzo skąpa, „krucha”
Jądra	dwa typy: duże grubo- i drobnoziarniste oraz małe pyknotyczne, wzajemne modelowanie jąder komórkowych
Jąderka	zwykle nie stwierdza się, czasem bardzo drobne
Charakterystyczne cechy	<i>crash artefacts</i>

*Uwaga: w tym typie raka płuca obraz cytologiczny płwociny czy popłuczyn wykazuje wyraźne różnice w porównaniu z rozmazami wykonanymi z wymazów oskrzelowych, a szczególnie z aspiratów cienkoigłowych.*

## 2.7. Rakowiak

Komórki nowotworowe cechuje znaczne rozproszenie z obecnością drobnych skupisk, najczęściej monomorficznych komórek. Komórki są okrągłe, nieco wydłużone lub plazmocytoidalne.

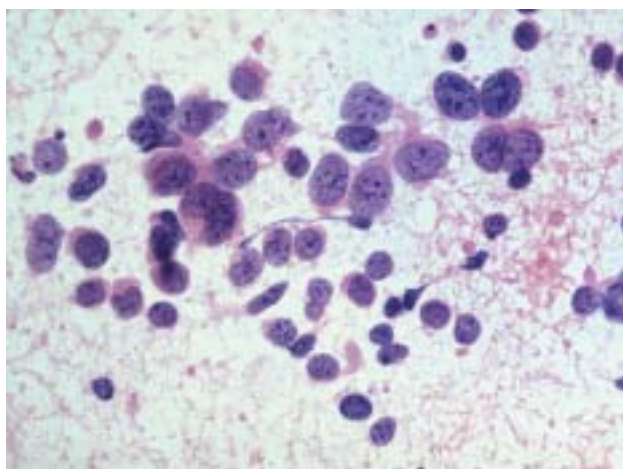
**Profil immunohistochemiczny rakowiaka:**  
chromogranina (+), synaptofizyna (+),  
NCAM/CD56(+).

Cechą charakterystyczną jest struktura chromatyny – określana w piśmiennictwie angielskim jako „*salt and pepper*” (ryc. 14., 15.). Można stwierdzić drobne jąderka. Cytoplazma najczęściej jest skąpa, drobnoziarnista. Nie stwierdza się martwicy.

Różnicowanie rakowiaka i rakowiaka atypowego na podstawie oceny preparatów cytologicznych jest prak-

**Tabela X.** Zastosowanie przeciwciał w diagnostyce różnicowej przerzutów nowotworowych do płuc

NOWOTWÓR	SPECYFICZNE PRZECIWCIAŁA
rak płuca	TTF1, CK7
rak piersi	ER/PR, CK7, GCDFP15
rak gruczołu krokowego	PSA
raki tarczycy	TTF1, tyreoglobulina, kalcytonina
rak nerki	CEA, CD10, RCC
rak przewodu pokarmowego	CK7, CK20, CDX2, CEA
czerniak złośliwy	S-100, HMB45, melan A, MAP2



**Rycina 14.** Rakowiak. Zwraca uwagę charakterystyczna struktura chromatyny jądrowej, o typie „sól i pieprz” („*salt and pepper*”)

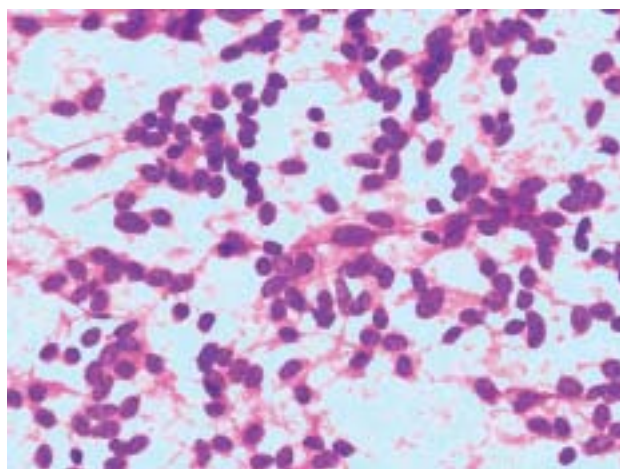
tycznie niemożliwe. Morfologia komórek (zaznaczona atypia), obecność mas martwiczych, jak również wzmożona aktywność mitotyczna (Ki67) sugerują, że możemy mieć do czynienia z rakowiakiem atypowym. Rakowiaka atypowego należy brać pod uwagę, gdy obraz mikroskopowy, cytologiczny przemawia za rakiem drobnokomórkowym, a klinicznie (radiologicznie) mamy do czynienia z dobrze odgraniczonym guzem zlokalizowanym na obwodzie płuca.

