

antigenului specific renal în carcinomul hepatic sau, viceversa, antigenului hepatic în carcinomul renal). Pe lângă antigenii nespecifici celulele tumorale conțin și antigeni tipici de specie, organospecifici și alți antigeni.

În tumorile maligne nediferențiate se produce o *simplificare antigenică*, care, ca și apariția antigenilor embrionari, este o reflectare a cataplaziei celulei tumorale. Depistarea în tumoare a antigenilor tipici și atipici cu ajutorul metodelor imunohistochimice (inclusiv cu utilizarea anticorpilor monoclonali) asigură diagnosticul diferențial și stabilirea histogenezei tumorii.

Caracterele funcționale ale celulei tumorale, care reflectă specificitatea tisulară și organică, depind de gradul de cataplazie morfologică și biochimică (histochimică). Tumorile mai diferențiate păstrează particularitățile funcționale ale celulelor țesutului de origine. De exemplu, tumorile derivate din celulele insulelor Langerhans secretă insulină; tumorile suprarenalelor, hipofizei anterioare secretă o cantitate mare de hormoni respectivi și dau sindroame clinice caracteristice, care permit de a suspecta prezența leziunii tumorale a acestor glande endocrine. Tumorile din hepatocite secretă bilirubină și sunt adesea colorate în verde. Celulele tumorale puțin diferențiate și nediferențiate pot pierde facultatea de a exercita funcția țesutului (organului) de origine, totodată mucogeneza persistă uneori în celulele canceroase anaplaziate (de exemplu, cele ale stomacului).

Deci principalele caractere fenotipice ale celulei tumorale dintr-o neoformațiune malignă sunt: celula tumorală într-o măsură sau alta e agresivă (creștere infiltrativă), necomunicativă (pierderea contactelor intercelulare, ieșirea celulelor din complexe etc.), însă pe deplin autonomă. Ea poate atinge un grad diferit de diferențiere, funcționând cu diferite abateri de la normă, uneori minimale.

CREȘTEREA TUMORII

În funcție de gradul de diferențiere a tumorii se disting trei variante de creștere ale acesteia: expansivă, prin apozitie, infiltrativă (invazivă).

În *creșterea expansivă* tumoarea crește concentric, deplasând țesuturile vecine. Elementele parenchimotoase ale țesutului circumiacent tumorii se atrofiază, se dezvoltă colapsul stromei și tumoarea se înconjoară cu o pseudocapsulă. Creșterea expansivă a tumorii e lentă, fiind caracteristică pentru tumorile mature, benigne. Unele tumori maligne (carcinomul renal, tiroidian, fibrosarcomul ș.a.) pot crește expansiv.

Creșterea prin apozitie a tumorii se produce pe contul transformării neoplazice a celulelor normale în tumorale, fenomen observat în câmpul tumoral (vezi *Morfogenеза tumorilor*).

În *creșterea infiltrativă (invazivă)* celulele tumorale invadează țesuturile din jur și le distrug (*creșterea distructivă*). Invazia se produce, de obicei, în direcția de rezistență minimă prin spațiile intertisulare, de-a lungul fibrelor nervoase, vaselor sanguine și limfatice. Complexele de celule tumorale distrug pereții vaselor, pătrund în circulația sanguină și limfatică, infiltrează țesutul conjunctiv lax. Dacă în calea tumorii se întâlnește capsula organului, vreo membrană și alte țesuturi dense,

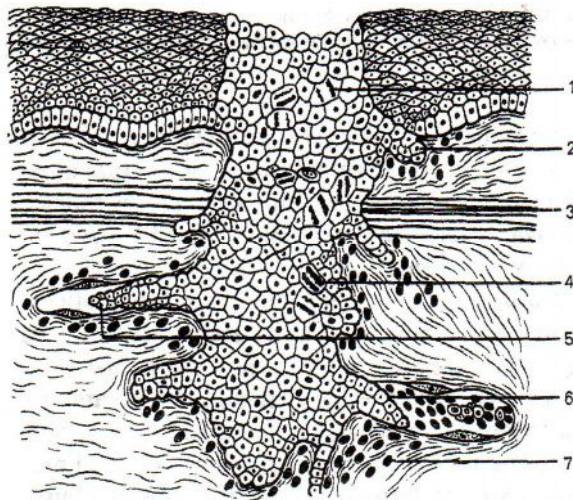


Fig. 99. Schema creșterii infiltrative (invazive) a tumorii canceroase.

1 - atipia și polimorfismul celulelor; 2 - creștere infiltrativă; 3 - invadarea țesuturilor subiacente; 4 - mitoze atipice; 5 - invadarea vaselor limfatice - metastaze limfatice; 6 - invadarea vaselor sanguine - metastaze hematogene; 7 - inflamație perifocală.

atunci celulele tumorale se răspândesc la început pe suprafața lor, apoi, invadând capsula și membranele, pătrund în adâncul organului (fig.99). Limitele tumorii la creșterea ei infiltrativă nu se pot determina cu precizie. Creșterea infiltrativă a tumorii este caracteristică pentru tumorile imature, maligne.

În raport cu *lumenul unui organ cavitărilor* creșterea tumorii poate fi endofită și exofită. *Creșterea endofită* este o creștere infiltrativă a tumorii în profunzimea peretelui organului. În acest caz pe suprafața mucoasei tumoarea (spre exemplu, a stomacului, vezicii urinare, bronhiei, intestinului) poate fi aproape imperceptibilă și doar pe secțiunea peretelui se vede că el este invadat de tumoare. *Creșterea exofită* este o creștere expansivă a tumorii în lumenul organului (de exemplu, a stomacului, vezicii urinare, bronhiei, intestinului). Tumoarea în acest caz poate ocupa o parte considerabilă din cavitatea organului, unindu-se cu peretele prin picioruș.

În funcție de numărul focarelor de apariție a tumorii distingem *creșterea unicentrică* (un focar) și *multicentrică* (focare multiple) a tumorilor.

TUMORILE BENIGNE ȘI MALIGNE

În funcție de particularitățile comportării clinicomorfologice tumorile se împart în: 1) benigne; 2) maligne; 3) tumori cu creștere distructivă locală.

Tumorile benigne, sau mature sunt alcătuite din celule diferențiate în așa măsură, încât întotdeauna se poate determina țesutul din care ele cresc (*tumori omoloage*). Pentru astfel de tumori este caracteristică atipia tisulară, creșterea expansivă și lentă. Tumoarea, de obicei, nu exercită o acțiune generală asupra organismului și, de regulă, nu dă metastaze. În legătură cu particularitățile localizării (encefal, măduva spinării) tumorile benigne uneori pot deveni periculoase. Tumorile benigne se pot **maligniza** (din lat. *malignum* - malign).

Tumorile maligne sau imature sunt constituite din celule puțin diferențiate sau nediferențiate; ele pierd asemănarea cu țesutul (organul) de origine (*tumori heteroloage*). Pentru astfel de tumori este caracteristică atipia celulară, creșterea

infiltrativă și rapidă. Se disting tumori diferențiate (înalt-, moderat și slab diferențiate) – mai puțin maligne și nediferențiate – de o malignitate mai pronunțată. Stabilirea gradului de diferențiere, deci și a gradului de malignitate a tumorii, are o mare importanță prognostică.

Tumorile maligne dau metastaze, recidivează, exercitând asupra organismului influență locală și generală.

M e t a s t a z a r e a se manifestă prin pătrunderea celulelor tumorale în vasele sanguine și limfatice, formarea embolilor tumorali, vehiculați cu torentul sanguin și limfatic de la nodulul principal, cu reținerea lor în capilarele organelor sau în ganglionii limfatici, unde se și înmulțesc. Astfel apar *metastaze*, sau *noduli tumorali secundari*, în ficat, plămâni, encefal, ganglionii limfatici și alte organe. Formarea metastazelor nu poate fi redusă doar la obturarea capilarelor cu emboli tumorali. Un rol important în dezvoltarea lor au particularitățile celulelor tumorale, manifestată prin prezența la aceeași tumoare a fenotipurilor de celule cu “metastazicitate înaltă” și a fenotipurilor de “celule nemetastazante”. Pentru “selectarea” organului pentru metastazare celulele tumorale folosesc sistemul receptor, cu ajutorul căruia percep în timpul circulației “afinitatea organospecifică” a patului vascular sanguin sau limfatic.

Metastazele pot fi hematogene, limfogene, prin implantare și mixte. Pentru unele tumori maligne (de exemplu, sarcoame) sunt caracteristice *metastazele hematogene*, pentru altele (de exemplu, cancer) – *limfogene*. *Metastazarea prin implantare* (de contact) caracterizează răspândirea celulelor tumorale pe seroasele adiacente ale nodulului tumoral.

În metastaze tumoarea are aceeași structură, ca și în nodulul de bază. Celulele metastazei pot produce aceleași secreții și increții, ca și celulele nodulului tumoral principal. Însă în metastaze celulele tumorale pot deveni mai mature, sau, viceversa, pot căpăta un grad mai înalt de cataplazie în comparație cu nodulul primar al tumorii. În astfel de cazuri e foarte greu de a stabili originea și localizarea nodulului primar al tumorii după structura histologică a metastazei. În metastaze adesea apar modificări secundare (necroză, hemoragii ș.a.). Nodulii metastatici cresc de regulă mai repede decât nodulul tumoral principal și, de aceea, adesea sunt mai mari decât acesta.

Timpul necesar pentru dezvoltarea metastazei este diferit. În unele cazuri metastazele apar foarte repede, îndată după nodulul primar, altelei – peste câțiva ani după apariția acestuia. Sunt posibile metastaze tardive sau latente, care apar peste 7-10 ani după extirparea radicală a nodulului tumoral primar. Astfel de metastaze sunt deosebit de caracteristice pentru carcinomul glandei mamare.

R e c i d i v a t u m o r i i prezintă apariția ei pe același loc după extirparea chirurgicală sau tratamentul cu raze. Tumoarea în acest caz se dezvoltă din celule tumorale izolate, rămase în regiunea câmpului tumoral. Recidivele tumorii pot apărea și din metastazele limfogene proximale, neextirpate în timpul operației.

