

II. Faza de dezvoltare și extindere locală

- **Stadiul de carcinom “in situ” (intraepitelial, preinvaziv)** = modificările neoplazice maligne care se manifestă strict în grosimea structurii din care s-a format.
- **Stadiul de microcarcinom** = forma minimă de carcinom invaziv care nu se asociază cu prezența metastazelor.
- **Stadiul de carcinom invaziv** = pătrunderea celulelor canceroase în structurile învecinate, în paralel cu formarea stromei tumorale.

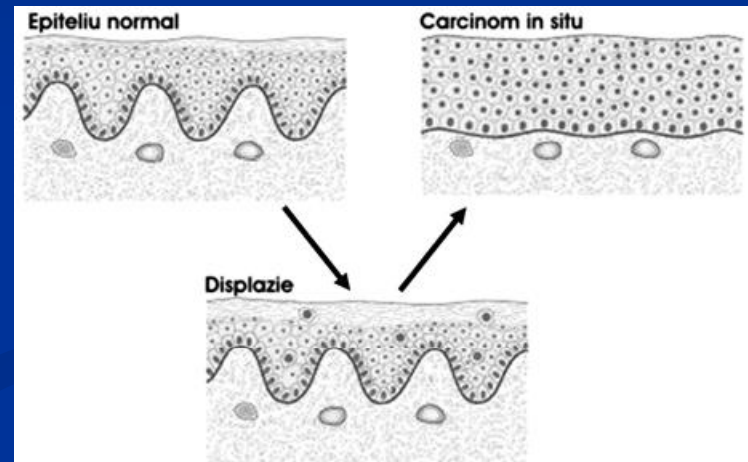
- **Carcinom “in situ” (intraepitelial, preinvaziv)**

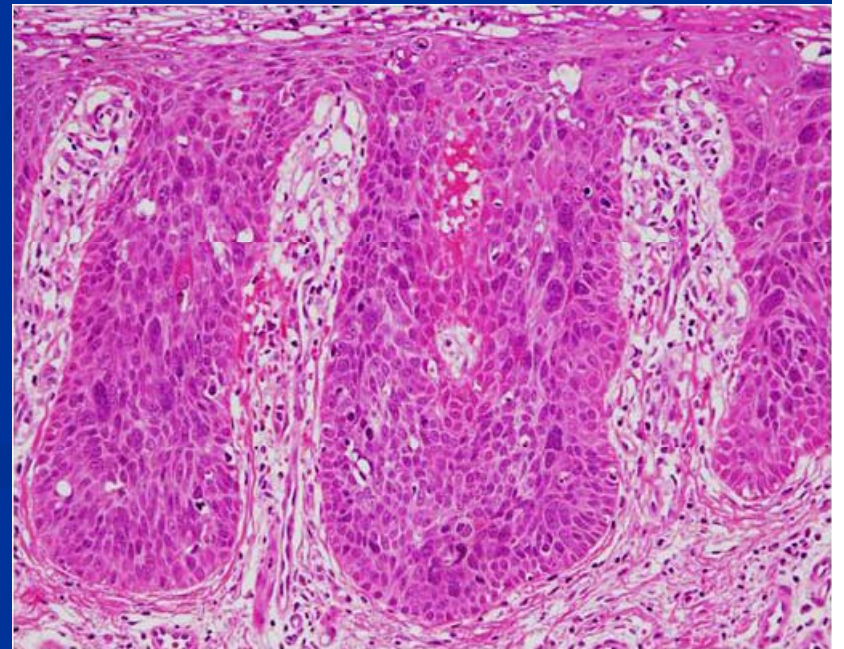
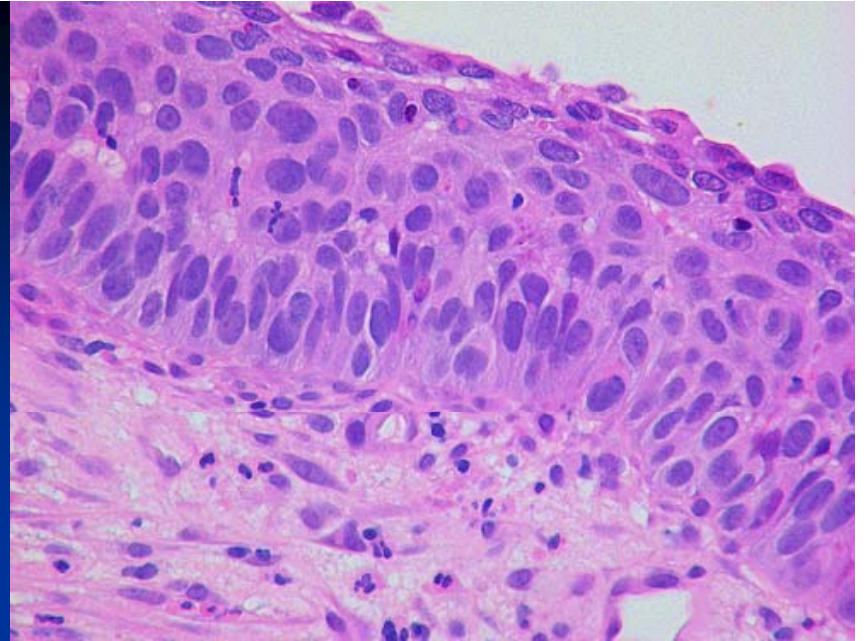
- descris inițial la nivelul **epiteliilor scuamoase** și pe zonele de **metaplazie scuamoasa**, ulterior fiind observată și la nivelul **altor epiteliilor de căptușire**.

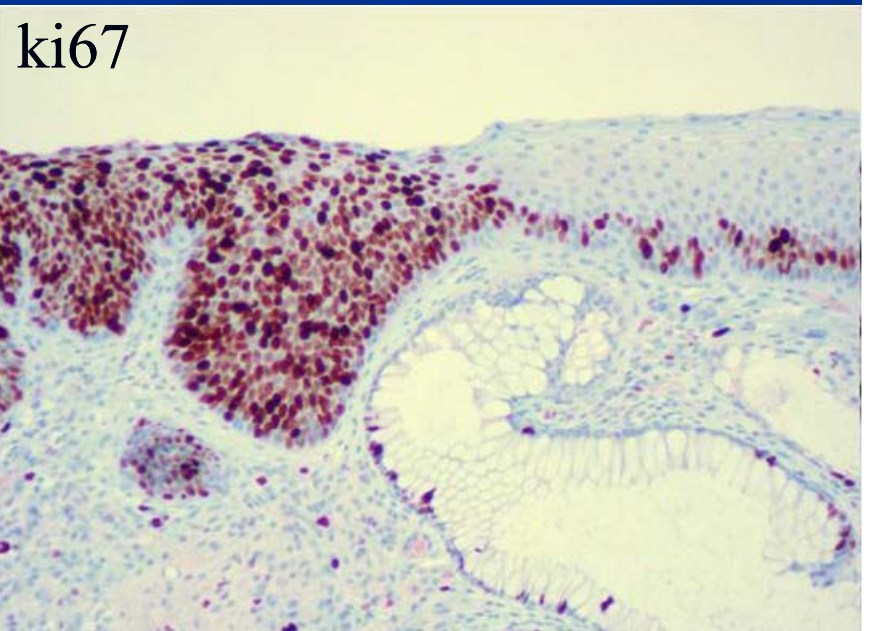
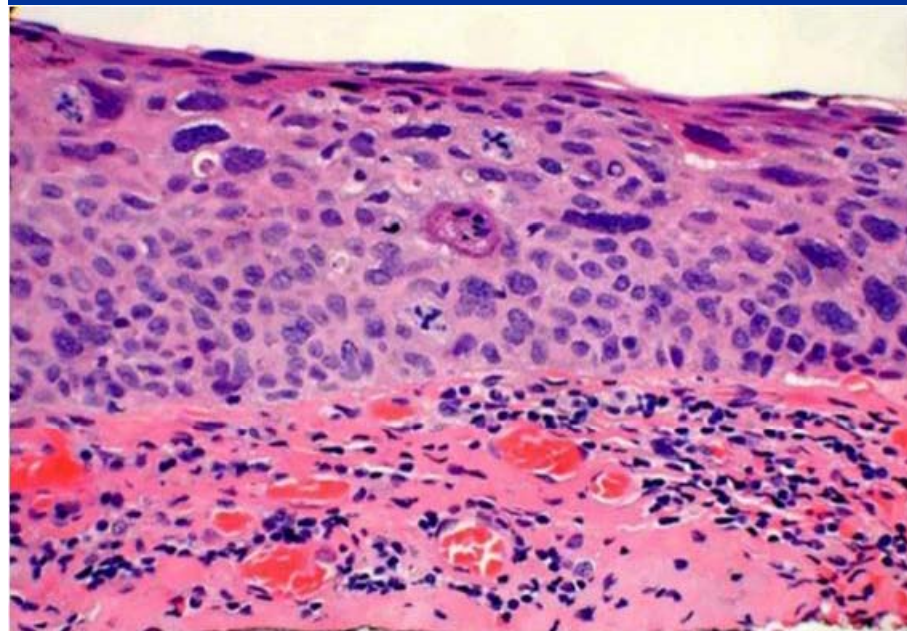
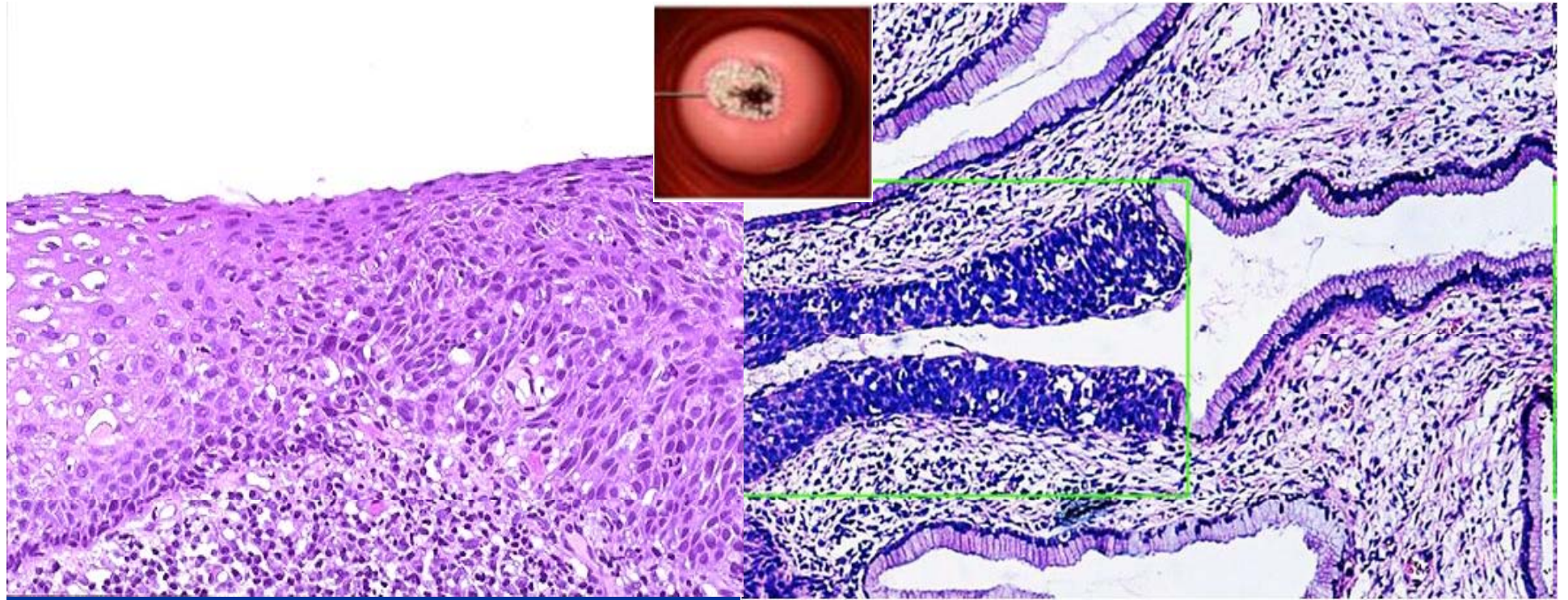
M: aspect **necaracteristic** - zonă de eroziune / mică ulcerăție (exocol, endocol, mucoasa gastrica, intestinala).

m: anomalii arhitecturale și citologice, în prezența unei membrane bazale indemne:

- **anomalii arhitecturale:** pierderea stratificării normale a epiteliului, lipsă de maturare.
- **anomalii citologice** - celule atipice, cu citoplasma bazofilă și nuclei voluminoși, inegali, hiperchromi; mitoze tipice și atipice prezente până în straturile superficiale.







- **Stadiul de microcarcinom** - forma minima de carcinom invaziv care nu se asociază cu prezența metastazelor.