## 3. Diagnostyka różnicowa nowotworów przerzutowych do płuc na podstawie materiału cytologicznego

Płuca są częstą lokalizacją przerzutów nowotworowych. Obraz kliniczno-radiologiczny cechuje zwykle obecność mnogich, obwodowo zlokalizowanych, często dobrze odgraniczonych zmian ogniskowych. Przy uwzględnieniu historii choroby i typu uprzednio stwierdzonego nowotworu ustalenie rozpoznania jest stosunkowo proste. Zdarzają się jednak przypadki nietypowe, np. pojedyncza zmiana ogniskowa w płucu przy braku informacji o chorobie nowotworowej w wywiadzie może stanowić istotny problem diagnostyczny w ocenie mikroskopowej materiału cytologicznego – uzyskanego zwykle drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej.

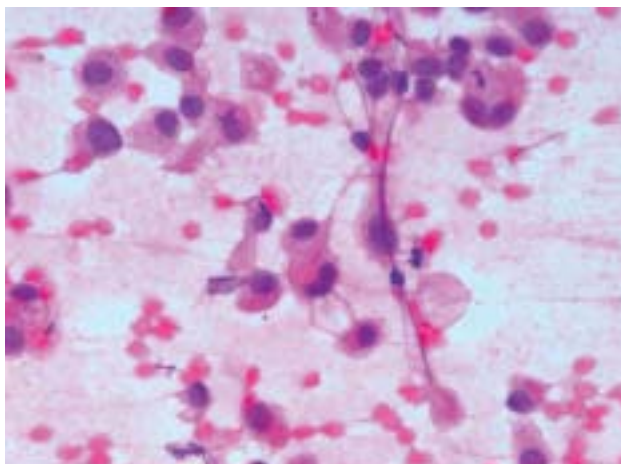
Nowotworami, w przebiegu których w praktyce klinicznej mamy do czynienia z przerzutami do płuc, są: rak piersi, jelita grubego, trzustki, żołądka oraz czerniak złośliwy. Nowotwory te mają niekiedy charakterystyczny obraz cytologiczny, a także odmienny profil immunohistochemiczny (tab. X).

W ocenie potencjalnych przerzutów nowotworowych, gdy znane jest ognisko pierwotne, podstawą postępowania diagnostycznego jest znajomość obrazu mikroskopowego ogniska pierwotnego i porównanie z obrazem cytologicznym aspiratu z płuca.

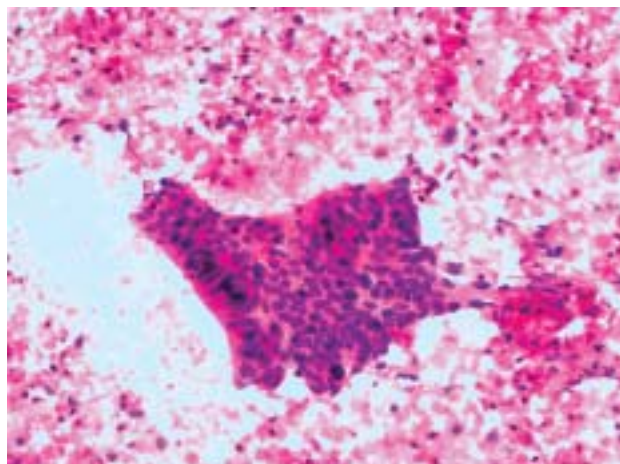


**Rycina 15.** Rakowiak. Rozmaz bogatokomórkowy. Komórki w rozproszeniu, zwraca uwagę charakterystyczny obraz struktury chromatyny jądrowej – „*salt and pepper*”. Nie stwierdza się jąder martwiczych lub pyknotycznych





Rycina 16. Przerzut raka piersi. Komórki rakowe tworzą małe skupiska. Zwraca uwagę obecność wodniczek śródcytoplazmatycznych



Rycina 17. Przerzut raka jelita grubego. W martwiczym tle z rozproszonymi komórkami nowotworowymi widać płat komórek rakowych z palisadowatym układem jąder komórkowych na obwodzie. Obraz mikroskopowy jest charakterystyczny dla raka jelita grubego

### 3.1. Rak piersi

W rozmazach stwierdza się drobne grupy komórek lub komórki nowotworowe w rozproszeniu. Komórki mają zwykle skąpą cytoplazmę i wyraźne jądra, czasem z jąderkami. Obraz mikroskopowy ma cechy pośrednie między gruczolakorakiem a rakiem płaskonabłonkowym. Prawie patognomicznym obrazem jest występowanie w rozmazach komórek, w których stwierdza się śródcytoplazmatyczne wodniczki. Czasem w środku tych wodniczek widać zagęszczenie zawartości. Ten charakterystyczny dla raka piersi obraz obserwuje się w niektórych typach tego nowotworu, np. raku zrazikowym.

Pomocny jest profil immunohistochemiczny.