I n f l u e n ța tumorii asupra organismului poate fi locală și generală. **I n f l u e n ța l o c a l ă** a tumorii depinde de caracterul ei: tumoarea benignă doar compresionează țesuturile circumiacente și organele învecinate, cea malignă – le distruge, duce la sechele grave. **I n f l u e n ța g e n e r a l ă** asupra organismului este deosebit de caracteristică pentru tumorile maligne. Ea se manifestă prin tulburări metabolice, dezvoltarea cașexiei (cașexie canteroasă).

Tumorile cu creștere distructivă locală ocupă aparent o poziție intermediară între cele benigne și maligne: au semne de creștere infiltrativă, dar nu metastazează.

MORFOGENEZA TUMORILOR

Morfogeneza tumorilor poate fi divizată în stadiul de modificări pretumorale și stadiul de formare și de creștere a tumorii.

Modificările pretumorale în majoritatea covârșitoare a cazurilor precedează dezvoltarea tumorii, însă e posibilă și dezvoltarea unei tumori maligne *de novo*, "pe neașteptate", fără modificări pretumorale.

Depistarea modificărilor pretumorale este foarte importantă, deoarece ea permite de a evidenția grupele de "risc sporit" în ce privește dezvoltarea tumorilor de diversă localizare, de a preîntâmpina apariția tumorii și de a efectua diagnosticul ei precoce.

Printre modificările pretumorale morfologice remarcă așa-numitele *modificări de fond*, manifestate prin distrofie, atrofie și scleroză, hiperplazie, metaplazie, displazie. Focarele de hiperplazie, metaplazie și displazie sunt considerate procese *pretumorale propriu-zise*. Cea mai mare importanță se acordă în ultimul timp *displaziei*.

Stările precanceroase se împart în precancer obligatoriu și facultativ. *Precancerul obligatoriu*, adică precancerul, care aproape totdeauna se termină cu dezvoltarea cancerului, de cele mai multe ori ține de predispoziția ereditară și anume polipoza congenitală a intestinului gros, xeroderma pigmentozum, neurofibromatoza (boala Recklinghausen), neuroblastomul retinei ș.a. *Precancer facultativ* sunt procesele hiperplazice-displazice, cât și unele disembrioplazii. Se mai distinge așa-numita *perioada latentă a cancerului*, adică perioada de existență a precancerului până la dezvoltarea cancerului. Durata acestei perioade pentru tumori de diversă localizare este diferită, având uneori o durată de până la 30-40 ani. Noțiunea de "perioadă latentă a cancerului" e acceptabilă doar pentru precancerul obligatoriu.

Formarea tumorii, sau trecerea modificărilor pretumorale în tumoare, este studiată insuficient. Pe baza datelor experimentale se poate presupune următoarea schemă de dezvoltare a tumorii: a) dereglarea procesului regenerativ; b) modificări pretumorale, caracterizate prin hiperplazie și displazie; c) malignizarea stadială a celulelor proliferante; d) apariția primordiului tumoral; e) progresia tumorii. Această schemă este analoagă schemei lui L.M.Șabad.

În ultimul timp capătă o răspândire tot mai largă teoria "câmpului tumoral", elaborată de V. Willis (1953), care dezvăluie caracterul stadial al dezvoltării tumorii. Conform acestei teorii în organ apar multiple puncte de creștere - proliferate focale, care și constituie "câmpul tumoral". Totodată transformarea tumorală (malignizarea) a proliferatelor focale are loc consecvent din centru spre periferie până la fuzionarea focarelor de malignizare într-un singur nodul tumoral; însă e posibilă și creșterea primară-multiplă. După cum se vede, teoria lui Willis preconizează în perioada de formare a tumorii creșterea ei apozițională, adică transformarea celulelor netumorale în tumorale și proliferarea acestora. După ce "câmpul tumoral este consumat" tumoarea crește "din sine însuși". Această teorie este discutabilă.

Rolul interdependenței dintre epiteliu și țesutul conjunctiv în formarea tumorii este indiscutabil și V.G. Garșin (1939) a demonstrat, că creșterea epiteliului este determinată

de starea structural-funcțională a țesutului conjunctiv subiacent. În condiții normale epitelul niciodată nu invadează țesutul conjunctiv matur, dar numai se așterne pe el. Infiltrarea țesutului subiacent de către epiteliu se observă numai în caz de dezmembrare a sistemului epiteliu-țesut conjunctiv.

HISTOGENEZA TUMORILOR

Histogeneza tumorii prevede stabilirea genezei ei tisulare.

Elucidarea histogenezei tumorii are o mare importanță practică nu numai pentru diagnosticul morfologic corect al tumorii, dar și pentru alegerea și prescrierea unui tratament argumentat. Este cunoscut că tumorile de diversă geneză tisulară manifestă o sensibilitate diferită față de terapia actinică și preparatele chimioterapice.

Histogeneza tumorii și structura histologică a tumorii nu sunt noțiuni echivalente. După structura histologică tumoarea se poate asemăna cu un țesut. Aceasta se explică prin eventualitatea unei variabilități considerabile a structurii celulei în oncogeneză, ca o reflectare a cataplaziei morfologice.

Histogeneza tumorii se stabilește cu ajutorul studierii morfologice a structurii și a comparării celulelor tumorii cu diferite etape ale dezvoltării ontogenetice a celulelor organului sau ale țesuturilor, în care s-a dezvoltat tumoarea dată. În tumorile constituite din celule diferențiate histogeneza se stabilește relativ ușor, deoarece se păstrează o asemănare vădită a celulelor tumorale cu celulele țesutului sau organului, din care s-a dezvoltat tumoarea. În tumorile din celule nediferențiate, ce și-au pierdut asemănarea cu celulele țesutului sau organului de origine, este foarte greu de stabilit histogeneza, iar uneori chiar imposibil. De aceea mai există încă tumori de histogeneză nestabilă, deși numărul acestor tumori se reduce grație utilizării metodelor noi de investigație. Datele microscopiei electronice și ale investigațiilor pe cultură de țesuturi arată că celulele organismului supuse transformării tumorale nu-și pierd caracterele specifice formate în filo- și ontogeneză.

Tumoarea apare, de obicei, în acele sectoare ale țesuturilor și organelor, unde în timpul regenerării se desfășoară cea mai intensă multiplicare a celulelor – în așa-numitele *centre proliferative de creștere*. Aici se întâlnesc celule mai puțin diferențiate (elemente cambiale – celule-stem, semistem, blaști, celule-precursori) și mai frecvent apar condiții pentru dezvoltarea displaziei celulare cu transformare ulterioară în tumoare. Astfel de centre se observă în țesutul perivascular, în zona bazală a epitelului pluristratificat pavimentos, în criptele mucoaselor. Sursă de dezvoltare a tumorii pot fi porțiunile de metaplazie a epitelului. Uneori tumoarea apare din primordii tisulare, detașate în embriogeneză, din distopii tisulare.

În funcție de proveniența din derivatele diferitelor foițe embrionare tumorile se împart în *endo-*, *ecto-* și *mezodermice*. Tumorile, constituite din derivatele a două sau trei foițe embrionare, se numesc *mixte* și se referă la grupul teratoamelor și teratoblastoamelor (din grec. *teratos* – monstru). La formarea tumorilor persistă *legea productivității specifice a țesuturilor*, adică tumoarea epitelială se dezvoltă numai din epiteliu, musculară – din mușchii netezi sau striati, nervoasă – din diferite celule ale sistemului nervos, osoasă – din țesutul osos etc.

PROGRESIA TUMORILOR

L.Foulds în a.1969, folosind datele oncologiei experimentale, a elaborat teoria progresiei tumorilor. Conform acestei teorii tumoarea este o formațiune, care progresaază continuu trecând stadii calitativ distincte, care prezintă modificări ireversibile, transmise ereditar, ale unuia sau a câtorva semne manifestate clar. Caracterele tumorale se dobândesc stadial, ca urmare a schimbării unei populații celulare cu alta, pe cale de selectare a clonurilor de celule sau a mutației celulelor tumorale. Astfel se creează condiții pentru o autonomie tot mai mare a celulelor și o adaptare maximă a lor la mediu.

Conform teoriei progresiei tumorilor durata stadiilor, unele proprietăți aparte caracteristice tumorii maligne, pot varia considerabil, pot apărea independent una de alta, și crea diferite combinații de semne (*progresia independentă a diferitelor semne ale tumorii*). Unul și același tip de tumoare nu atinge rezultatul final pe una și aceeași cale: unele tumori își capătă caracterele definitive dintr-o dată (cale directă), altele – parcurg o serie de stadii intermediare (cale indirectă) – *pe parcursul progresiei se produce selectarea căii alternative de dezvoltare*. În acest caz dezvoltarea tumorii pe calea progresiei niciodată nu poate fi considerată încheiată.

Conform teoriei progresiei tumorilor neoformațiunile benigne reprezintă una din fazele progresiei, care nu întotdeauna se realizează sub formă de tumoare malignă. De aceea tumorile benigne se împart în tumori cu risc sporit și minimal de malignizare. Independența progresiei diferitelor caractere ale tumorii permite de a explica imprevizibilitatea comportamentului tumorii, de exemplu, prezența metastazelor în tumori histologic benigne cu creștere invazivă. Deci, într-o serie de cazuri, în anumite tumori poate apărea independența relativă a unor astfel de semne ale tumorii ca atipia celulară, creșterea invazivă și capacitatea de metastazare. Însă aceasta nu este o regulă pentru majoritatea tumorilor maligne. Postulatul lui Foulds despre progresia independentă a diferitelor semne ale tumorii nu întotdeauna se confirmă. De ex., de regulă, se observă o interdependență dintre nivelul de diferențiere a tumorii maligne și comportamentul ei clinic. Pe aceasta se bazează prognozarea evoluției tumorii, reieșind din anumite semne morfologice.

REAȚIA IMUNĂ A ORGANISMULUI LA TUMOARE

Antigenii celulelor tumorale (antigeni tumorali) declanșează ambele forme de răspunsuri imune: *umoral* cu apariția anticorpilor și *celular* cu acumularea limfocitelor T-killer, sensibilizate împotriva celulelor tumorale. Anticorpii antitumorali nu numai că protejează organismul de tumoare, dar pot contribui și la progresarea ei, posedând efectul de amplificare (*enhancement* – fenomen). Limfocitele și macrofagii, în caz de contactare cu celulele tumorale, pot exercita asupra lor o influență citolitică sau citotoxică. Macrofagii și neutrofilele pot provoca și un efect citostatic, generând scăderea sintezei ADN și reducerea activității mitotice. Prin urmare, protecția imună antitumorală e analogă *imunității de transplantare*.