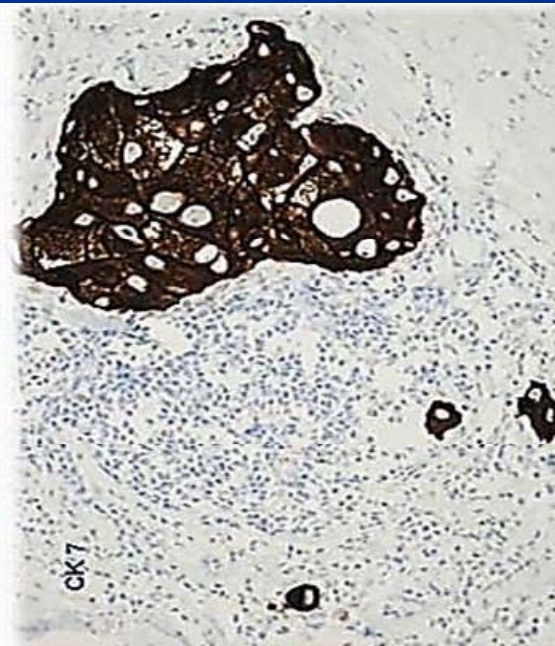
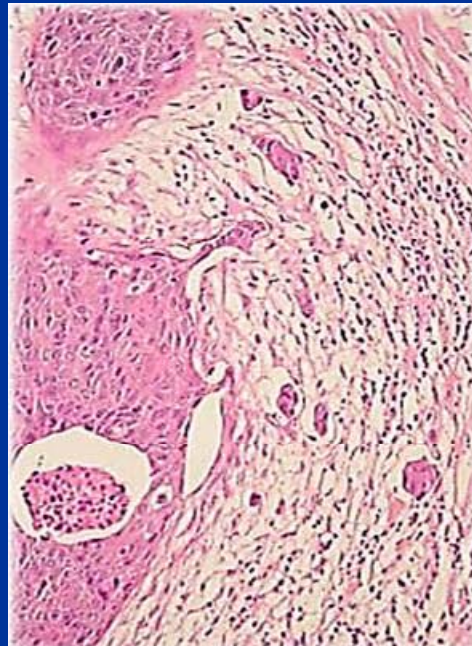
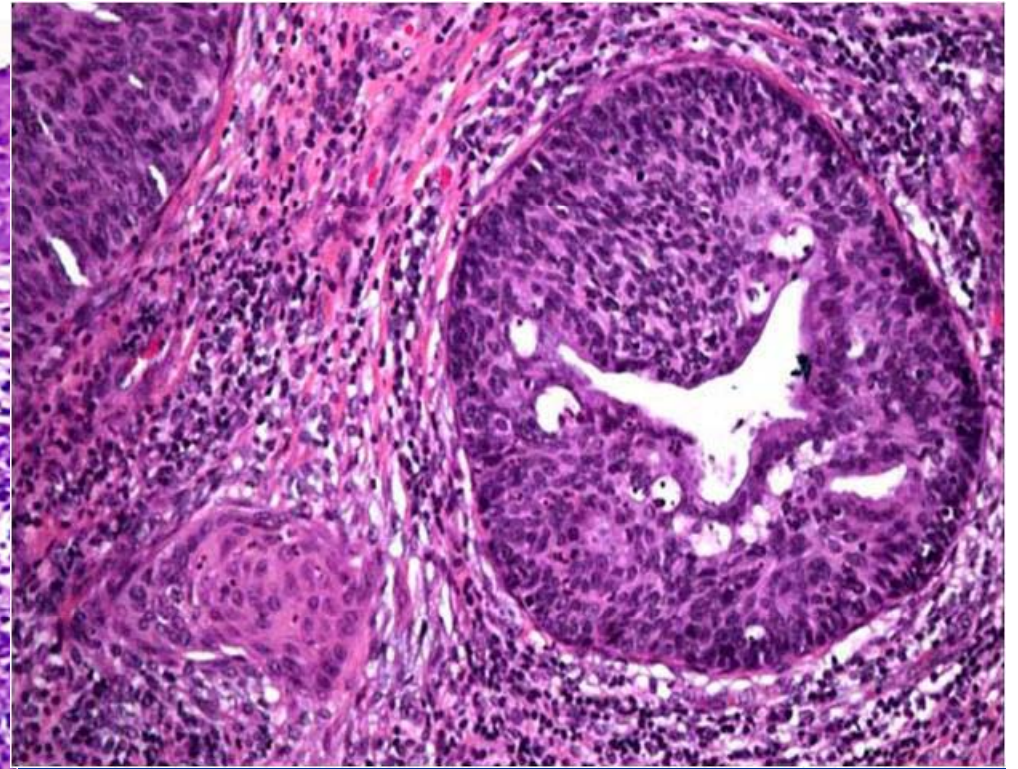
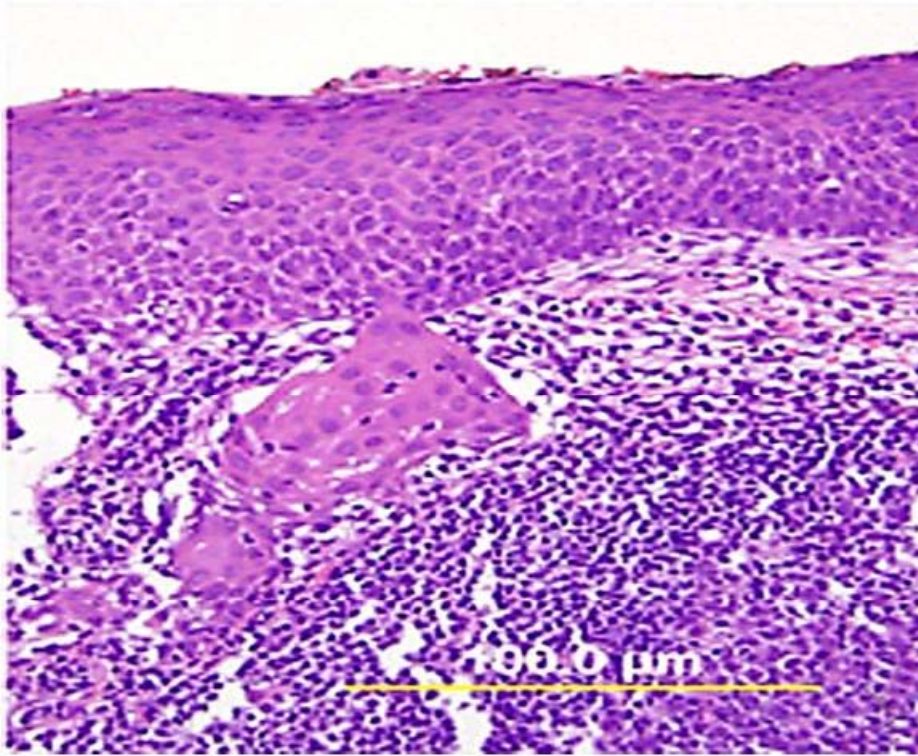
Leziunea poate fi unică / multiplă, izolată / asociată unui carcinom net invaziv.

M: aspect necaracteristic - zonă de eroziune / mică ulcerație (exp: exocol, mucoasa gastrica).

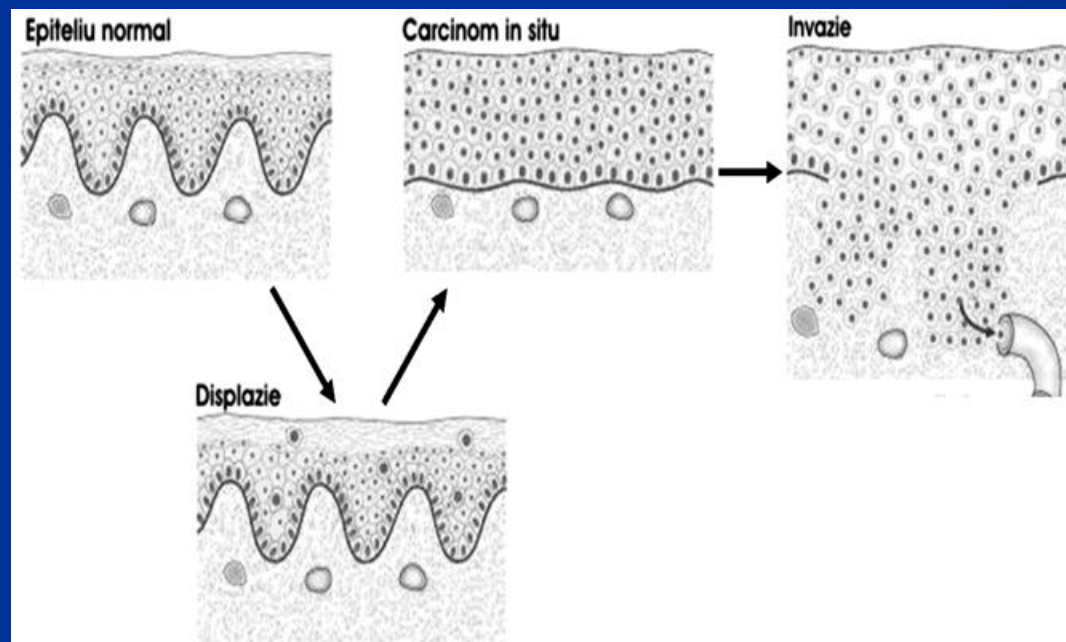
m: la modificările descrise anterior se adaugă **ruperea membranei bazale și invazie minimă** în țesutul conjunctiv subjacent, unde se observă un infiltrat inflamator de tip limfo-plasmocitar.

Exp: microcarcinomul colului uterin corespunde unei invazii de maxim 3 mm.





- **Stadiul franc invaziv** - pătrunderea celulelor canceroase în structurile învecinate, în paralel cu formarea stromei tumorale.
- Dezvoltarea cancerelor se face prin **infiltrare** din aproape în aproape → **invazia** și distrucția țesutului normal înconjurător.
- Invazia țesutului conjunctiv este un **proces activ** care presupune parcurgerea mai multor etape:
 - detașarea celulelor maligne una față de cealaltă,
 - atașarea lor la componentele matricei extracelulare pe care o deteriorează,
 - migrarea celulelor canceroase.



I. CARCINOAMELE

• **Parenchimul carcinoamelor** = totalitatea celulelor maligne care se multiplică.

În funcție de tipul epiteliului care proliferază, se descriu:

I. Carcinoame scuamoase - proliferare malignă a epiteliilor scuamoase / zonelor de metaplazie scuamoasă.

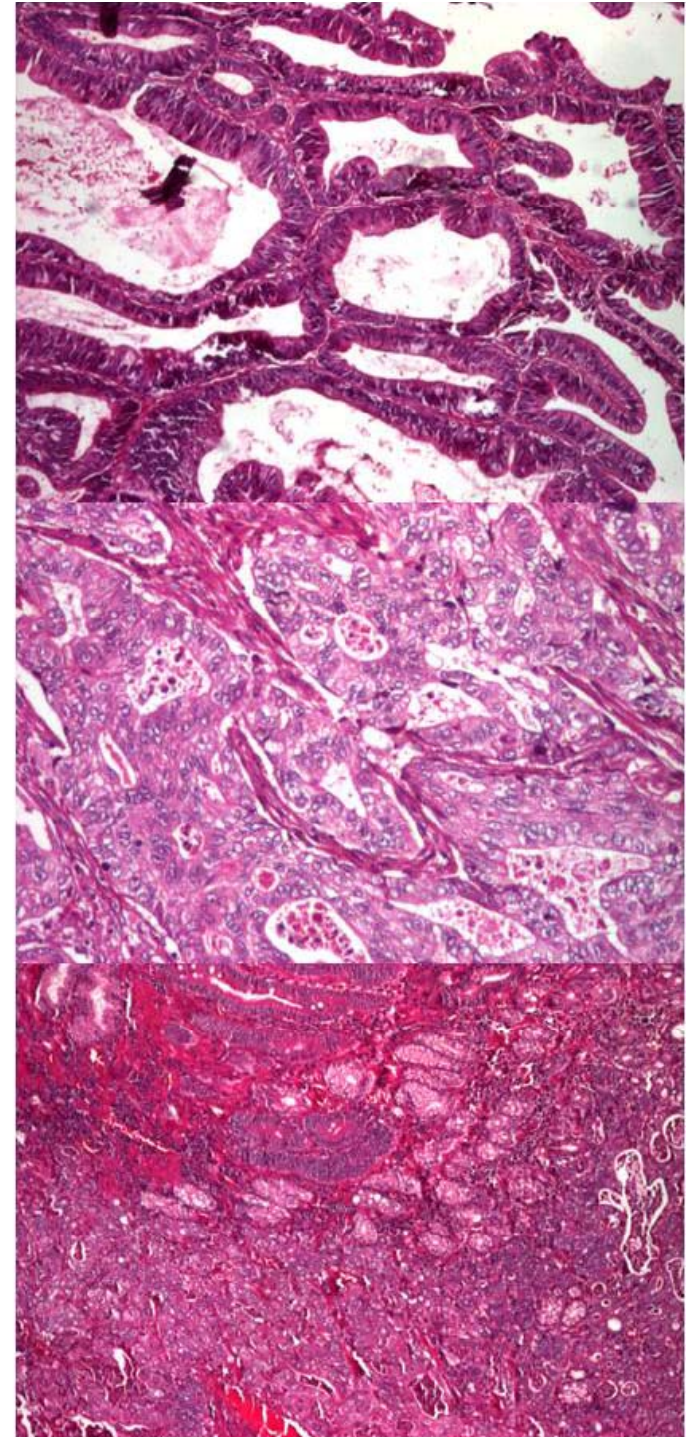
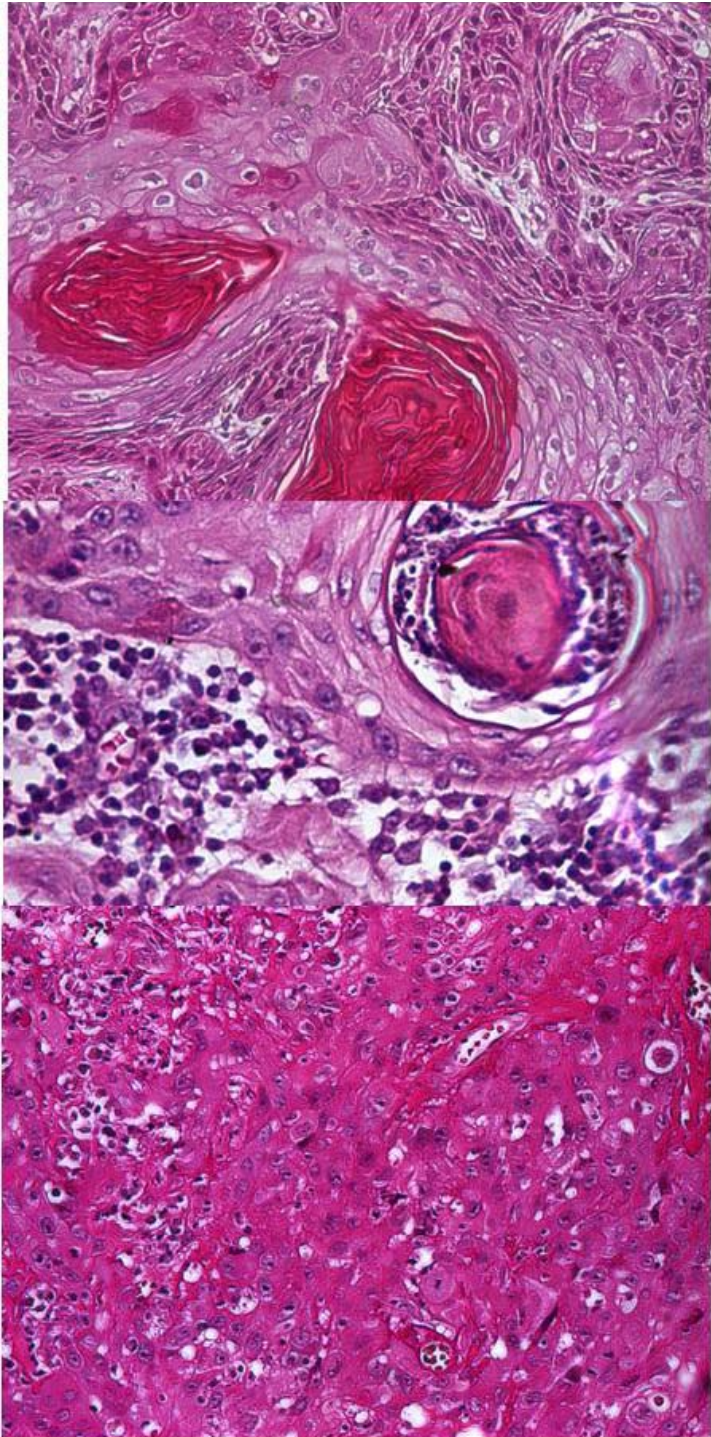
Parenchimul carcinoamelor scuamoase:

- formele **bine diferențiate**: din insule de celule carcinomatoase asemănătoare cu cele ale stratului spinos + perle cheratozice.
- formele **slab diferențiate**: insule compacte de celule carcinomatoase

II. Adenocarcinoame - proliferarea epiteliilor glandulare / cilindro-cubice.

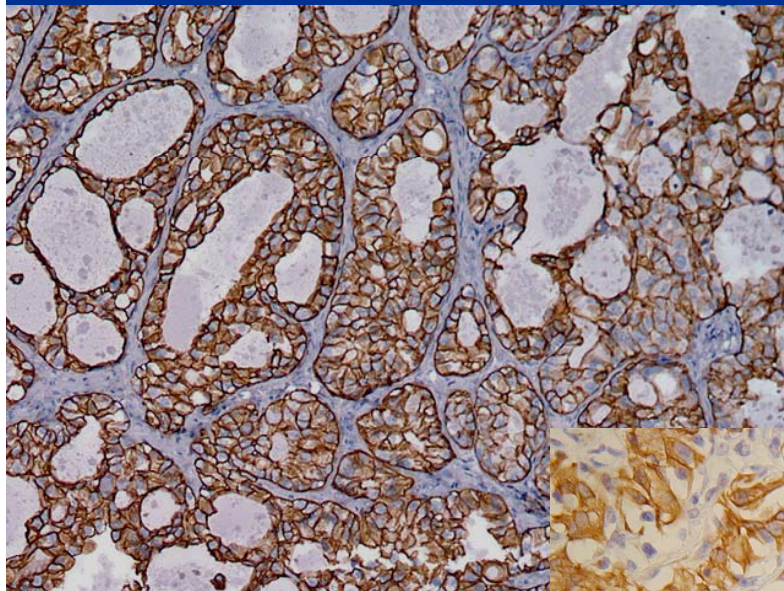
Parenchimul adenocarcinoamelor :

- formele **bine diferențiate** - dispoziție glanduliformă;
- formele **slab diferențiate** dispoziție sub formă de insule compacte, rareori cu imagini glandulare.

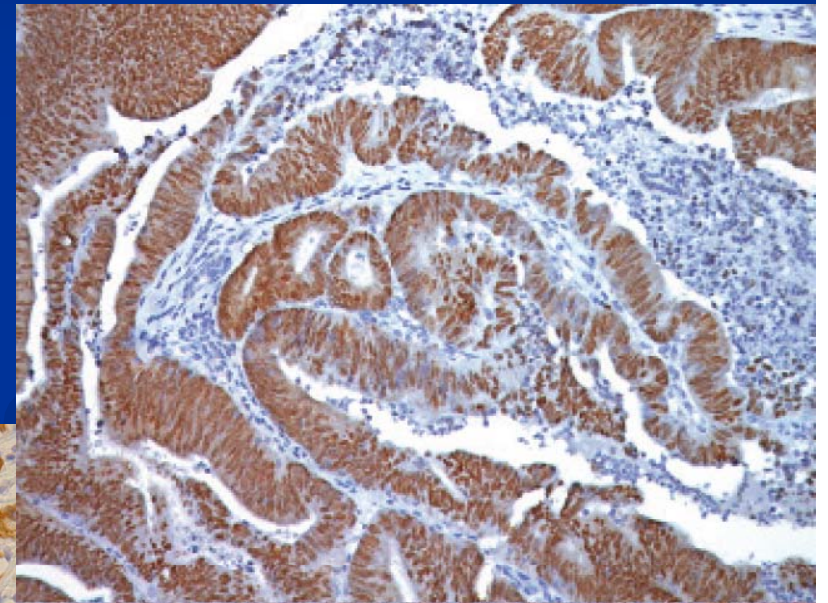


IHC: certificarea originii epiteliale :

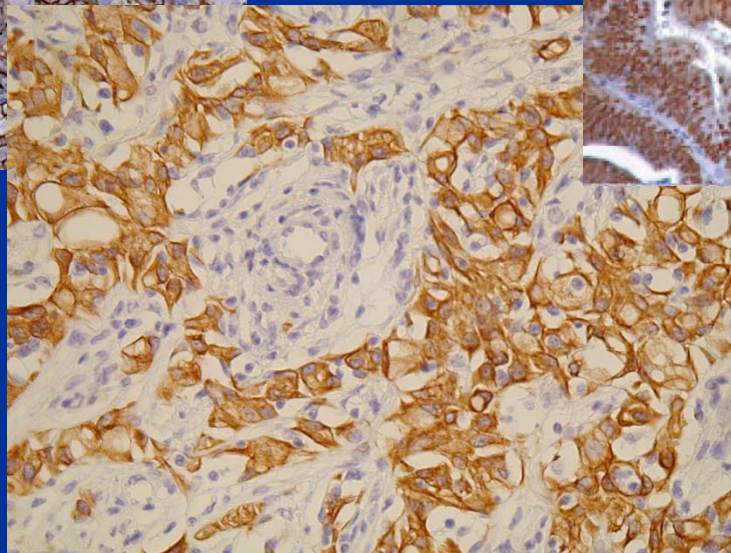
- atc anti-citokeratina (CK),
- atc anti-antigen epitelial membranar (EMA)
- atc anti-antigen carcinoembrionar (CEA).



EMA



CK



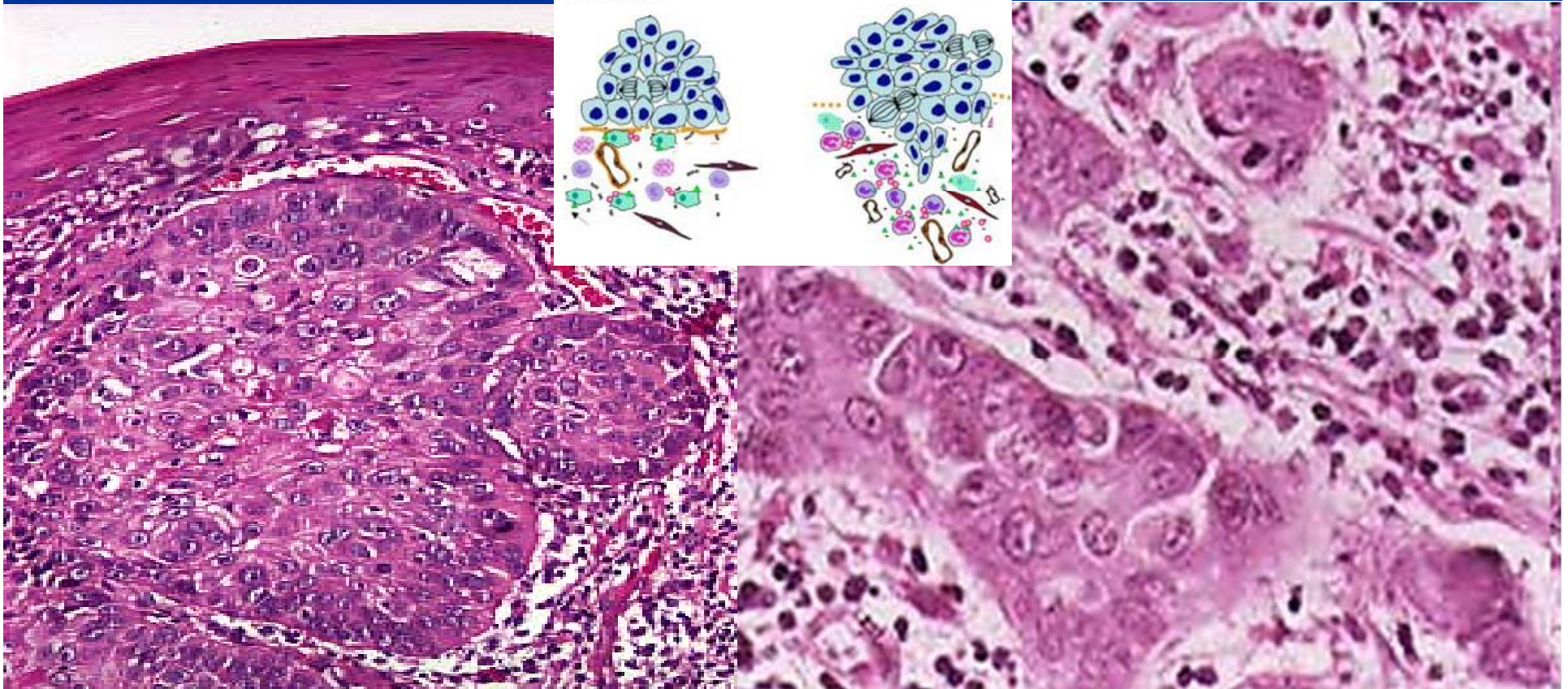
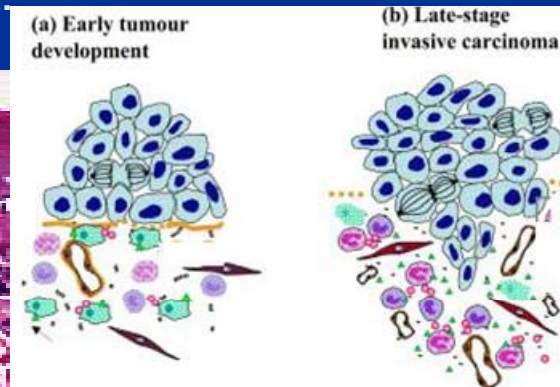
CEA

- **Stoma carcinoamelor** = țesutul conjunctiv al structurii din care se formează tumora + țesutul conjunctivo-vascular care se edifică concomitent cu proliferarea malignă.