**Profil immunohistochemiczny raka piersi:**  
CK7(+), GCDFP15(+), TTF1(-).

### 3.2. Rak jelita grubego

W rozmazach stwierdza się grupy komórek nowotworowych z charakterystycznym palisadowatym układem komórek na obwodzie. Komórki nowotworowe o cylindrycznym kształcie (kształt cygara) cechują wydłużone, hiperchromatyczne jądra (ryc. 17.).

**Profil immunohistochemiczny raka jelita grubego:**  
CK20(+), CK7(-), CDX2(+).

### 3.3. Rak żołądka

Obraz mikroskopowy przerzutów raka żołądka cechuje podobna jak guzów pierwotnych różnorodność. Charakterystyczny jest obraz raka typu *signet ring carcinoma*. W przerzutach raka typu jelitowego stwierdza się obrazy cytolo-

giczne wymagające różnicowania z przerzutami raka jelita grubego lub pęcherzyka żółciowego.

**Profil immunohistochemiczny raka żołądka:**  
Nie ma jednoznacznego panelu pozwalającego na pewne różnicowanie tego typu nowotworu przerzutowego.

### 3.4. Rak nerki

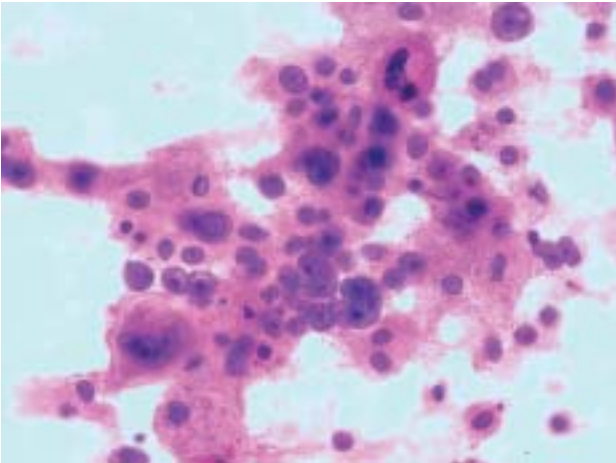
Przerzuty tego nowotworu cechuje obecność drobnych płatów komórek o obfitej, jasnej cytoplazmie i często delikatnych, ale wyraźnych granicach komórkowych. Komórki te zawierają dość duże, zwykle regularnie obrysowane jądra z wyraźnymi jąderkami. Taki obraz stwierdza się w najczęstszym raku nerki, tzw. raku jasnokomórkowym. Należy pamiętać, że w płucach może występować pierwotny rak o jasnej, obfitej cytoplazmie.

**Profil immunohistochemiczny raka nerki:**  
CEA(+), CD10(+), RCC(+).

### 3.5. Czerniak złośliwy

Rozmazy są zwykle bogatokomórkowe i cechuje je bardzo duża różnorodność morfologii komórek nowotworowych. Odzwierciedla to charakterystyczny polimorfizm tego nowotworu. Komórki występują w rozproszeniu lub drobnych skupieniach i rzadko stwierdza się wyraźne zmiany martwicze.

Komórki mogą być wieloboczne, okrągłe, wydłużone lub olbrzymie. Polimorficzne jądra komórkowe wykazują obecność jąderek, niekiedy bardzo dużych. Szczególnie charakterystyczną cechą jest obecność wewnątrzją-



**Rycina 18.** Przerzut czerniaka złośliwego. Komórki nowotworowe wykazują pleomorfizm znacznego stopnia. Widoczne są wtręty wewnątrzjądrowe i drobne ziarna melaniny

drowych inkluzji cytoplazmatycznych oraz melaniny, która w postaci drobnych, pyłkowych ziarenek występuje w cytoplazmie komórek nowotworowych (ryc. 18.).

**Profil immunohistochemiczny czerniaka:**  
S100(+), HMB45(+), melan A (+), MAP2(+).

W niektórych przypadkach nie ma jednak ani inkluzji wewnątrzjądrowych, ani melaniny, a pomocna w prawidłowym rozpoznaniu jest obecność licznych, rozproszonych komórek nowotworowych niewykazujących martwicy. W diagnostyce przerzutów czerniaka złośliwego bardzo pomocna jest znajomość obrazu mikroskopowego ogniska pierwotnego.

### Piśmiennictwo

1. Domagała-Kulawik J, Olszewski WT. Atlas cytopatologii układu oddechowego. Alfa Medica Press, Bielsko-Biała 2009.
2. Jing Zhai. Lung, Pleura and Mediastinum. In: Differential Diagnosis in Cytopathology. Cambridge University Press 2010; 509-556.
3. Siddiqui MT. Pulmonary neuroendocrine neoplasms: A review of clinicopathologic and cytologic features. Diagn Cytopathol 2010; 38: 607-617.