Drept expresie morfologică a reacției imune la antigenii tumorii servește acumularea în stroma tumorii și îndeosebi la periferia ei, a celulelor imunocompetente:

limfocitelor – T și – B, plasmocitelor, macrofagilor. Observațiile clinico-morfologice arată că în cazurile, când stroma tumorii e bogată în celule imunocompetente, se observă o dezvoltare relativ lentă a tumorii. Totodată tumorile ce nu au în stromă celule imunocompetente cresc repede și devreme dau metastaze.

În stadiile precoce de dezvoltare a tumorii, până la apariția metastazelor în ganglionii limfatici regionali tumorii, se observă semne de *stimulare antigenică*: hiperplazia foliculilor limfatici cu mărirea dimensiunilor centrelor lor germinative, hiperplazia elementelor reticulare și histiocitare pe parcursul sinusurilor (așa-numita *histiocitoză simuzală*), expresie a protecției antitumorale și a prognosticului favorabil în absența metastazelor tumorii.

Există probe despre implicarea timusului în protecția antitumorală: el înfăptuiește controlul imunologic, care asigură eliminarea celulelor tumorale. Statistic este demonstrată dependența frecvenței dezvoltării tumorilor la oameni de starea acestei glande – creșterea frecvenței tumorilor după extirparea timusului și pe măsura intensificării involuției ei de vârstă.

Răspunsul imun în tumori este **i n c o n s i s t e n t**. Printre cauzele acestei inconsistente se disting următoarele (Petrov R.V., 1982): 1) acțiunea de intensificare a creșterii tumorii din partea anticorpilor antitumorali circulanți (după tipul efectului de amplificare); 2) blocarea receptorilor "antitumorali" specifici de pe suprafața limfocitelor de către antigenii tumorali, care circulă în sânge. Nu este exclusă influența compatibilității imunologice, acțiunii imunosupresive a însăși tumorii, dezechilibrului dintre viteza răspunsului imun și creșterea tumorii, "necorespunderea" genetic determinată la anumiți antigeni tumorali, insuficienței controlului imun din partea timusului.

ETIOLOGIA TUMORILOR (GENEZA CAUZALĂ)

Diversitatea concepțiilor despre etiologia tumorilor poate fi redusă la patru teorii principale: 1) viruso-genetică, 2) fizico-chimică; 3) disontogenetică; 4) polietiolologică.

1) **T e o r i a v i r u s o - g e n e t i c ă** atribuie rolul decisiv în dezvoltarea neoplasmelor virusurilor oncogeni. Esența acestei teorii (Zilber L.A., 1968) constă în ideea integrării genomului viral cu cel al celulei normale, adică în unirea acidului nucleic viral cu aparatul genetic al celulei, care se transformă în celulă tumorală. Virusurile oncogene pot conține ADN sau ARN (oncornavirusuri). Dintre virusurile exogene în etiologia tumorilor la om are importanță virusul herpetiform Epstein-Barr (dezvoltarea limfomului Burkitt), virusul herpetic (cancerul colului uterin), virusul hepatiei B (cancerul hepatic) ș.a. Actualmente au fost descoperiți și virusuri endogene, care se referă la oncornavirusuri. În condiții obișnuite aceste virusuri constituie o parte integrantă a genomului celular, însă la anumite influențe provoacă tumori la om. Conform teoriei viruso-genetice, procesul de cancerogeneză se divizează în două faze, în care rolul virusului e diferit. Prima fază include afectarea de către virusuri a genomului celulelor și transformarea celulelor în tumorale. Virusurile ADN-genomice și retrovirusurile ARN-genomice blastomogene, asemenea agenților patogeni ai infecțiilor virale, sunt niște paraziti ciclici intracelulari. Pentru multiplicare ei trebuie să pătrundă din exterior în celulă și să-și integreze genomul în genomul acesteia. La pătrunderea în celulă virusurile blastomogene își încorporează genomul în acea parte a

genomului celular, unde se află oncogena (protooncogena), care reprezintă o succesiune normală a nucleotidelor ADN-lui celular (protooncogenele intră în componența genomului fiecărei celule normale, participând la reglarea diviziunii și diferențierii ei). Virusurile-fiice, care conțin deja oncogena, nimeresc ulterior în celulele-țintă. Oncogena, încorporată în genomul viral, se activează și transformă celula în tumorală. A doua fază se caracterizează prin multiplicarea celulelor tumorale formate, virusul ne jucând vre-un rol esențial în acest proces.

2. Teoria fizico-chimică reduce cauza apariției tumorii la acțiunea diferitor factori fizici și substanțe chimice. Demult s-a observat, că sub influența unor excitanți apare cancerul. Pornind de la aceste observații R. Virchow încă în a. 1885 a elaborat "teoria excitației" pentru a explica cauza apariției cancerului. Teoria fizico-chimică este în fond o dezvoltare de mai departe a teoriei lui Virchow cu un șir de completări și modificări. Actualmente este cunoscut un mare grup de tumori, care se referă la așa-numitul *cancer profesional*. Astfel este carcinomul pulmonar – consecință a acumulării în plămâni a prafului care conține substanțe cancerigene (la minele de cobalt), carcinomul pielii de pe mâini la radiologi, la angajații întreprinderilor producătoare de parafină, carcinomul vezicii urinare la cei ce lucrează cu coloranți de anilină. E stabilă influența incontestabilă a fumatului asupra incidenței carcinomului pulmonar. Există probe indiscutabile despre rolul izotopilor radioactivi în apariția tumorilor.

Prin urmare, dezvoltarea tumorii poate fi cauzată de acțiunea *substanțelor cancerigene* (cancerigeni). Atrag atenția îndeosebi cancerigenii chimici, printre care cele mai active sunt considerate hidrocarburile aromatice policiclice, aminele și amidele aromatice, nitroderivații, oflatoxinele și alte produse ale activității vitale a plantelor și ciupercilor. Cancerigenii chimici pot fi și de origine endogenă (Șabad L.M., 1969). Printre cancerigenii chimici *endogeni* se evidențiază metaboliții triptofanului și tirozinei. S-a dovedit, că cancerigenii chimici acționează asupra aparatului genetic al celulei, inițiind o serie de modificări calitative în genomul celulei-țintă (mutații punctiforme, translocatii etc.), care duc la transformarea protooncogenelor celulare în oncogene active. Ultimele prin intermediul produselor lor – oncoproteinelor transformă celula în tumorală.

O varietate a cancerogenezei chimice este *cancerogeneza dishormonală*. S-a dovedit că apariția și creșterea tumorilor sunt stimulate de modificările echilibrului hormonal. Dezechilibrul tropinelor este considerat un mecanism declanșator al cancerogenezei. Sunt antrenati în acest proces și estrogenii, care exercită o acțiune directă asupra organelor-țintă și efectuează reglarea hormonală a proceselor proliferative din organism.

3. Teoria disontogenetică (*disontogenesis* – dezvoltare vicioasă) este elaborată de Iu. Cohnheim (1839 – 1884). Conform acestei teorii tumorile apar din dislocări celulo-tisulare embrionare și țesuturi vicios dezvoltate sub acțiunea unor factori declanșatori. Această teorie explică apariția doar a unui număr neînsemnat de tumori.

4. Teoria poli etiologică subliniază importanța diferitor factori (chimici, fizici, virali, parazitari, dishormonali ș.a.) în apariția tumorilor; complexul acestor factori poate duce la apariția clonurilor de celule tumorale. Teoria poli etiologică pare să întregască toate teoriile enumerate ale genezei tumorilor.

Mecanismul transformării celulei normale în una tumorală nu este cunoscut; și anume descifrarea lui va soluționa problema dezvoltării tumorii. Probabil, că celula tumorală apare în urma mutației, adică a transformării inopinate a genomului, dar modificarea genomului celulei în procesul malignizării se poate întâmpla și stadial (transformarea tumorală).

CLASIFICAREA ȘI MORFOLOGIA TUMORILOR

Clasificarea tumorilor este elaborată după principiul histogenetic ținându-se cont de structura lor morfologică, localizare, particularitățile structurale în anumite organe (specificitatea de organ), benignitate sau malignitate. Această clasificare este propusă ca internațională de către Comitetul pentru nomenclatura tumorilor al Asociației internaționale anticancer. Conform acestei clasificări se disting 7 grupuri de tumori, numărul lor total depășind 200 de denumiri.

I. Tumori epiteliale fără localizare specifică (organonespecifice).

II. Tumorile glandelor exo- și endocrine, precum și ale învelișurilor epiteliale (organospecifice).

III. Tumori mezenchimale.

IV. Tumorile țesutului melanopoietic.

V. Tumorile sistemului nervos și ale meningelor.

VI. Tumorile țesutului hematopoietic și limfoid.

VII. Teratoamele.

De remarcat, că divizarea tumorilor epiteliale, conform clasificării, în organonespecifice și organospecifice actualmente nu este justificată, deoarece pentru majoritatea tumorilor epiteliale au fost găsiți markeri organospecifici, ceea ce prezintă o importanță colosală pentru diagnosticul morfologic al tumorilor.

În continuare sunt descrise cele mai tipice tumori din fiecare grup.

TUMORILE EPITELIALE FĂRĂ LOCALIZARE SPECIFICĂ

Tumorile de acest tip se dezvoltă din epitelii pavimentos sau glandular, care nu îndeplinește vre-o funcție specifică: epidermul, epiteliul cavității bucale, esofagului, endometrului, căilor urinare etc.

Tumorile din acest grup se subdivizează în benigne și maligne. Varietățile lor sunt prezentate în tabelul 6 (p.208).

Tumorile benigne

Tumori epiteliale benigne sunt papilomul și adenomul.