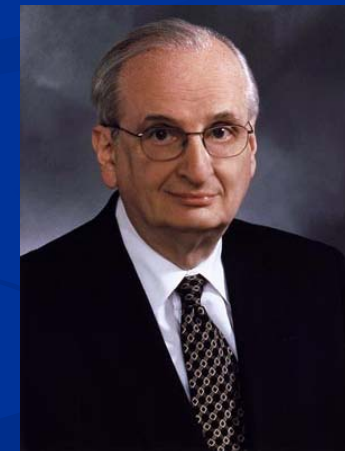
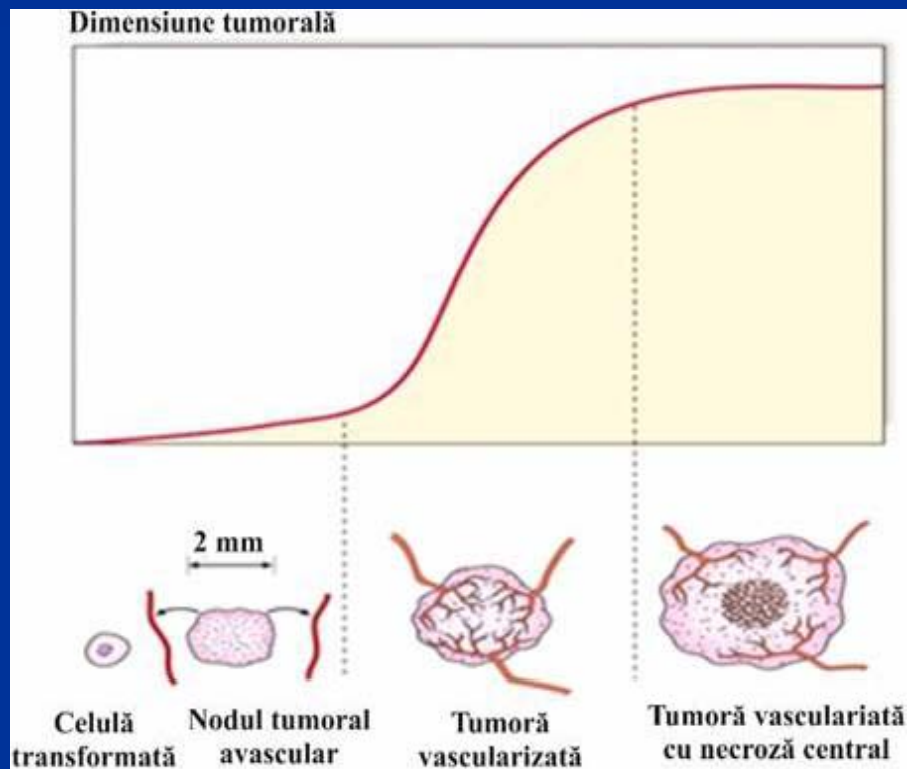
- **desmoplazia** = totalitatea modificărilor stromale secundar invaziei neoplazice = **reacție de adaptare** a mezenchimului indus la invazia neoplazică.

- *prima etapă*: după ruperea MB și pătrunderea primelor celule canceroase în țesutul conjunctiv → **reacție inflamatorie**.

- *ulterior* apare **țesut de granulație** care se maturează → țesut conjunctiv nou format.



- *concomitent* va lua naștere și **rețeaua vasculară tumorală** sub acțiunea unor **factori angiogenici** produși atât de **celulele tumorale** cât și de către **celulele inflamatorii**:
 - factorul de creștere fibroblastică (FGF),
 - factorul de creștere al endoteliilor vasculare (VEGF).
- sub acțiunea lor se va forma **rețeaua vasculară tumorală** = rețea de capilare rudimentare conectate la vasele extratumorale.

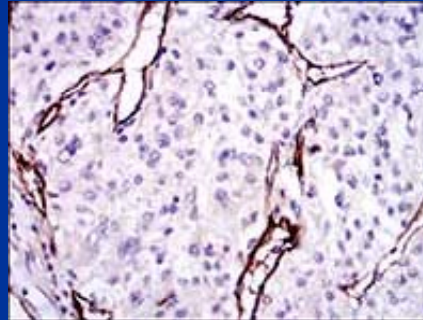


Angiogeneza - procesul de formare a vaselor sangvine pornind de la vasele preexistente (Folkman J, 2001).

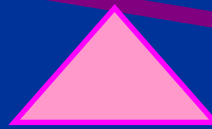
Creșterea tumorală este angiodependentă: după apariția unei tumori, orice creștere ulterioară a acesteia necesita apariția de noi vase de sânge (Folkman J, 2002).

Swich-ul angiogenic al tumorilor se produce atunci când factorii proangiogeni nu mai sunt contracarați de factorii inhibitori ai angiogenezei (Folkman J, 2002).

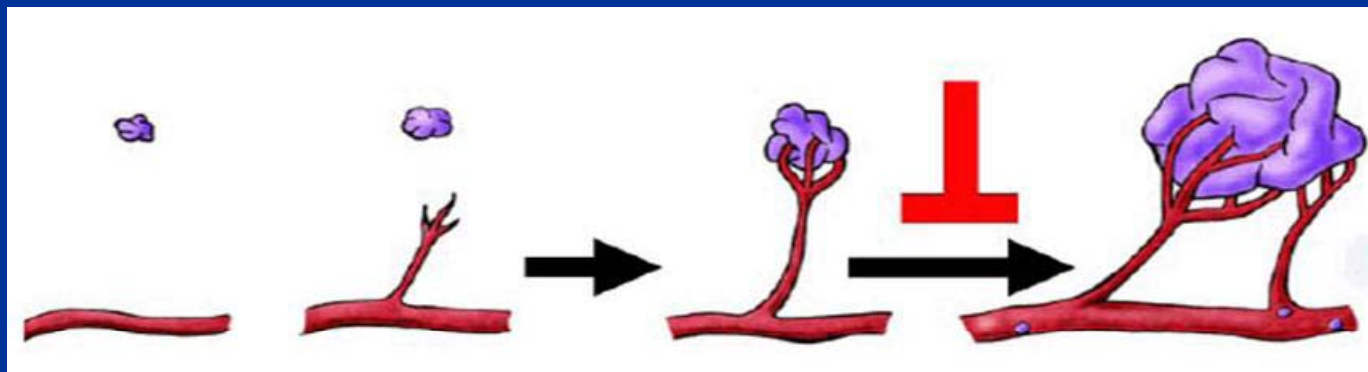
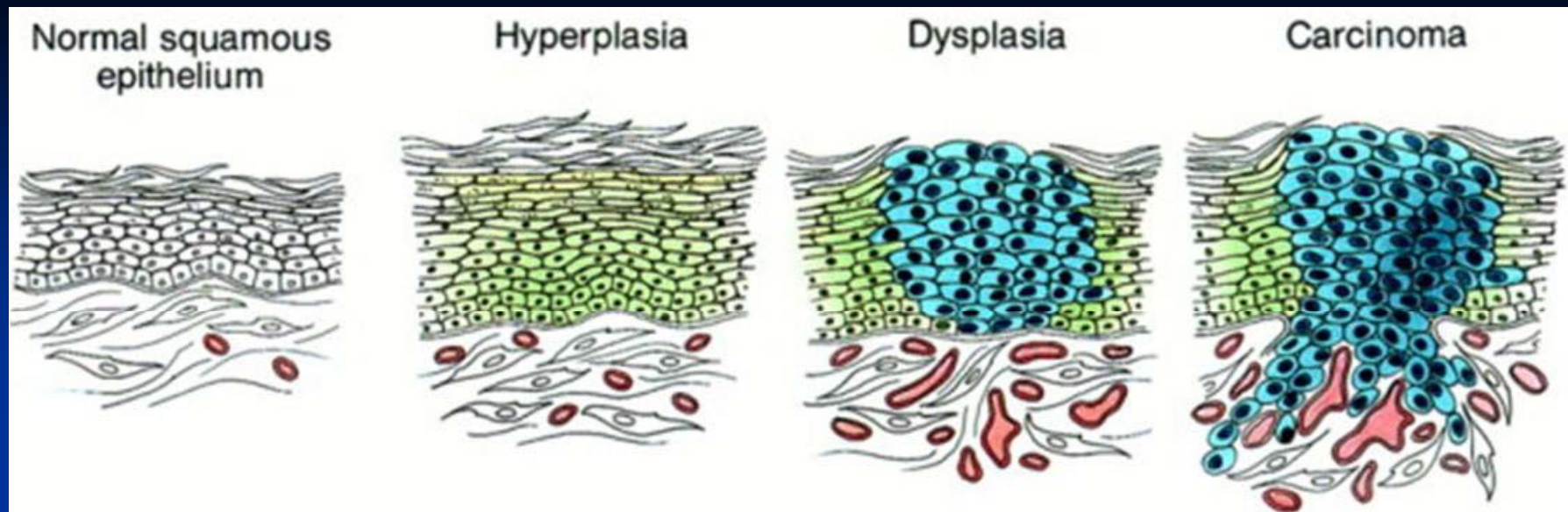
Factori antiangiogenici



Factori proangiogenici



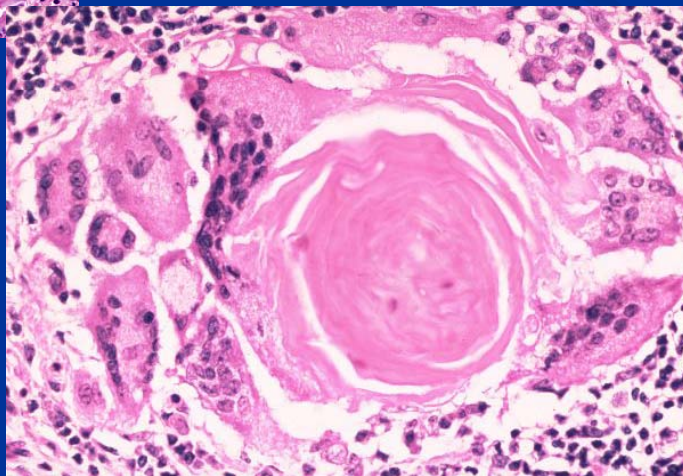
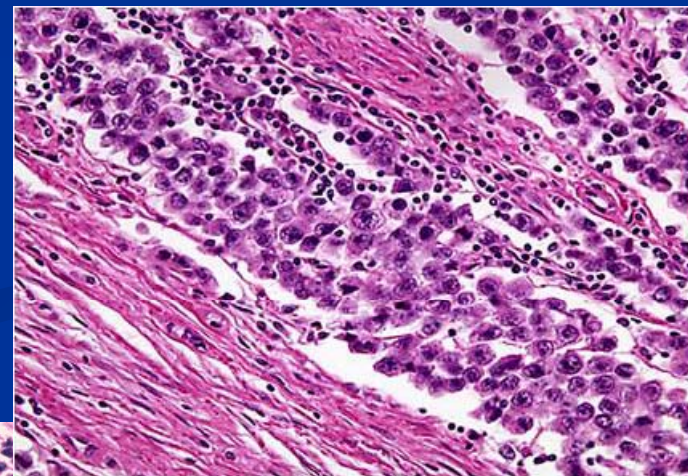
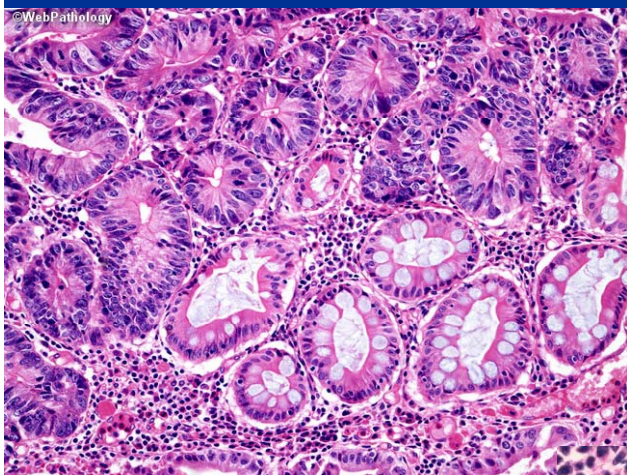
Cancer