Papilomul (din lat. *papilla* – papilă) este o tumoare din epitelii pavimentos sau de tip tranzițional (fig.100, p.208). Are formă sferică, e dens sau moale, cu aspect papilar (se aseamănă cu conopida sau fructul de zmeură), dimensiunile variază de la un grăunte de mei până la un bob mare de mazăre; se localizează pe suprafața pielii sau mucoasei pe o bază largă sau îngustă. Tumoarea este constituită din celulele epitelului de înveliș proliferant, ce conține un număr mărit de straturi. În papilomul cutanat se poate observa keratinizarea de diversă intensitate. Stroma e bine pronunțată și crește

Tabelul 6. Tumorile epiteliale fără localizare specifică

Sursa tumorii	Tumori benigne	Tumori maligne
Epiteliu pavimentos și de tranziție	Papilomul	Carcinomul in situ. Adenocarcinomul; Carcinomul pavimentos cornificat, necornificat
Epiteliul prismatic și glandular	Adenomul: acinos, tubular, trabecular, papilifer, fibroadenomul, polipul adenomatos	Carcinomul in situ. Adenocarcinomul; Carcinomul mucipar (coloidal)
Celulele-stem și celulele-precursorale ale epitelului		Carcinomul: solid, cu celule mici, schiros, medular

împreună cu epitelul. În papilom persistă polaritatea amplasamentului celular, complexitatea, membrana bazală. Atipia tisulară constă în dezvoltarea neuniformă a epitelului și stromei, și formarea excesivă a vaselor sanguine mici.

Papilomul se întâlnește pe piele, precum și pe mucoasele tapetate cu epitelul de tranziție sau cu epitelul pavimentos necornificat (mucoasa cavității bucale, coardele vocale, bazinele renale, uretrele, vezica urinară).

La traumatizare papilomul se distruge ușor și se inflamează, în vezica urinară poate induce hemoragii. După extirpare recidivează rar, uneori (în caz de excitare permanentă) se malignizează.

Adenomul (din grec. *aden* – glandă, *oma* – tumoare) este tumoarea organelor glandulare și a mucoaselor tapetate cu epitelul prismatic. Are aspect de nodul bine delimitat, de consistență moale, pe secțiune țesutul e alb-roz, uneori în tumoare se remarcă chisturi. Dimensiunile sunt diverse – de la câțiva milimetri până la zeci de centimetri.



Fig. 100. Papilom.

Adenoamele mucoaselor proemină pe suprafața lor sub formă de polipi, numiți *adenomatoși (glandulari)*.

Adenomul are structură organoidă, fiind alcătuit din celule de epiteliu prismatic sau cubic, care creează formațiuni glandulare, uneori cu excrescențe papilifere. Raportul dintre structurile glandulare și stroma tumorii poate fi divers: dacă ultima prevalează asupra parenchimului glandular avem un *fibroadenom*. Epiteliul își păstrează complexitatea și polaritatea, adenomul dispunând de membrană proprie. Celulele adenomului sunt identice cu celulele țesutului de origine în aspect morfologic și funcțional. În funcție de particularitățile structurii, se mai distinge adenomul acinos, care se dezvoltă din parenchimul alveolar al glandelor (*adenom alveolar*); *tubular* (fig.101), care crește din ducturile structurilor glandulare; *trabecular*, care are o structură trabeculară, și *papilifer* (fig.102), reprezentat de proliferări papilifere în formațiunile chistice (*chistadenom*). Adenomul se poate transforma în carcinom.

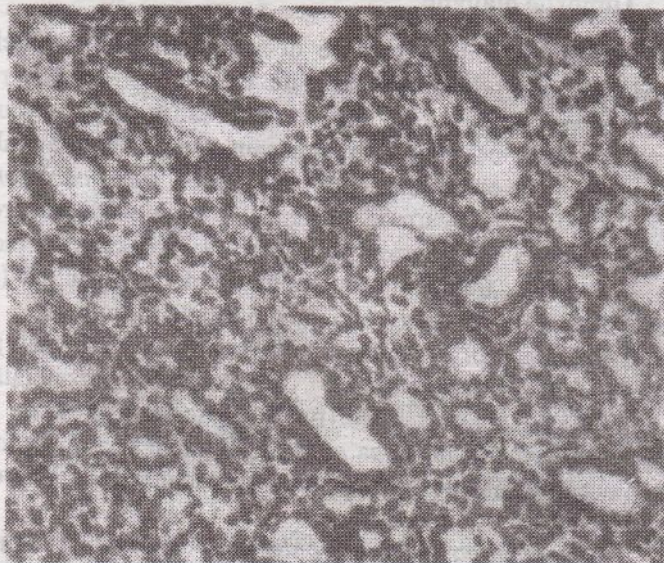


Fig. 101. Adenom tubular.

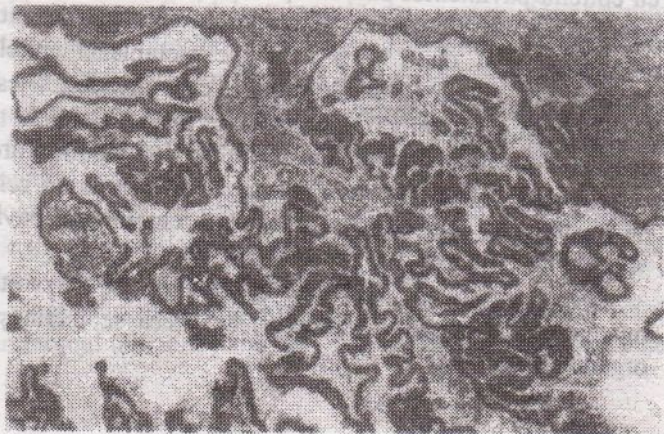
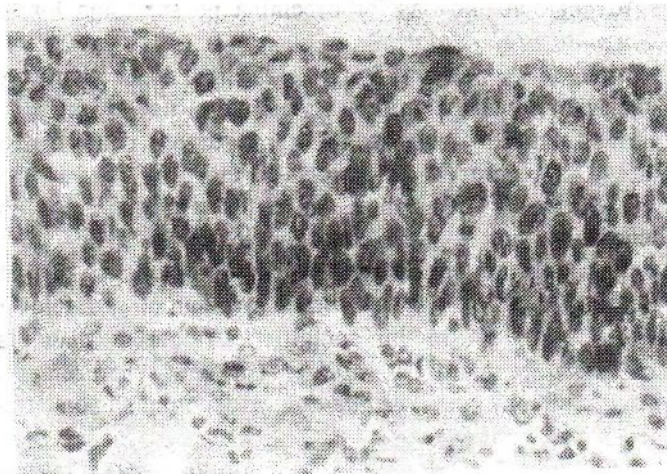


Fig. 102. Adenom papilifer.

Fig. 103. Carcinom *in situ*.



Tumorile maligne

Tumorile maligne, care se dezvoltă din celule epiteliale puțin diferențiate sau nediferențiate, poartă denumirea de **cancer** sau **carcinom**. Tumoarea are de regulă aspect de nodul de consistență moale sau dură, limite neclare, uneori contopindu-se cu țesutul circumiacent. De pe suprafața albicioasă a secțiunii tumorii prin raclare se obține un lichid opalescent – *sucul carcinomatos*. Cancerul mucoaselor și al pielii se exulcereză devreme. Se disting următoarele forme de **cancer**: carcinomul *in situ* (“*cancer preinvaziv*”); pavimentos (epidermoid) cornificat și necornificat; adenocarcinomul (carcinom glandular); mucipar (coloidal); solid (trabecular); cu celule mici; schiros (schir); medular (adenogen).

Carcinomul in situ (carcinom intraepitelial, preinvaziv) este o formă de cancer fără creștere invazivă (infiltrativă), dar cu atipie pronunțată și proliferare a celulelor epiteliale cu mitoze atipice (fig.103). Această formă de cancer trebuie delimitată de displazia gravă. Tumoarea crește în limitele stratului epitelial, fără a trece în țesutul subiacent. Însă cancerul neinvaziv este doar o etapă de creștere a tumorii, cu timpul el devine infiltrativ (invaziv).

Carcinomul pavimentos (epidermoid) se dezvoltă în piele și în mucoasele acoperite cu epiteliu pavimentos sau de tip tranzițional (cavitatea bucală, esofagul, colul uterin, vaginul ș.a.). În mucoasele acoperite cu epiteliu prismatic carcinomul pavimentos se dezvoltă numai după ce a avut loc metaplazia epiteliului. Tumoarea constă din cordoane de celule epiteliale atipice, care invadează țesutul subiacent, îl distruge și formează în el aglomerări cu aspect de insule. Celulele tumorale pot păstra facultatea de a se cornifica, formând în acest caz formațiuni, care amintesc niște perle (*perle canceroase*). La un grad mai scăzut de diferențiere a celulelor cornificarea cancerului nu se produce. Din aceste considerente carcinomul pavimentos poate fi *cornificat și necornificat* (fig.104,105, p.211).

Adenocarcinomul (cancerul glandular) se dezvoltă din epiteliul prismatic al mucoaselor și epiteliul glandelor, de aceea se întâlnește atât în mucoase, cât și în organele glandulare.

Fig. 104. Carcinom pavimentos cornificat.

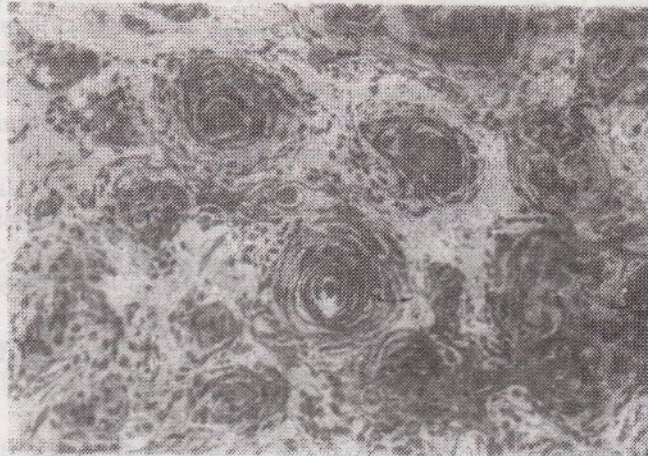


Fig. 105. Carcinom pavimentos necornificat.



Această tumoare adenogenă are structură asemănătoare cu adenomul, însă spre deosebire de adenom în adenocarcinom se observă atipia celulelor epiteliale: au formă diferită, nucleee glandulare hiperchrome. Celulele tumorale dau naștere formațiunilor glandulare de formă și dimensiune diferite, care infiltrează țesutul circumiacent, distrugându-l, însă în acest caz ele își pierd membrana bazală. Adenocarcinomul are următoarele variante: *acinos* – cu predominarea structurilor acinoase în tumoare; *tubular* – cu predominarea formațiunilor tubulare; *papilifer*, reprezentat de proliferări papilare atipice. Adenocarcinomul poate avea diferit grad de diferențiere.