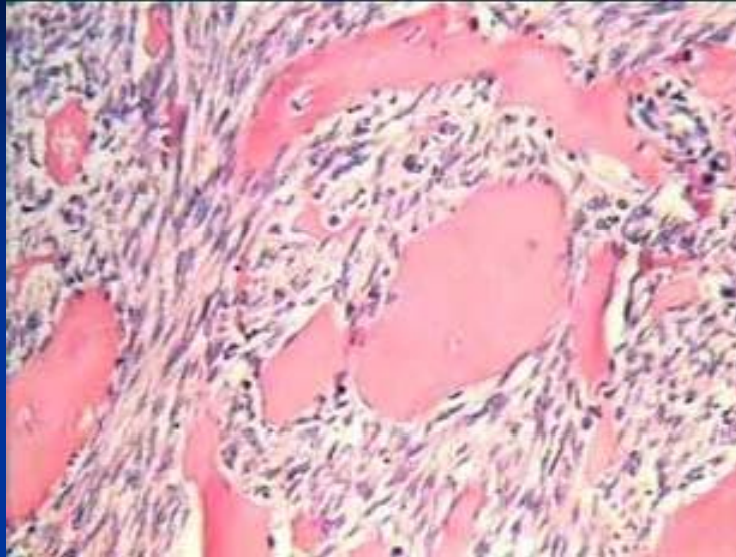
TERAPII ANTIANGIOGENICE

Varietățile stromei tumorale

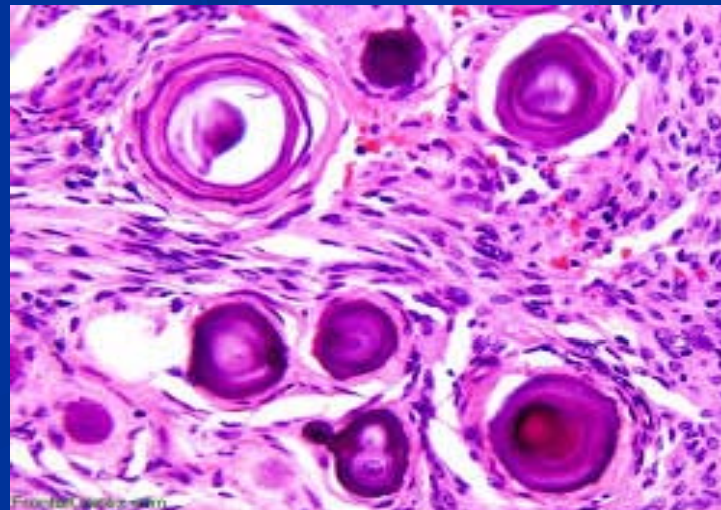
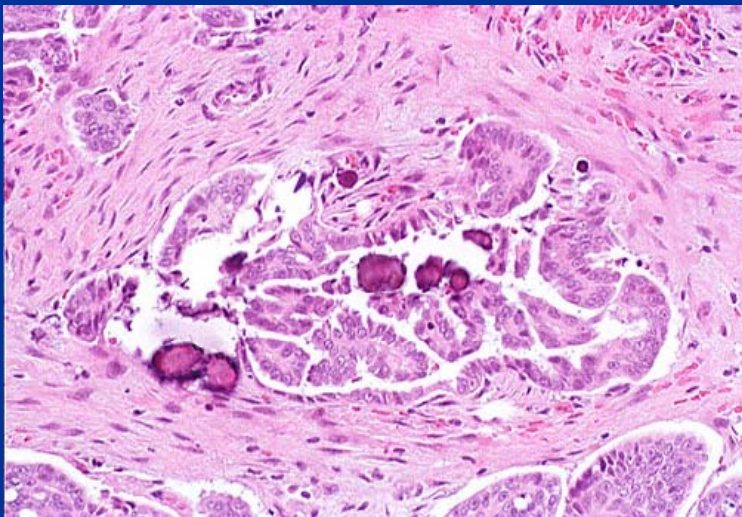
- **stoma banala** - structurile amintite
- **stoma inflamatorie** - prezenta unui infiltrat inflamator abundent care diferă în funcție de tipul și localizarea tumorii:
 - cc. gastrice - infiltrat leucocitar,
 - seminom - infiltrat limfocitar,
 - cc. scuamoase - infiltrat granulomatos giganto-celular



- **stroma cu zone de degenerescență hialină / amiloidă:** cc. schiroase gastrice, cc. mamare

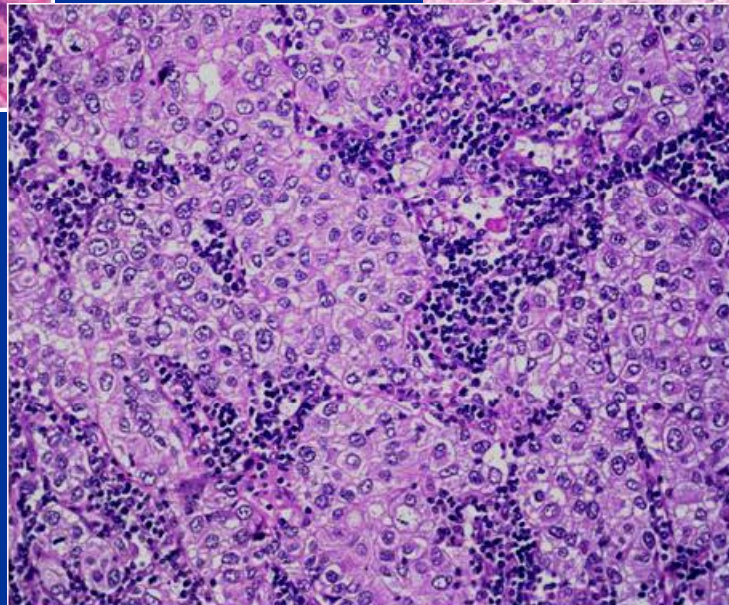
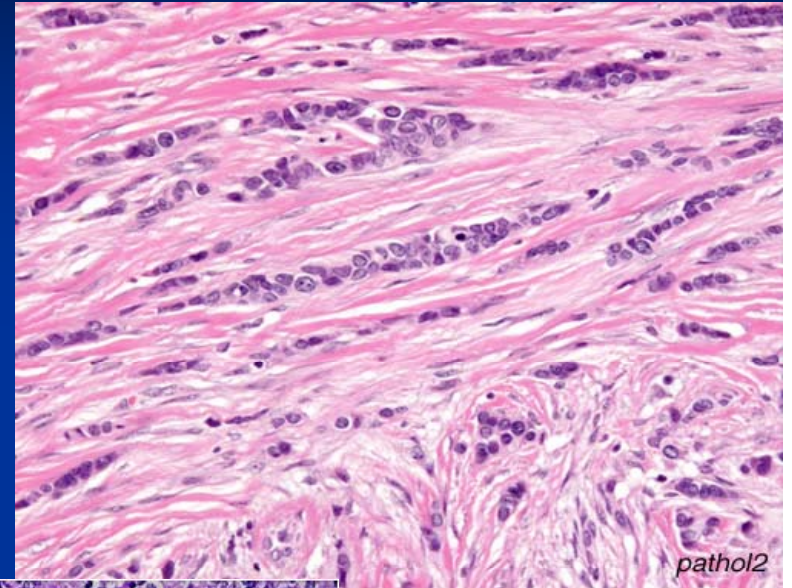
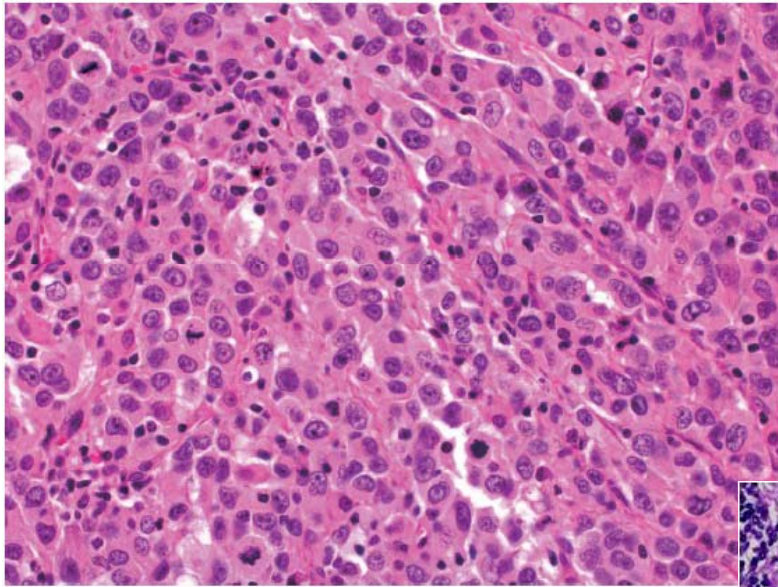


- **stroma cu impregnare cu hemosiderină / calciu** cc. tiroidiene și cc. ovariene



În funcție de *raportul existent între parenchim și stromă* sunt descrise trei aspecte ale carcinoamelor:

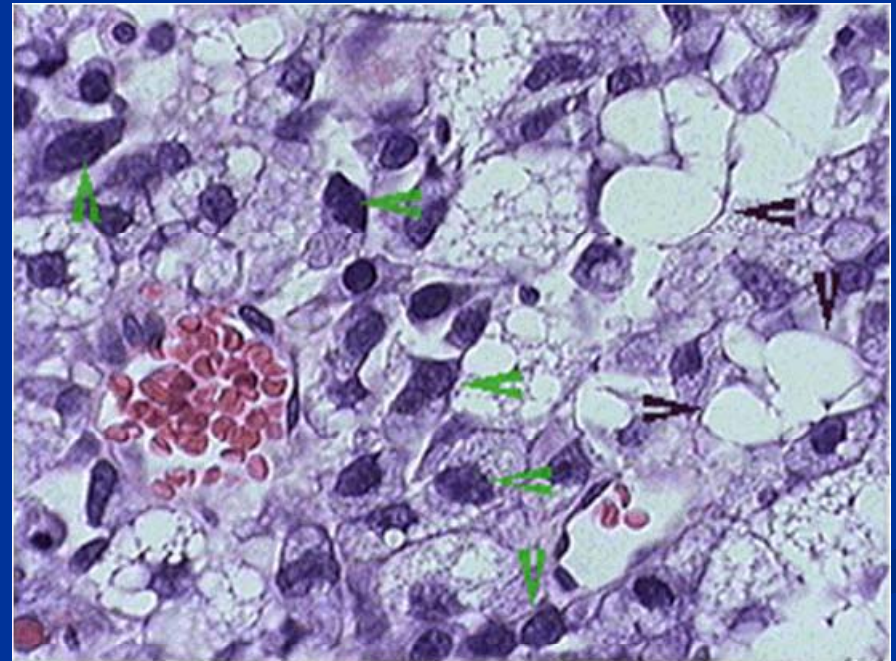
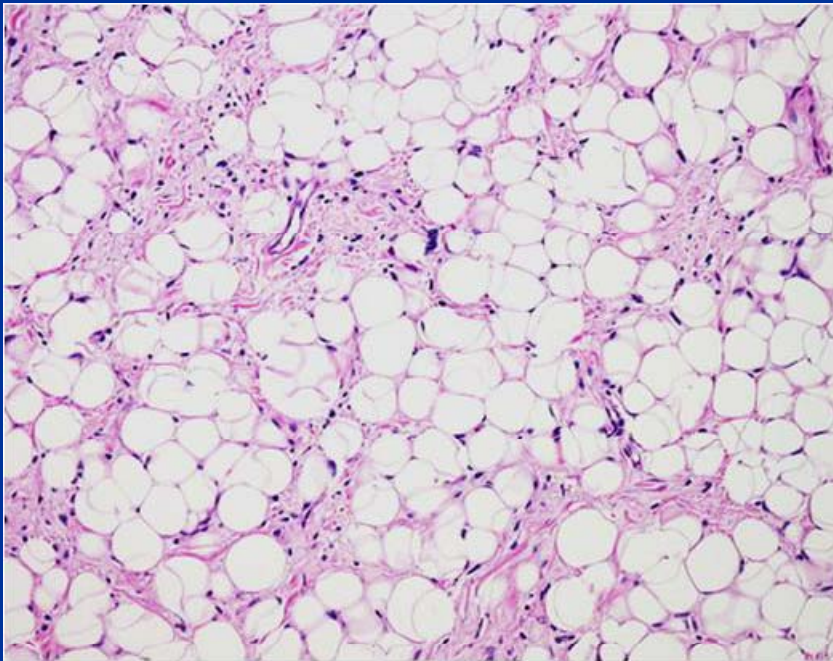
- carcinoamele medulare
- carcinoamele schiroase
- carcinoamele trabeculare



II. SARCOAME

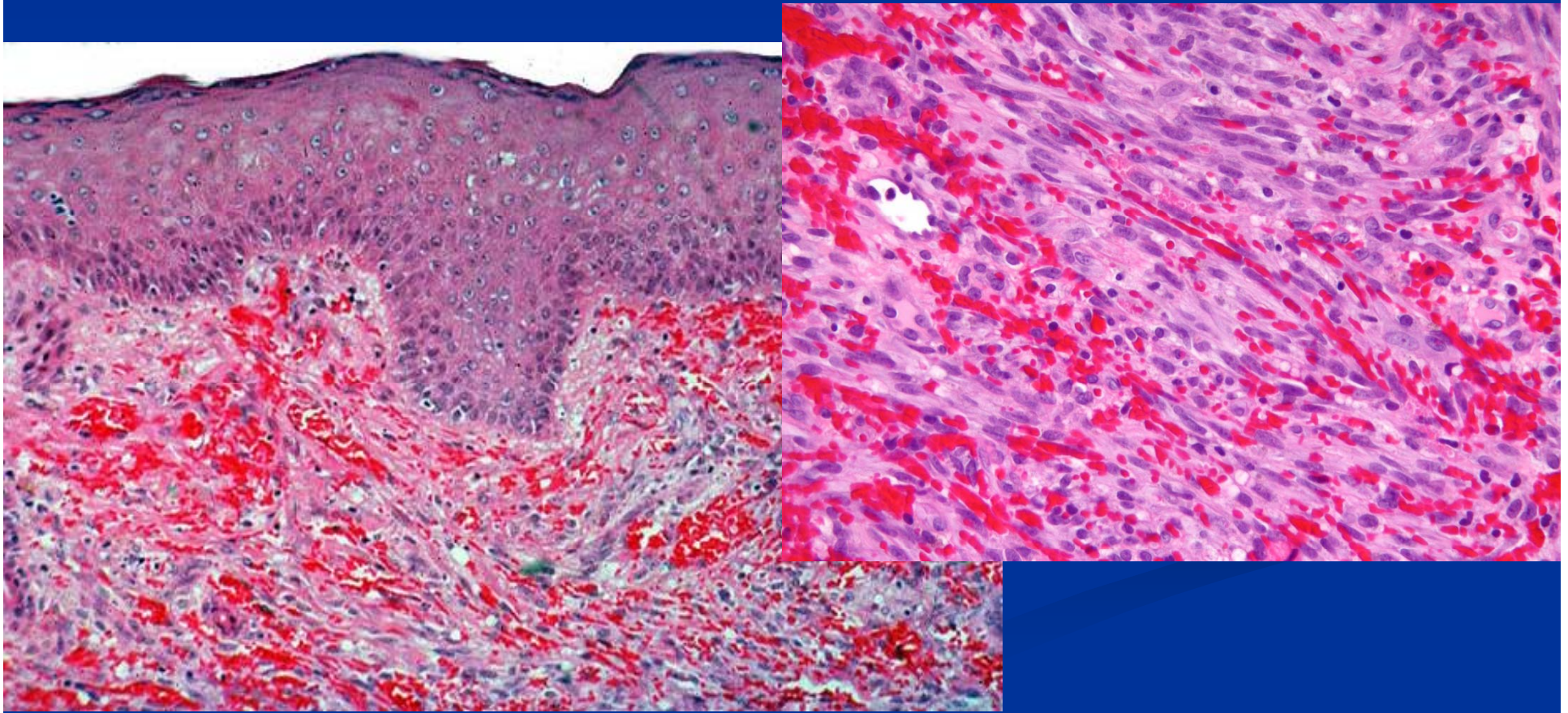
- **Parenchimul sarcoamelor = proliferarea malignă a celulelor țesuturilor mezenchimale.**

- in formele *diferențiate* - asemănătoare cu țesutului de origine, uneori elaborează produse caracteristice varietăților de țesut.
- in formele *slab diferențiate* - asemănare redusă cu țesuturile de origine.



• Stroma sarcoamelor

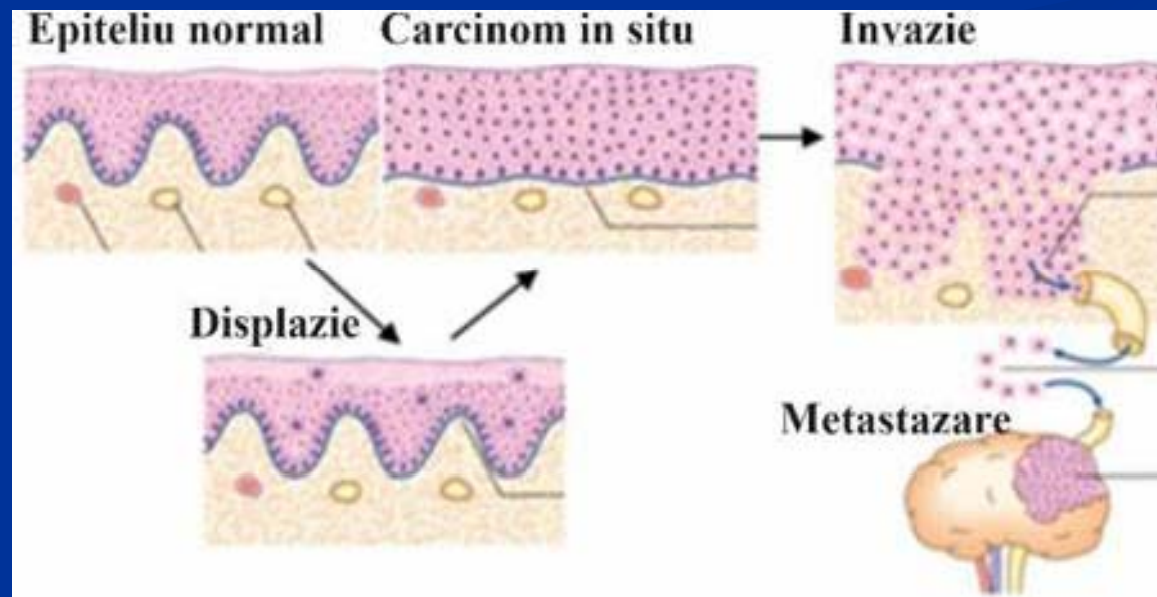
- greu de recunoscut deoarece adesea este redusă cantitativ.
- frecvent este bogat vascularizată prin **vase de tip lacunar** = spații vasculare fără pereți proprii prin care sângele circulă în contact direct de celulele sarcomatoase.
- acest tip de vascularizație explică:
 - frecvența zonelor de hemoragie intratumorală,
 - metastazarea predominant hematogenă.



III. Faza de diseminare si metastazare

Tumorile maligne prezintă 3 modalități de diseminare :

- **infiltrarea** = penetrarea de către celulele tumorale a țesuturilor înconjurătoare pe care le distruge
- **invazia** = penetrarea de către celulele tumorale a vaselor sanghine / limfatice
- **metastazarea** = colonizarea de către celulele tumorale a unor țesuturi situate la distanță de tumora de origine.



Acest comportament anormal se datorează :

- **migrării celulelor tumorale** printre proteinele matricei extracelulare (laminină, fibronectină) și **propagării** de-a lungul anumitor structuri tisulare (teci nervoase, fibre de collagen)
- **pierderii adeziunii intercelulare**: celulele tumorale părăsesc agregatele tumorale datorită :
 - respingerii reciproce datorita încărcăturilor negative (grupari carboxil),
 - datorita mutațiilor anumitor gene supresoare.
- **pierderii inhibiției de contact**
 - **N**: cand două celule N vin în contact → migrarea și proliferarea celulara încetează, deoarece **moleculele de adeziune** (cadherine) inițiază *inhibiția de contact* → transmit semnale la nivelul nucleului care controlează proliferarea.
 - **celulele maligne**: împiedica transmiterea acestor semnale → celulele tumorale continua să prolifereze.
- **pierderea « imobilității » celulare**
 - celulele tumorale
 - secreta / forțează gazda să secrete **proteaze** (MMP) care **digeră membranele bazale** ale epitelilor și vaselor.
 - **inhibitorii tisulari ai MMP (TIMP)** care restricționează MMP sunt **absenti în tumorile invazive**.
 - in stadiile finale celulele tumorale **supraexprimă HCF** (tumor cell migration factors like) și părăsesc masa tumorală primară

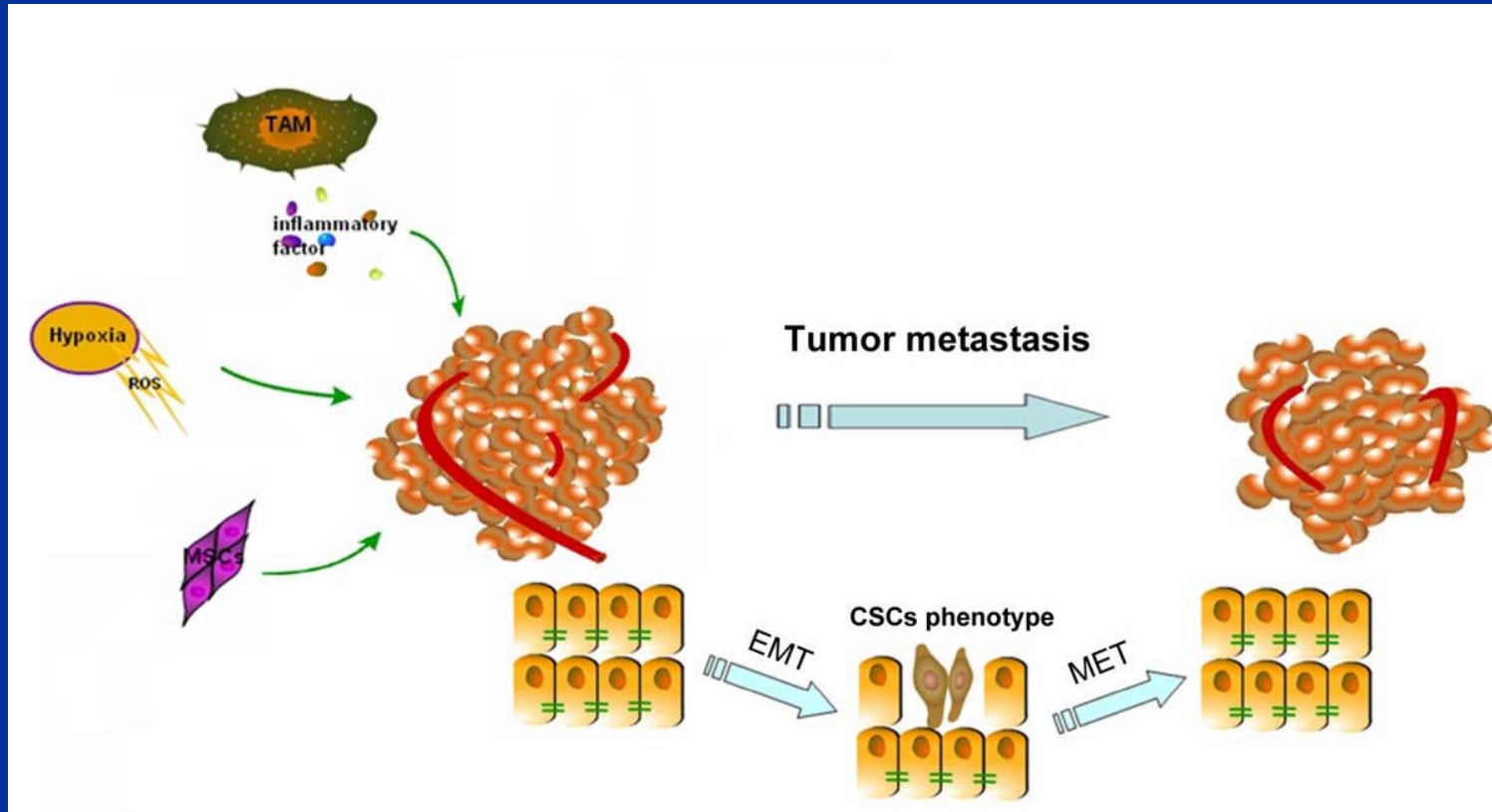
TRANZIȚIA EPITELIO-MEZENCHIMALĂ (EMT) SI MEZENCHIMAL-EPITELIALA (MET)

- **TEM** - celulele canceroase se detașează de cele vecine și invadează MB → raspund la stimuli și își modifică caracteristicile *căpătând motilitate și invazivitate*.
- ulterior, pot intra în circulație direct / prin intermediul sistemului limfatic:
 - **faza invazivă**:
 - majoritatea celulelor tumorale trec din fluxul limfatic → sanghin, unde cele mai multe sunt distruse in 24 ore.
 - o parte este preluată de sângele circulației lacunare → circulația sistemică,
 - o altă parte invadează peretele vascular (frecv venele) → direct în torentul sanghin (**intravazarea**);
 - **formarea embolilor**: în fluxul sanghin celulele tumorale formează agregate care se înconjoară de fibrină → embol tumoral;
 - **faza de însămânțare**: din embolul tumoral se desprind celule izolate care traversează venulele postcapilare și întâlnind molecule de adeziune compatibile, aderă la endoteliu → apoi traversează peretele vascular și invadează organele (**extravazarea**).



Metastazarea la distanță (plămâni, oase, creier):

- organele în care metastazează sunt micromediu străin pentru celulele tumorale → pot rămâne latente / pot prolifera → micrometastaze oculte / detectabile clinic.
- Lipsa semnalelor care induc EMT în organele țintă poate face ca aceste celule să revină la un fenotipul epitelial printr-o **TME**.