Carcinomul mucipar (coloidal) este un carcinom adenogen, ale cărui celule au semne de atipie morfologică și funcțională (mucogeneză denaturată). Celulele cancerogene produc o cantitate colosală de mucus, necrozându-se.

Tumoarea are aspect de masă mucoasă sau coloidală, în care se depistează celule atipice (fig. 106, p.212). Carcinomul mucipar (coloidal) este una din formele de cancer nediferențiat.



Fig. 106. Carcinom mucipar (coloidal).

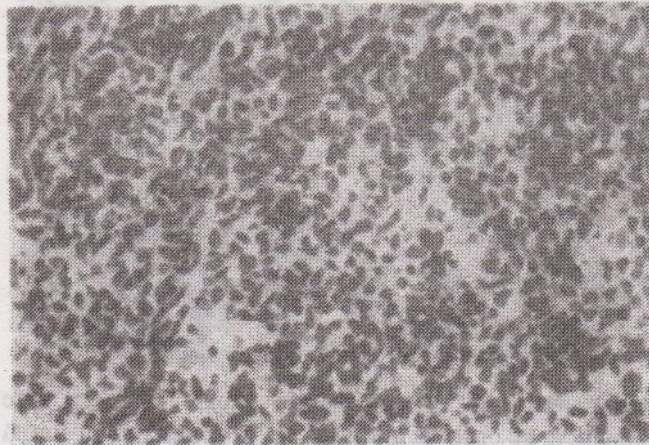


Fig. 107. Carcinom cu celule mici.

Carcinomul solid (din lat. *solidus* – unitar, dens) este o formă de cancer nediferențiat cu atipie pronunțată. Celulele canceroase sunt dispuse sub formă de trabecule (*carcinom trabecular*), delimitate prin straturi intermediare de țesut conjunctiv. În celulele tumorii sunt foarte frecvente mitozele. Carcinomul solid crește repede și devreme dă metastaze.

Carcinomul cu celule mici este o formă de cancer nediferențiat, constituit din celule monomorfe asemănătoare limfocitelor, care nu formează careva structuri; stroma e foarte săracă (fig.107). Tumoarea conține multe mitoze, deseori se remarcă modificări necrotice, crește repede, metastazele apar devreme. Se întâlnesc și carcinoame inclasificabile a căror histogeneză nu poate fi stabilită.

Carcinomul schiros sau schirul (din grec. *scirros* – dens) este o formă de cancer nediferențiat, reprezentat de celule hiperchrome cu o atipie exagerată, amplasate priete

straturi și cordoane de țesut conjunctiv macrofibrilar. Trăsătura caracteristică a acestei forme de cancer este predominarea evidentă a stromei asupra parenchimului. Tumoarea se distinge printr-o malignitate sporită și metastazare timpurie.

Carcinomul medular (adenogen) este o formă de cancer nediferențiat, caracterizat prin predominarea parenchimului asupra stromei, care e foarte săracă. Tumoarea e moale, de culoare alb-roză, amintind țesutul cerebral (*carcinom encefaloid*), și constă din straturi de celule epiteliale atipice. Crește rapid și devreme se supune necrozei; dă metastaze timpurii și multiple.

Se mai întâlnesc și forme *m i x t e* de cancer, care constau din primordiile a două tipuri de epitelii (pavimentos și cilindric), numite *carcinoame dimorfe*.

TUMORILE GLANDELOR EXO-ȘI ENDOCRINE, PRECUM ȘI ALE ÎNVELIȘURILOR EPITELIALE

Aceste tumori se dezvoltă din celulele unui organ anumit și păstrează trăsăturile morfologice, iar uneori și funcționale, proprii organului dat. Se întâlnesc în glandele exocrine, endocrine, învelișurile epiteliale.

Tumorele glandelor exocrine și ale învelișurilor epiteliale

Varietățile acestor tumori sunt reprezentate în tabelul 7.

T a b e l u l 7. Tumorele glandelor exocrine și ale învelișurilor epiteliale

Sursa tumorii	Tumorele benigne	Tumorele maligne
FICATUL Hepatocitele	Adenom (hepatomul)	Carcinom hepatocelular
RINICHII Epiteliul tubular Țesutul metanefrogen	Adenom	Carcinom nefrocitocelular Nefroblastom
GLANDA MAMARĂ Epiteliul alveolelor și al canalelor excretoare Epidermul mamelonului și areolei, epiteliul ducturilor	Fibroadenom (pericanalicular, intracanalicular)	Carcinom lobular in situ, carcinom ductal in situ Boala Paget (cancer)
UTERUL Membrana corionului	Mola hidatiformă	Mola hidatiformă disecantă (malignă): corioepiteliom (coriocarcinom)
PIELEA Epiteliul ducturilor glandelor sudoripare Epiteliul porțiunilor secretoare ale glandelor sudoripare Epiteliul foliculilor piloși Epiteliul diferitelor sectoare ale apevelor cutanate	Siringadenom Hidradenom Trichoepiteliom	Cancer Cancer Carcinom bazocelular

FICATUL

Adenomul hepatocelular (hepatoadenomul) este o tumoare benignă alcătuită din hepatocite, care formează trabecule. Se întâlnește sub formă de noduli solitari sau multipli.

Carcinomul hepatocelular poate reprezenta un nodul mare, care ocupă în întregime un lob hepatic (forma masivă) sau câțiva noduli izolați (forma nodulară) sau noduli mici diseminați în țesutul hepatic (forma difuză). Tumoarea e constituită din hepatocite atipice, care formează structuri tubulare, acine sau trabecule (carcinom tubular, acinos, trabecular, solid). Stroma e săracă, conține vase sanguine cu pereți subțiri.

RINICHII

Tumori benigne sunt adenoamele, maligne - variantele de carcinom nefrocelular.

Printre adenoamele rinichilor se disting variantele cu celule întunecate (bazofilă), cu celule clare (hiper nefroidă) și acidofilă.

Adenomul cu celule întunecate (bazofil) poate avea structura adenomului tubular, solid sau chistopapilomului. Uneori el atinge dimensiunile rinichiului. *Adenomul cu celule clare (hiper nefroid)* de obicei nu atinge dimensiuni mari, e circumscris de o capsulă, pe secțiune e de culoare galbenă, uneori cu hemoragii; este constituit din celule mari, polimorfe și clare, bogate în lipide. *Adenomul acidofil* este o tumoare rară, de dimensiuni mari cu structură tubulară, solidă sau papiliferă. Celulele tumorii sunt poligonale, clare, cu granulație acidofilă.

Carcinomul nefrocelular (hiper nefroid) are câteva variante: cu celule clare (hiper nefroidă), cu celule granulare; glandulară (adenocarcinom renal); pseudosarcomatoasă (fuso - și polimorfocelulară); carcinom mixt-celular. Fiecare din variantele cancerului renal (cu excepția celei pseudosarcomatoase) poate avea diverse grade de diferențiere. Cele mai caracteristice sunt varianta cu celule clare și cea glandulară.

Carcinomul cu celule clare (hiper nefroid) este cea mai întâlnită tumoare malignă renală. Prezintă un nodul de țesut moale și pestriț, constituit din celule clare poligonale și polimorfe, bogate în lipide și multiple mitoze. Celulele canceroase formează alveole și lobuli, structuri glandulare și papilifere, separate printr-o stromă săracă cu vase sinusoidale; sunt tipice necrozele și hemoragiile. Se observă invadarea bazinetului de către tumoare și înaintarea ei prin vene ("trombi tumorali"). Apar metastaze hematogene precoce în plămâni, oase, ficat, rinichiul contralateral.

Adenocarcinomul renal are aspect de nodul moale pestriț. Tumoarea constă din structuri tubulare și papilifere; celulele ei sunt atipice, cu nuclee hiperchrome. Cancerul infiltrază țesutul renal și dă metastaze hematogene.

Nefroblastomul (nefromul embrionar, cancerul renal embrionar, tumoarea Wilms) este o tumoare malignă, întâlnită mai frecvent la copii (vezi *Boli de copii*).

GLANDA MAMARĂ

Tumorile glandei mamare se disting printr-o mare diversitate și se dezvoltă adesea pe fondul displaziei dishormonale benigne. Tumoare benignă a glandei mamare este

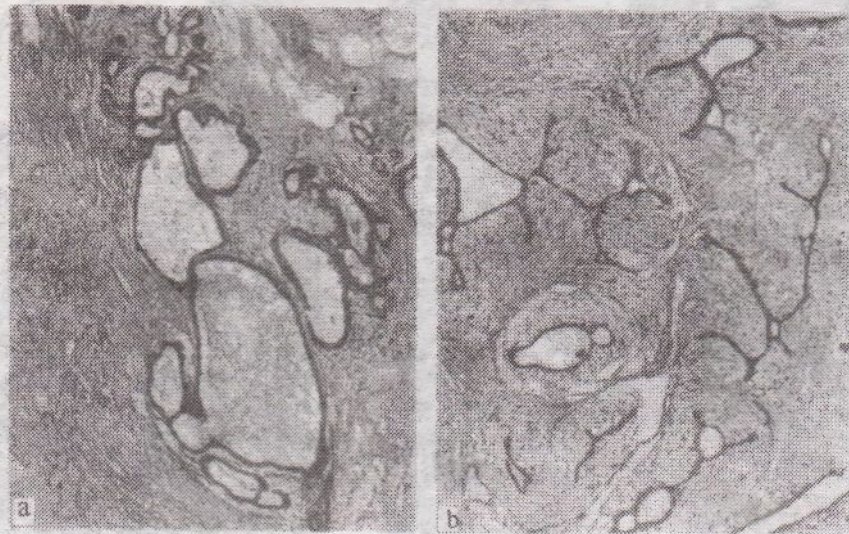


Fig. 108. Fibroadenomul glandei mamare.

a - pericanalicular; b - intracanalicular.

f i b r o a d e n o m u l, care prezintă un nodul incapsulat de consistență densă, caracterizat prin proliferarea alveolelor și a ducturilor intralobulare. Țesutul conjunctiv poate prolifera concentric în jurul ducturilor intralobulare (*fibroadenom pericanalicular* - fig.108) sau invadea lumenul lor (*fibroadenomul intracanalicular* - vezi fig. 108). Rareori se întâlnește *tumoarea foliacee (phyllodes)*.

Varietăți ale carcinomului mamar sunt carcinomul lobular și intraductal neinfiltrant, boala Paget.