CAILE DE DISEMINARE

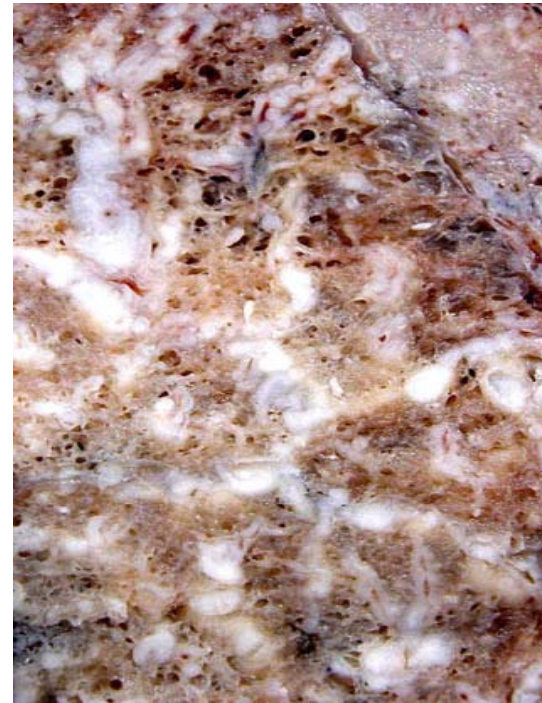
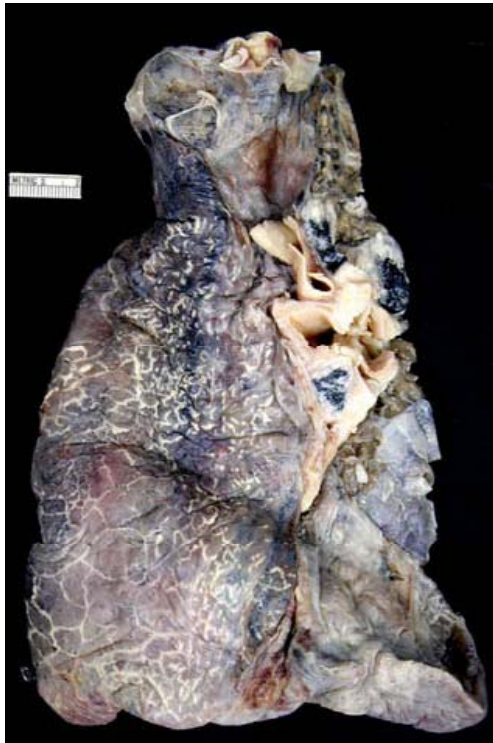
1. Diseminarea pe *cale limfatică* constituie modalitatea obișnuită de diseminare a carcinoamelor:
 - prin emboli canceroși,
 - prin creștere continuă de-a lungul vaselor limfatice (permeație limfatică).
2. Diseminarea *hematogenă* este folosită preferențial de sarcoame:
 - arterială
 - venoasă
3. Diseminarea *nervoasă* (perineurala)
4. Diseminarea prin *cavitățile seroase*
5. Diseminarea prin *conducte naturale* (diseminare canaliculară)
6. Diseminarea prin *contact*

1. Metastazarea limfatică

- Creșterea unor mici grupuri de celule canceroase de-a lungul vaselor limfatice = **permeație limfatică**.

Exp:

- cc. mamare - cresc în lumenul limfaticelor sub formă de cordoane solide și afectează zone întinse ale țesutului mamar.
- CBP cu celule mici - vasele limfatice pline cu celule carcinomatoase proliferate = limfangita carcinomatoasă.

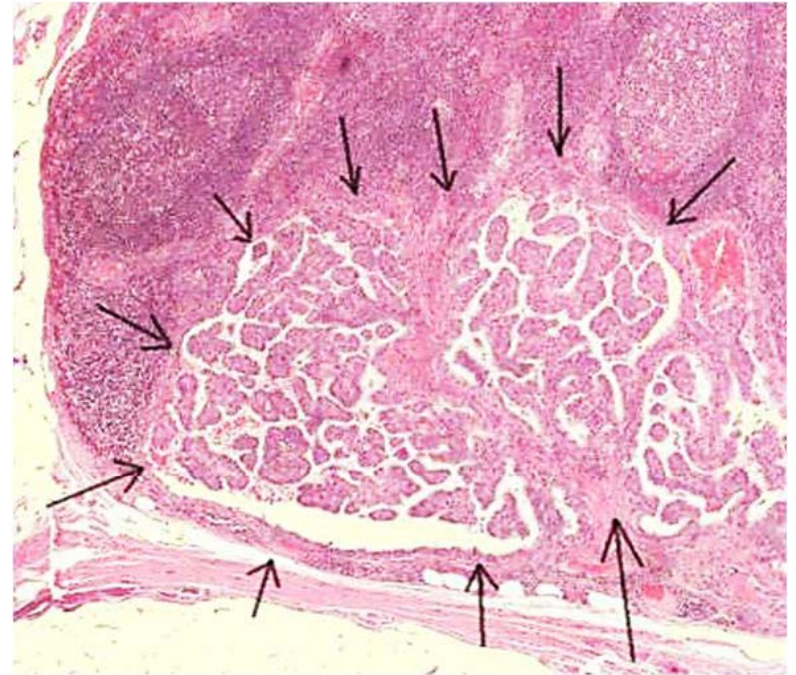
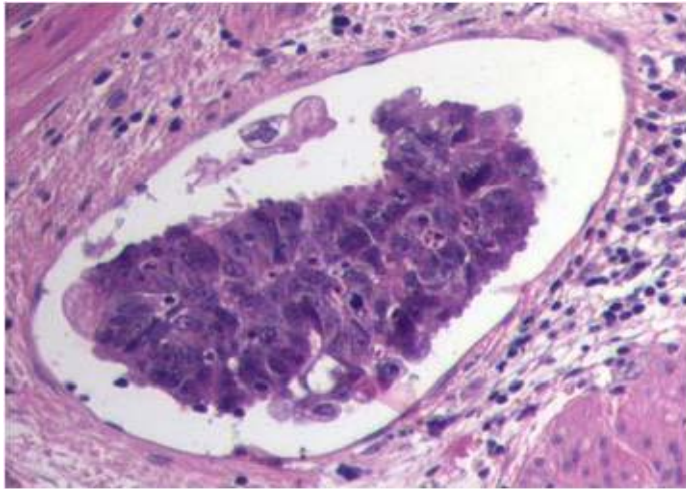


• **Embolii neoplazici** pătrunși în vasele limfatice → sinusurile marginale ale ggl limfatici regionali unde se multiplică → înlocuiesc structura ganglionului (**tumori fiice**).

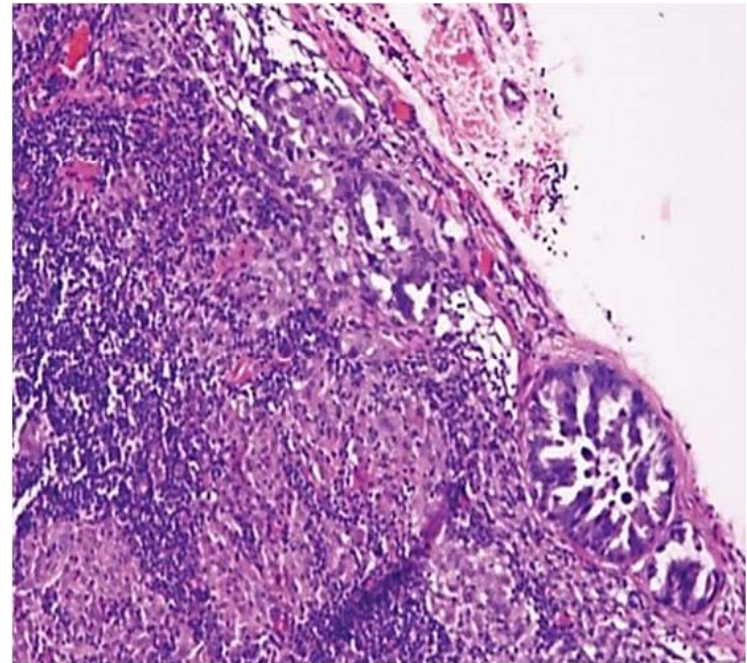
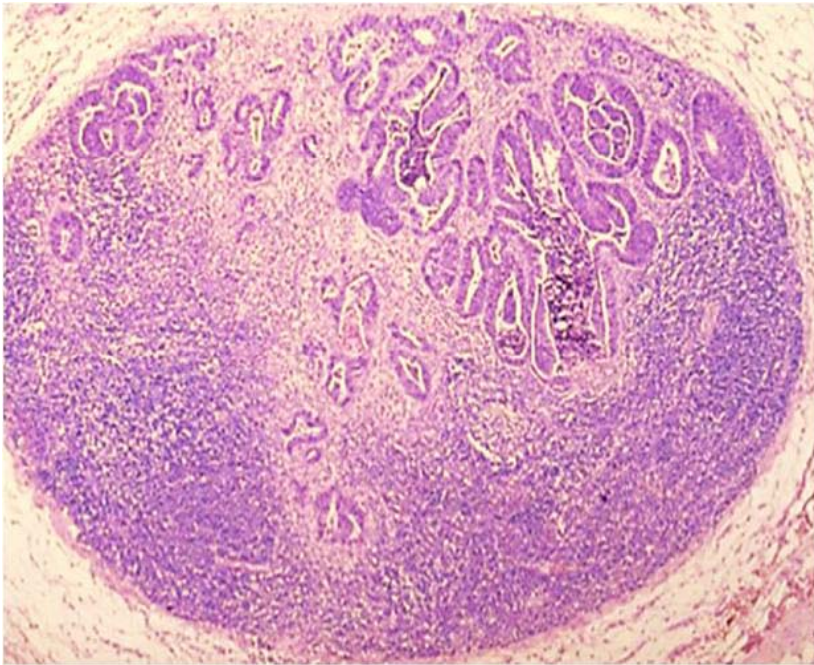
Exp:

- cc. mamelei → metastaze în ggl. axilari,
- CBP → metastaze în ggl. hilari.

În continuare **prin limfaticele eferente embolii tumorale** → **alte grupuri ggl** (**tumori nepoate**).



Adenopatia metastatică - constituie un criteriu de bază în stadializarea și aprecierea prognosticului cancerelor = pN.

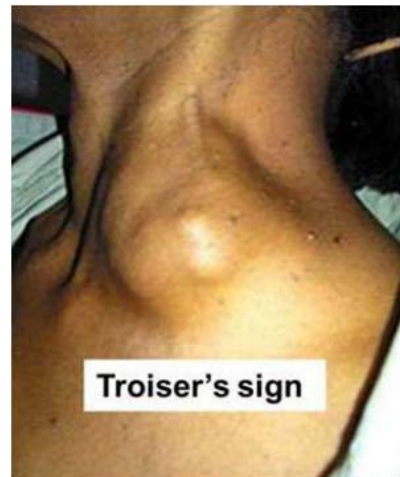


- După ce s-au produs metastaze ganglionare, embolii canceroși → trunchi limfatic mare (canalul toracic) → circulația sanghină = **diseminare limfo-hematogenă**.

→ **ganglionii limfatici nu constituie decât un baraj temporar în diseminarea și generalizarea cancerelor.**

- **Obstrucția vaselor limfatice prin celule neoplazice → inversarea scurgerii limfei → metastaze paradoxale.**

Exp: cc gastric / prostată poate să se însoțească de metastaze la nivelul ggl. supraclaviculari din partea stângă.



2. Metastazarea sanghina

- **Diseminarea pe cale arterială** este rară datorită dificultăților de a penetra peretele arterial care este mai gros.

Exp: in CBP daca embolii neoplazici depășesc capilarele pulmonare sau șunturile arterio-venoase.