Carcinomul lobular neinfiltrant (carcinom lobular in situ, "cancer pe loc") apare multicentric și prezintă două variante: *solidă și glandulară* (fig.109). Se dezvoltă în lobulul intact sau pe fond de displazie dishormonală benignă. E posibilă trecerea în forma invazivă de cancer.

Carcinomul intraductal neinfiltrant (carcinom ductal in situ, "cancer pe loc") poate fi papilar, acneiform (comedocarcinom) și cribriform. *Carcinomul papilar* crește, umplând lumenul ducturilor lărgite, însă nu depășește limitele lor. *Comedocarcinomul* apare multicentric, dar de obicei se limitează la un segment al glandei. Proliferările intraductale ale epitelului anaplazic (fig.110) se supun necrozei. Aceste mase tumorale necrotizate, uneori calcificate, pot fi extrase din canale la incizia lor sub formă de dopuri ablicioase fărâmiçoase (de unde și denumirea tumorii de comedocarcinom). Cancerul intraductal trece în forma invazivă. *Carcinomul cribriform* histologic are aspect de grilaj din cauza formării unor lumișuri pe locul celulelor necrozate.

Boala Paget a glandei mamare se caracterizează prin trei semne: 1) leziunea eczematoasă a mamelonului și areolei; 2) prezența celulelor mari, clare în epidermul mamelonului și areolei; 3) leziunea canceroasă a canalului glandei mamare. În epidermul îngroșat și lax se depistează niște celule tumorale clare caracteristice, numite **celule Paget**. Ele sunt lipsite de punți intercelulare și sunt dispuse în sectoarele



Fig. 109. Carcinom lobular al glandei mamare.

Fig. 110. Carcinom ductal al glandei mamare.

mijlocii ale stratului germinativ al epidermului, dar pot ajunge și în stratul cornos. Celulele Paget niciodată nu pătrund în derm. Cancerul se dezvoltă atât din epiteliul ducturilor mari, cât și a celor mici și are structura schirului, comedocarcinomului sau al carcinomului cribriform.

Se vehiculează ideea (D.I. Golovin, 1981), că boala Paget se dezvoltă nu dintr-un focar mic de celule, ci multicentric, într-un câmp tumoral mare, alcătuit din trei sectoare: epidermul mamelonului și areolei, orificiile canalelor mari și ale ducturilor subiacenți ai glandei mamare. Progresia tumorii se manifestă prin creșterea apozițională și antrenarea consecventă în proces a noilor structuri epiteliale. Conform acestei opinii, celulele Paget reprezintă niște elemente epiteliale modificate și malignizate ale stratului germinativ.

UTERUL

Tumori epiteliale ale uterului sunt mola hidatiformă disecantă (malignă) și corioepiteliomul (coriocarcinomul).

Mola hidatiformă disecantă (malignă) se caracterizează prin invadarea cu vilozități coriale a venelor uterului și bazinului mic. În uter și în alte organe (vagin, plămâni) apar focare secundare de creștere a tumorii. Vilozitățile coriale au dimensiuni nu prea mari, în trofoblastul proliferant predomină celule sincițiale. Mola hidatiformă disecantă în 50% de cazuri se transformă în corioepiteliom.

Corioepiteliomul (coriocarcinomul) este o tumoare malignă a trofoblastului, care se dezvoltă din rămășițele placentei după avort, sarcină tubară, nașteri și deosebit de frecvent în mola hidatiformă disecantă. Tumoarea are aspect de nodul spongios pestră,

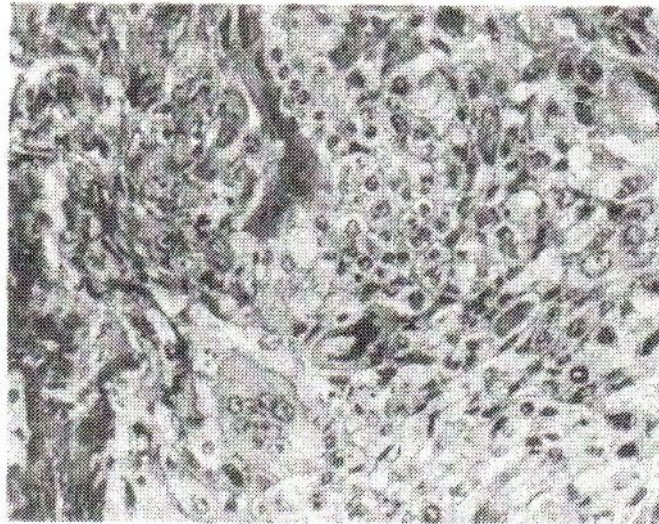


Fig. 111. Corioepiteliom.

în miometru. Pe vremuri această tumoare se numea deciduom, deoarece se presupunea, că ea se dezvoltă din țesutul decidual al uterului gravid. În a.1886 doi morfopatologi moscovitul M.N.Nikiforov și elvețianul Marchand au stabilit, că tumoarea se dezvoltă din epiteliu vilozităților coriale, adică ale fătului, și nu ale mamei. Tumoarea a fost numită corioepiteliom. Ea este constituită din elementele cito- și sincitiotrofoblastului (fig.111): celule epiteliale clare Langhans, printre care se află numeroase celule sincițiale întunecate, gigante, polimorfe și în curs de diviziune. Stroma în tumoare lipsește, vasele au aspect de cavități, tapetate cu celule tumorale, din care cauză sunt frecvente hemoragiile. Celulele tumorii pătrund ușor în sânge și dau metastaze hematogene, în primul rând în plămâni. Corioepiteliomul este hormonal-activ: dezvoltarea lui este însoțită de secreția gonadotropinei, depistată în urină. În cazuri foarte rare corioepiteliomul poate fi de origine teratogenă, ceea ce explică dezvoltarea lui la femei în ovar, iar la bărbați în testicul, mediastin, peretele vezicii urinare. Astfel de corioepitelioame se numesc ectopice.

PIELEA

Tumorile pielii sunt foarte numeroase și apar atât din epiderm, cât și din anexele cutanate: glandele sudoripare și sebacee, glandele foliculilor piloși. Aceste tumori se împart în benigne, tumori cu creștere distructivă locală și maligne. Cele mai importante sunt siringadenomul, hidradenomul, trichoepiteliomul și carcinomul bazocelular (bazaliomul).

Siringadenomul este o tumoare benignă din epiteliul ducturilor glandelor sudoripare. Se disting formele *papilară și tubulară*. Pentru prima e caracteristică formarea papilelor, acoperite cu epiteliu bistratificat, pentru cea de a doua – a tubilor cu amplasament neordonat, tapetați de asemenea cu epiteliu bistratificat. *Hidradenomul* este o tumoare benignă din epiteliu secretor al glandelor sudoripare cu proliferări papilare ale epiteliului. *Trichoepiteliomul* este o tumoare benignă din

foliculi piloși sau din elementele lor embrionare. Se caracterizează prin prezența foliculilor piloși vicioși și a chisturilor din epiteliu pavimentos, umplute cu cheratină.

Carcinomul bazocelular (bazaliomul) este o tumoare cu creștere distructivă locală: recidivează, dar nu dă metastaze; se localizează mai frecvent pe gât și față; are aspect de placă sau de ulcerăție profundă (*ulcus rodens*), deseori poate fi multiplă. Este alcătuită din celule mici rotunde, ovale sau fusiforme cu un cerculeț îngust de citoplasmă bazofilă (celule întunecate), care amintesc celulele bazale ale epidermului, dar lipsite de punți intercelulare. Celulele sunt amplasate în cordoane sau cuiburi, în care pot apărea formațiuni, asemănătoare anexelor pielii. Bazaliomul este cea mai întâlnită tumoare a pielii.

Dintre tumorile maligne, care se dezvoltă din fanerele cutanate, menționăm *carcinomul glandelor sudoripare, carcinomul glandelor sebacee și carcinomul foliculilor piloși*. Aceste tumori se întâlnesc rar.

TUMORILE GLANDELOR ENDOCRINE

Varietățile acestor tumori sunt reprezentate în tabelul 8.

Tabelul 8. Tumorile glandelor endocrine

Sursa tumorii	Tumori benigne	Tumori maligne
	O V A R E	
Epiteliu trompouterin	Chistadenomul seros, Chistadenomul mucinos	Chistadenocarcinomul seros, Chistocarcinomul pseudomucos
Stroma cordonului sexual	Tecomul Tumoarea granuloasei	Tecom malign Tumoare malignă a granuloasei Disgerminom
Celule ale primordiului glandei sexuale masculine		
	T E S T I C U L E	
Celule sexuale Glanducite (celulele Leydig)	Tumoarea cu celule Leydig	Seminom
Sustentocite (celulele Sertoli)	Tumoarea cu celule Sertoli	
	G L A N D A T I R O I D Ă	
Celule A și B	Adenomul folicular	Carcinom folicular, Carcinom papilar, Carcinom nediferențiat
Celule C	Adenomul solid	Carcinom solid cu amiloidoza stromei (carcinomul medular)
	G L A N D E L E P A R A T I R O I D E	
Celule principale	Adenom	Cancer

		<i>continuare</i>	
	SUPRARENALE	Tumori benigne	Tumori maligne
Sursa tumorii			
Celulele stratului cortical		Adenoamele adrenocorticale	Carcinom adrenocortical
Celulele stratului medular		Feocromocitomul	Feocromocitom malign (feocromoblastom)
	TIMUSUL		
	Timomul (cortico celular, medulo celular, mixt-celular, granulomatos)		
Celulele epiteliale			
	HIPOFIZA		
	Adenomul: cromofob, eozinofil, bazofil.	Cancer	
	EPIFIZA		
	Pinealom		
	PANCREASUL		
Celulele-β		Insulomul-β	Insulom malign
Celulele-α		Insulomul-α	
Celulele-V		Insulomul-δ	
	TRACTUL GASTROINTESTINAL		
Celulele enterocromafine		Carcinoid	Carcinoid malign

OVARELE

Tumörile ovarelor sunt diverse și în dependență de geneza lor se împart în epiteliale, tumori ale stromei cordonului sexual și tumori germinale; pot fi benigne și maligne.

Chistadenomul seros este o tumoare benignă a ovarului, mai frecvent unilaterală, sub formă de chist, uneori de dimensiuni mari, cu suprafața netedă. Pe secțiune are un aspect albicios, conține unul sau câteva chisturi, umplute cu lichid seros. Chisturile sunt tapetate cu epiteliu eterogen (uneori el amintește epiteliul tubar sau cervical), se întâlnesc proliferări papilare ale acestuia; în astfel de cazuri se vorbește despre chistadenomul papilar.

Chistadenomul mucinos (chistomul pseudomucinos) este o tumoare epitelială benignă, uniloculară sau multiloculară, de obicei unilaterală, ce poate atinge dimensiuni și masă foarte mare (până la 30 kg). Chisturile sunt tapetate cu epiteliu prismatic înalt, care amintește epiteliul intestinului și secretă mucus (mucoid); e posibilă formarea excrescențelor papilare ale epiteliului în lumenul chisturilor (chistadenom mucinos papilar). În unele cazuri peretele chistomului mucinos se rupe, conținutul lui se revarsă în cavitatea peritoneală, se dezvoltă *pseudomixomul peritoneal*. În aceste condiții e posibilă implantarea celulelor chistomului pe peritoneu; în cavitatea abdominală se acumulează o mare cantitate de mucus secretat de celule.

Chistadenocarcinomul seros este o tumoare epitelială malignă, una din cele mai frecvente forme de cancer ovarian. Predomină proliferări papilare ale epiteliului anaplastic, deseori apar focare de structură solidă sau adenomatoasă. Celulele tumorale infiltrează peretele chistului, se răspândesc pe suprafața lui și trec pe peritoneu.

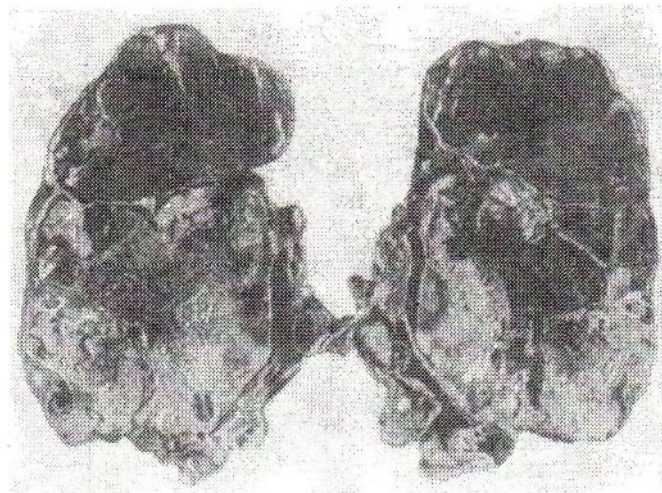


Fig. 112. Chist ovarian pseudomixomatos cu trecere în cancer.

Chistocarcinomul pseudomucinos (cancer din chist pseudomucinos) este o tumoare mucoidă a ovarelor (fig. 112), formată din mai multe straturi de celule epiteliale, funcția mucogenetică a căroră e scăzută; celulele formează structuri glandulare solide, cribriforme; e caracteristică necroza țesuturilor tumorii.

Tecomul este o tumoare benignă din stroma cordonului sexual al ovarului; adesea e unilaterală, atinge dimensiuni mari, e densă, de culoare galbenă. Se observă mai frecvent la persoanele ce depășesc vârsta de 50 ani. Tumoarea poate fi hormonal-activă, amintind după structură un fibrom, constituit din fascicule întrețesute de celule fusiforme. În varianta hormonal-activă a tecomului celulele tumorale acumulează lipide, devin rotunde, clare, amintind epiteliul. Sunt amplasate difuz sau în cuiburi. Printre celulele epiteliale apare o rețea capilară bine dezvoltată. Tecomul hormonal-activ, producând estrogeni, se manifestă la fete prin pubertate precoce, la femeile tinere – prin tulburarea ciclului menstrual, la cele de vârstă înaintată – prin metroragie (hemoragii uterine neregulate). E posibilă hiperplazia și transformarea deciduală a endometrului. *Tecomul malign* este o tumoare rar întâlnită, caracterizată prin atipie celulară, alcătuită din celule de formă rotundă, fusiforme și polimorfe, asemănătoare cu cele sarcomatoase. Activitatea hormonală se manifestă rar.

Tumoare de granuloasă (foliculomul) este o tumoare benignă a cordonului sexual al ovarului, mai frecvent unilaterală, reprezentând un nodul cu suprafața mamelonată, pe secțiune galben-cenușiu, cu focare de hemoragii. Sursa proliferării tumorale este granuloasa. Elementul principal al tumorii sunt celulele ovale mici cu nucleu bazofil și un cerculeț îngust de citoplasmă. Celulele formează structuri trabeculare sau adenomatoase. Este o tumoare hormonal-activă, – în sânge și urină se constată o concentrație înaltă de estrogeni. Influența hormonală se manifestă prin hirsutism (pilozitate exagerată), pubertate precoce, amenoree, hiperplazie glandulo-chistică a endometrului. *Tumoarea malignă de granuloasă (cancer)* păstrează facultatea de a produce estrogeni, însă celulele își pierd monomorfismul, devenind polimorfe. Se întâlnesc forme *combinat* (dimorfe) ale tumorii maligne de granuloasă.



Fig. 113. Seminom.

Disgerminomul este tumoarea germinogenă malignă a ovarului. Se întâlnește rar, uneori se dezvoltă în baza infantilismului. Are aspectul unui nodul mare destul de consistent, ce apare mai des în unul din ovare; pe secțiune e cenușiu cu focare de hemoragii. Este alcătuit din celule mari cu dispoziție centrală a nucleului; formează aglomerări alveolare, delimitate prin straturi intermediare de țesut conjunctiv, care conține o mulțime de limfocite. Tumoarea timpuriu metastazează în ganglionii limfatici. Se presupune, că se formează din celulele sexuale ale primordiului glandei sexuale masculine, după structura histologică amintind seminomul testiculului.

TESTICULELE

Tumorile testiculare se întâlnesc relativ rar, dar se disting printr-o mare diversitate în funcție de caracterul primordiului tisular, din care ele se dezvoltă. În testicul se întâlnesc: tumori germinale, apărute din celule sexuale imature; tumori din celulele stromei sexuale; tumori apărute simultan din elemente germinale și celulele stromei sexuale; tumori din învelișurile testiculului și din țesutul epididimului.

Seminomul (disgerminomul) este o tumoare germinogenă malignă și cea mai frecvent întâlnită a testiculului. Se observă la vârsta de 40-50 de ani, adesea în criptorhidie. Constă din unul sau mai mulți noduli de țesut elastic alb cu focare de necroză, reprezentând aglomerări (cordoane și straturi) de celule rotunde, mari și clare, bogate în glicogen; în nucleee cromatina e repartizată neuniform, sunt multe mitoze atipice. Stroma e alcătuită din țesut conjunctiv fibrilar fin cu infiltrate vaste din limfocite, plasmocite, uneori și eozinofile (fig.113). Primele metastaze apar în ganglionii limfatici paraortali și iliaci, metastazele hematogene – în plămâni, ficat, rinichi, pleură.

Tumoarea stromei sexuale poate apărea din glandulocite (celulele Leydig) și se numește *tumoare cu celule Leydig* sau *leidigom*; tumoarea din sustentocite (celulele Sertoli) se numește *tumoare cu celulele Sertoli*. Ambele forme de tumori se întâlnesc rar, au o evoluție benignă. Tumoarea cu celule Leydig provoacă la copii pubertate

precoce, la adulți – ginecomastie; tumoarea cu celule Sertoli se manifestă prin feminizare, ginecomastie.

GLANDA TIROIDĂ

Tumorile glandei tiroide sunt diverse, deoarece fiecare din celulele ei (A, B și C) poate fi sursă de dezvoltare a tumorilor benigne (adenoame) și maligne (cancer).

Adenoamele tiroidiene sunt diverse. *Adenomul folicular* se dezvoltă din celule A și B, și după structură se aseamănă cu glanda tiroidă, fiind constituit din foliculi mici (microfolicular) și mai mari (macrofolicular). *Adenomul solid* provine din celule C, care secretă calcitonină. Celulele tumorale sunt mari, cu citoplasma clară oxifilă, proliferând printre foliculii umpluți cu coloid. Tumorile în care apar formațiuni chistice cu structuri ramificate papilare prezintă *adenoame papilare* ale tiroidei. Prezența structurilor papilare în adenom este un semn nefavorabil în ce privește malignizarea.

Cancerul tiroidian de cele mai multe ori se dezvoltă din adenomul preexistent și histologic este reprezentat de câteva forme.

Carcinomul folicular apare în baza adenomului folicular, fiind constituit din celule foliculare atipice, care infiltrează capsula și pereții vaselor. Adesea apar metastaze hematogene în oase. Una din variantele acestei tumori este *struma proliferantă Langhans*, în care atipia celulară nu este exprimată, dar apare predispoziția spre creștere infiltrativă și metastazare. Cancerul folicular din celule - A are evoluție și prognostic relativ favorabile, metastazele făcându-și apariția în perioadele tardive ale bolii. Cancerul din celulele - B evoluează lent, însă prognosticul lui este mai puțin favorabil, deoarece de timpuriu apar metastaze în plămâni și oase.

Carcinomul papilar după incidență ocupă primul loc printre tumorile maligne ale tiroidei. Este format din cavități de diverse dimensiuni, tapetate cu epiteliu atipic și umplute cu papile, descendente din pereții chisturilor; pe alocuri papilele infiltrează pereții cavităților și capsula tumorii. Una din variantele carcinomului papilar, care se dezvoltă din celulele - A, este *microcarcinomul sclerozant*, sau *microcarcinomul în cicatrice*, depistat incidental la examen microscopic.

Carcinomul solid (medular) cu amiloidoză stromei histogenetic este legat de celulele - C, ceea ce se confirmă prin prezența calcitoninei în tumoare și asemănarea ultrastructurii celulelor tumorii cu celulele - C. În stroma tumorii se depistează amiloid, produs de celulele tumorale (amiloid APUD).

Carcinomul nediferențiat se dezvoltă predominant la oamenii de vârstă înaintată, mai frecvent la femei. Este alcătuit din celule amplasate dezordonat sau în cuiburi de diferite dimensiuni, uneori foarte mici (*carcinom cu celule mici*) sau gigante (*carcinom gigantocelular*).

GLANDELE PARATIROIDE

Tumoarea benignă – *adenomul* glandelor paratiroide – se dezvoltă din celulele principale. Celulele atipice cu nuclee hiperchrome formează acine, trabecule, chisturi cu proliferări papilare. Tumoarea este hormonal-activă, fiind însoțită de hiperparatiroidism, care stă la baza *osteodistrofiei fibroase* (vezi *Afecțiunile sistemului osteomuscular*).

Carcinomul glandelor paratiroide se întâlnește rar și nu are careva trăsături morfologice specifice.

SUPRARENALELE

Tumorile hormonal-actiue ale suprarenalelor se dezvoltă din celulele stratului cortical sau medular. Ele pot fi benigne și maligne.

Tumori benigne ale stratului cortical al suprarenalelor sunt adenoamele adrenocorticale, care pot avea structură diferită. *Adenomul adrenocortical clarocelular*, unic sau multiplu, este alcătuit din celule mari cu citoplasma clară, bogată în lipide. Se manifestă prin hiperaldosteronism (sindromul Conn), din care cauză este numit și *aldosterom*.

Adenomul adrenocortical cu celule întunecate este constituit din celule mici întunecate, care conțin lipofuscină și formează cordoane anastomozante. Se manifestă prin activitate androgenă (*androsterom*), apar semne de virilism (masculinizare, din lat. *vir*-bărbat), mai rar - prin sindromul Cushing. *Adenomul adrenocortical mixt*, constituit din celule clare și întunecate, se manifestă prin hipercorticism (sindromul Cushing), de unde și denumirea de *corticosterom*. *Adenomul cu celule ale zonei glomerulare* este alcătuit din celule spumoase, lipsite de lipide; structura lui amintește zona glomerulară a suprarenalei. Clinic se manifestă prin secreția excesivă de mineralocorticoizi.

Tumoare malignă a stratului cortical al suprarenalelor este *carcinomul adrenocortical*. Se caracterizează prin structură polimorfă, creștere invazivă, metastazare predominant hematogenă. Se întâlnește rar.

Tumorea benignă a stratului medular al suprarenalelor se numește feocromocitom (din grec. *phaios* - întunecat și *chroma* - culoare). *Feocromocitomul* reprezintă o tumoare hormonal-activă, de obicei unilaterală, pe secțiune de culoare roșie-cenușie sau brună-cenușie, alcătuită din celule polimorfe cu citoplasma clară (celulele țesutului cromafin), care secretă cantități mari de catecolamine, ceea ce condiționează creșterea tensiunii arteriale și alte dereglări.

Tumorea malignă a stratului medular al suprarenalelor - *feocromocitomul malign (feocromoblastomul malign)* se deosebește printr-o atipie celulară pronunțată; se întâlnește extrem de rar.

TIMUSUL

Tumorile timusului - timoamele - se dezvoltă din celulele epiteliale corticale și medulare. Pot fi benigne și maligne cu aspect de noduli incapsulați solitari sau multipli, ce pot invada organele mediastinului anterior. Evoluția clinică este simptomatică sau cu semne de compresiune a organelor circumiacente, precum și de ~~maladii~~ autoimune (miastenie, lupus eritematos diseminat, artrită reumatoidă ș.a.) sau sindroame imunodeficitare.

În funcție de gradul de infiltrare a țesutului tumoral cu limfocite - T se disting timoame cu conținut *minimal, moderat și considerabil* de limfocite.

Morfologic se deosebesc 4 tipuri de timoame /Müller - Hermelink H., 1986/. *Tumorul corticocelular* se dezvoltă din epiteliul cortical și din celulele corpusculilor Hassall, fiind constituită din celule mari poligonale cu nucleele rotunde clare. Tumorea adesea e malignă (fig. 114, p.224).

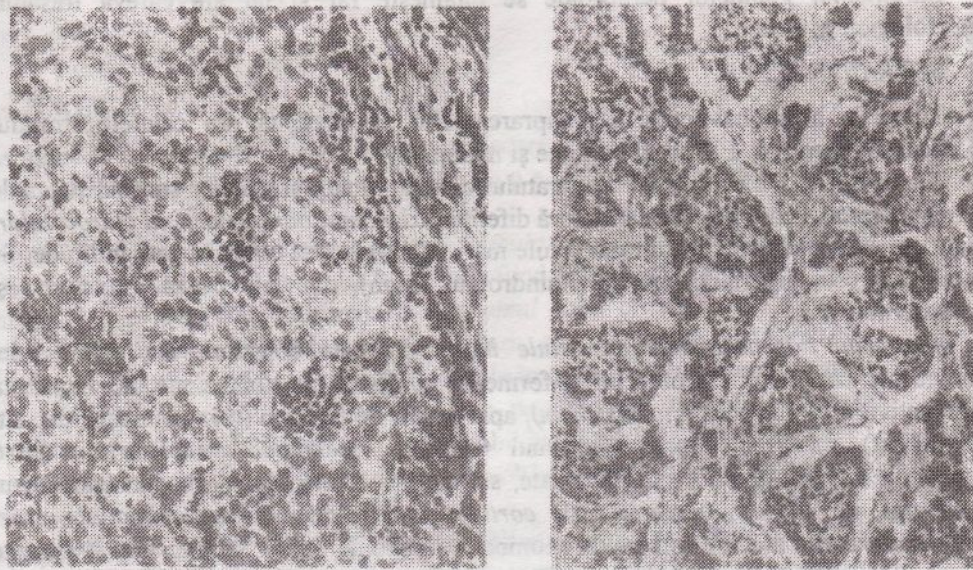


Fig. 114. Timom corticocelular malign cu o cantitate minimală de limfocite.

Fig. 115. Carcinoid.

Timomul medulocelular provine din epiteliul substanței medulare și poate fi format din celule alungite cu nuclee ovale întunecate, care formează cuiburi și travee (*timom fusocelular*). Tumoarea, de obicei, e benignă.

Timomul celular-mixt se caracterizează prin combinarea semnelor morfologice ale celor două variante precedente.

Timomul granulomatos. Printre celulele acestei tumori se întâlnesc celule epiteliale multinucleate atipice, asemănătoare cu celulele Berezovski-Sternberg în limfogranulomatoză. Tumorile maligne ale timusului, formate din celule atipice, asemănătoare epiteliului pavimentos sau glandular, sunt numite *carcinom pavimentos* sau *adenocarcinomul timusului*.

HIPOFIZA

Morfologic se disting *adenoame cromofobe, eozinofile și bazofile*. Ele pot poseda activitate hormonală, fiind însoțite de dezvoltarea sindromului caracteristic.

Printre adenoamele hipofizare hormonal-active se disting tipurile: *somatotrop* (adenom eozinofil); *prolactin* (adenom cromofob sau eozinofil); *adenom din celule, care secretă ACTH* (adenom cromofob sau bazofil); *adenom din celule, care secretă hormonul tireotrop* (adenom cromofob sau bazofil); *adenom din celule, care secretă hormonul foliculo-stimulant* (adenom cromofob); întâlnește extrem de rar (la eunuci).

Se întâlnesc analogi maligni (cancer) ai adenoamelor hipofizare.

EPIFIZA

Tumoarea organospecifică a epifizei – *pinealomul* – este constituită din epiteliu glandular și nevroglic; cauzează tulburări metabolice și hormonale în organism. Se întâlnește rar.

PANCREASUL

Tumorile aparatului insular al pancreasului aparțin de tumorile sistemului APUD sau *apudoame*.

Adenoamele din celulele insulare se numesc *insuloame*. Sunt hormonal-active. Se disting trei forme de insuloame: 1) insulom din celule - β , care produc insulină (insulomul - β); 2) insulom din celule - α , care produc glucagon (insulom - α); 3) insulom din celule - G, care secretă gastrină (insulom - G). Insulomul - β se manifestă prin hiperinsulinism și hipoglicemie, insulomul - α – prin hiperglicemie paroxistică sau constantă, insulomul - G – prin dezvoltarea ulcerelor în stomac și duoden (insulom ulcerogenic), ceea ce constituie esența sindromului Zollinger–Ellison.

Variantele maligne ale insuloamelor se numesc *insuloame maligne*; ele își pot păstra activitatea hormonală.

TRACTUL GASTROINTESTINAL

În mucoasa stomacului și a intestinului se întâlnește o tumoare specifică – *carcinoidul*, care se dezvoltă din celulele enterocromafine Kulcički. Aceste celule sunt reprezentanți ai sistemului APUD, de aceea carcinoidul este considerat un apudom. Mai frecvent sunt afectate diferite sectoare ale intestinului (apendicele vermicular), mai rar – stomacul. Tumoarea, de obicei, are dimensiuni nu prea mari, pe secțiune e de culoare galbenă, constă din cuiburi și cordoane de celule poligonale, separate prin straturi de țesut conjunctiv (fig.115, p.224). Celulele conțin lipide birefringente, precum și serotonină, ceea ce explică reacția lor cromafină și argentafină. Carcinomul poate fi însoțit de *sindromul carcinoid* (creșterea tensiunii arteriale, lezarea inimii ș.a.). În cazuri rare carcinoidul se poate maligniza – *carcinoid malign* – și da metastaze.

TUMORILE MEZENCHIMALE

Din mezenchim în ontogeneză se dezvoltă țesutul conjunctiv, vasele, mușchii, țesuturile aparatului locomotor, seroasele, sistemul hematopoietic. În anumite condiții toți derivații lui pot deveni sursă de proliferare tumorală. Tumorile mezenchimale se pot dezvolta din țesut conjunctiv (fibros), adipos și muscular, din vasele sanguine și limfatice, din țesutul sinovial, mezotelial și osos; pot fi benigne și maligne. Varietățile principale ale acestui grup de tumori sunt expuse în tabelul 9 (p.226).

Tumorile benigne

Varietățile tumorilor mezenchimale benigne sunt diverse (vezi tabelul 9).

Fibromul este o tumoare din țesut conjunctiv (fibros) și constă, de obicei, dintr-un nodul de țesut conjunctiv diferențiat, fasciculele fibrilare și vasele fiind orientate în diferite direcții (fig.116, p.227). Se disting două forme de fibrom: **dur** cu predominarea fasciculelor colagene asupra celulelor și **moale**, constituit din țesut conjunctiv lax cu un număr mare de celule de tipul fibroblaștilor și fibrocitelor.

Localizarea tumorii este cea mai variată, mai frecvent întâlnindu-se în piele, uter, glanda mamară și alte organe. Pe piele fibromul uneori stă pe un picioruș. Localizarea fibromului pe baza craniului, în canalul vertebral sau în orbită poate avea urmări grave.