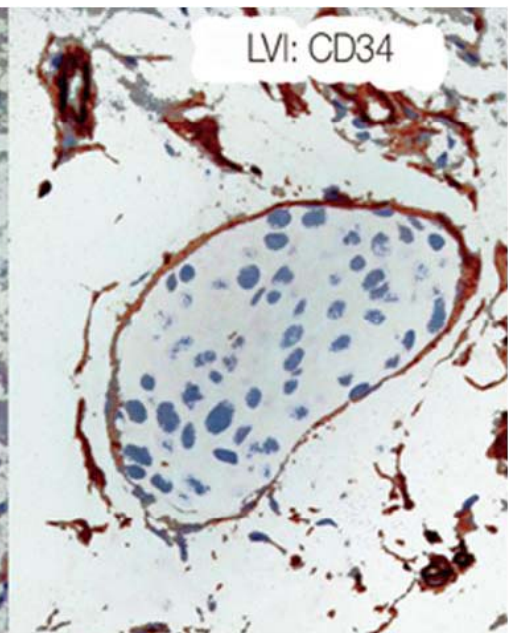
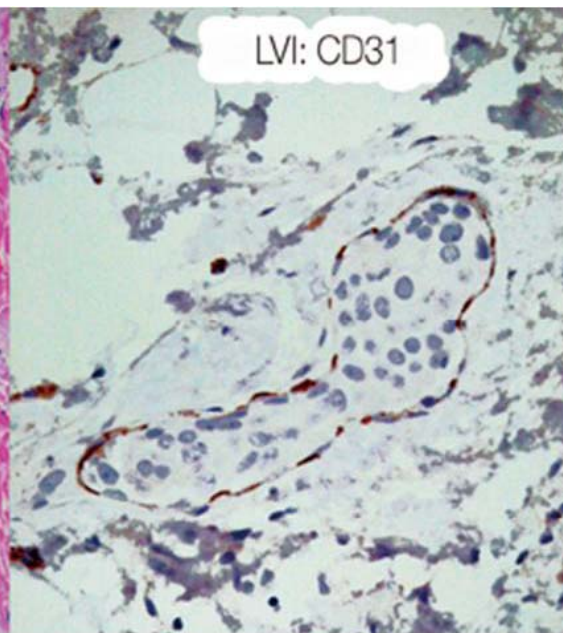
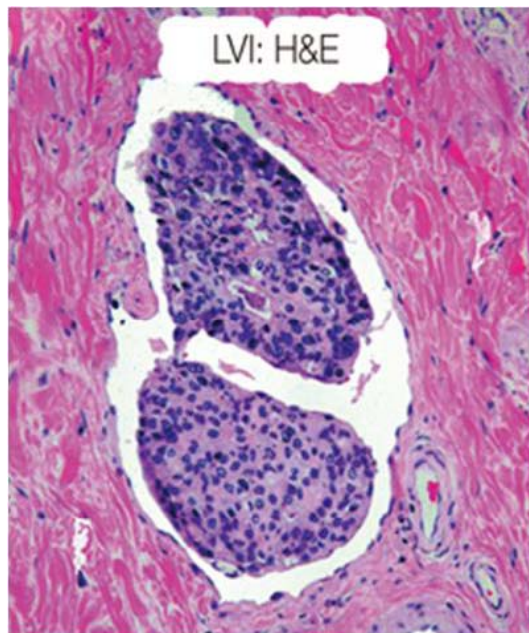
- **Diseminarea pe cale venoasă**

- erodarea pereților venoși,
- vehicularea directă a embolilor neoplazici prin sistemul lacunar al sarcoamelor

→ fluxul venos general → plămâni, ficat și oase.

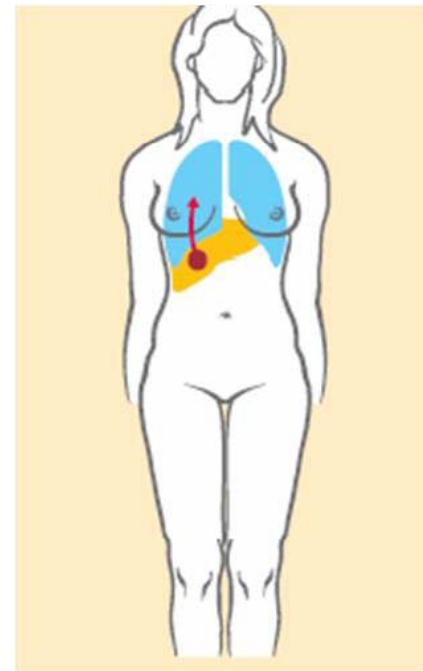
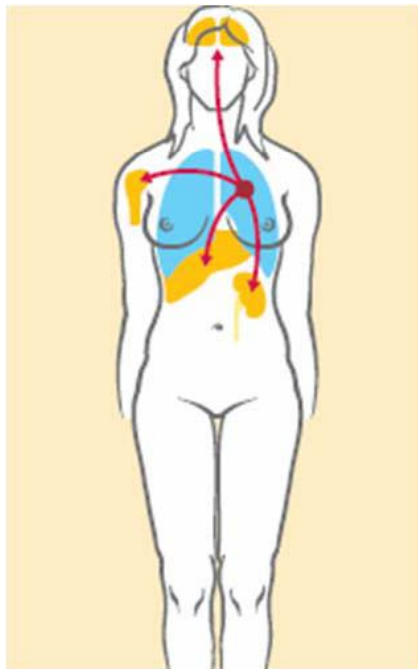
Exp:

- in **plămân** metastazează cancerete tributare sistemului venos cav
- în **ficat** metastazează cancerete tributare sistemului venos port.
- metastazele de la nivelul **coloanei vertebrale** se datorează bogăției plexurilor venoase paravertebrale
 orice creștere a presiunii intraabdominale poate devia sângele venos toracic / abdominal către aceste plexuri →
 neoplaziile maligne dezvoltate în structuri situate pe linia mediană (cc. tiroidiene, cc. prostatei) →
metastaze vertebrale

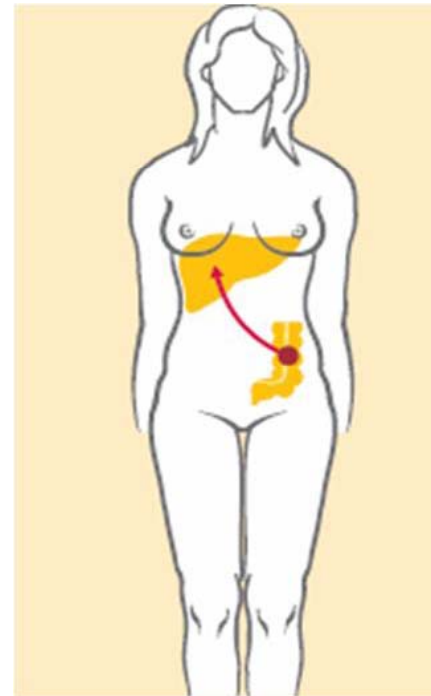
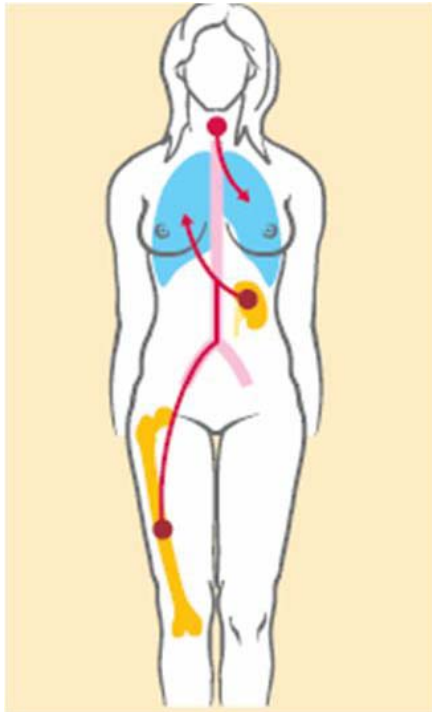


Există 4 patternuri de metastazare hematogenă :

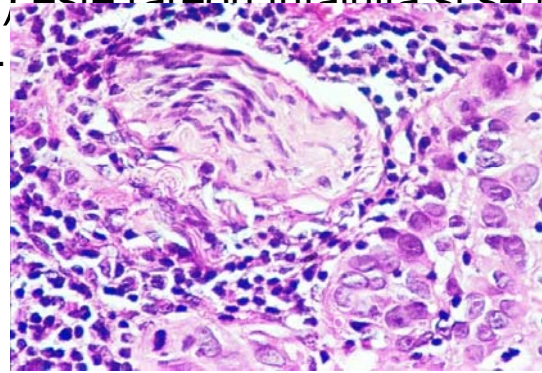
- **patternul pulmonar** : tumora primară pulmonară → vene pulmonare → cordul stâng → aorta
- **patternul hepatic** : tumora primitivă hepatică → venele hepatice (suprahepatice) → cordul drept → plămân → cordul stâng → aorta



- **patternul venei cave** : tumora primară localizată în teritoriul VCS/VCI (rinichi, oase, tiroidă) → cordul drept → plămân (paternul pulmonar) → cordul stâng → aorta
- **patternul venei porte** : tumora primară intestinală → v porta → ficat (paternul hepatic) → venele hepatice → vena cavă → v pulmonara → plămân (paternul pulmonar)



3. Diseminarea nervoasă (perineurală) este rareori întâlnită și se produce diseminare de-a lungul perinervului (cc. prostatei, pancreasului).



4. Diseminarea prin cavități (pleură, peritoneu, pericard, spațiu subarahnoidian) determină metastaze prin descuamare celulară → înșămânțare → noi mase tumorale.
- cc. gastrice prin înșămânțare **transperitoneală** → metastaze bilaterale ovariene (tumori Krukenberg).

- **pleura** și **pericardul** pot fi invadate de CBP și cc. mamare.
- tumorile intracraniene se pot propaga prin **LCR** până la nivelul spațiilor subarahnoidiene.

5. Diseminarea prin conducte naturale (diseminare canaliculară)

determină vehicularea și implantarea celulelor canceroase la distanță față de tumora primitivă.

Exp:

- cc. bazinetului → uretere → vezica urinară.
- CBP → bronhii → noi teritorii pulmonare.
- cc. hepatice → canalicule biliare → noi teritorii ale ficatului.

6. Diseminarea prin contact este extrem de rar întâlnită.

Exp:

- metastaze pe buza superioară de la un carcinom primitiv al buzei inferioare.
- metastaze la nivelul diafragmului prin amprenta unui cc. hepatic

CARACTERELE METASTAZELOR

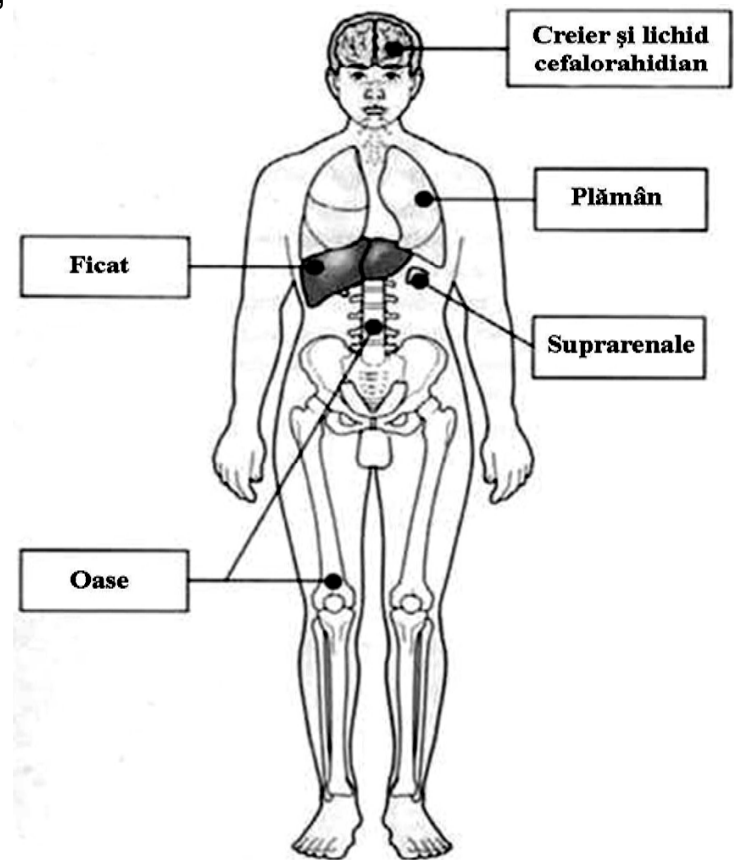
Metastaza = implant canceros situat la distanță față de tumora primitivă.

PATOGENIE

- ajunși în circulație **embolii canceroși + trombocitele si fibrina** formeaza **agregate** → le crește supraviețuirea și probabilitatea de a se implanta în alte structuri.
- **oprirea și extravazarea** lor în locuri situate la distanță față de tumora primitivă, presupune:
 - adeziunea celulelor canceroase la endoteliile vasculare
 - depășirea membranelor bazale prin enzimele proteolitice.
- exista un **tropism** pentru anumite organe care poate fi explicat prin mai multe mecanisme:
 - celulele canceroase ale tumorii primitive pot prezenta **molecule de adeziune** cu **liganzi** exprimați preferențial la nivelul organelor țintă.
 - unele organe țintă pot elibera **factori chemotactici** pentru celulele canceroase dintr-o anumită zonă.
 - unele organe țintă pot fi **medii improprii** pentru dezvoltarea celulelor canceroase (de exp: inhibitorii de proteaze pot preveni dezvoltarea celulelor tumorale).

Sediul metastazelor în ordinea frecvenței :

- ganglionii limfatici (în cazul carcinoamelor),
- ficat,
- plămân,
- oase (coloana vertebrală, oase lungi),
- creier,
- rinichi,
- suprarenale,
- tegument, etc.



- probabilitatea de apariție a metastazelor este cu atât mai mare cu cât tumora primitivă este mai mare.

Excepții:

- cancere de dimensiuni mici cu creștere lentă se pot însoți de metastaze extinse
- cancere de dimensiuni mari cu creștere rapidă pot rămâne doar invazive local.

- având în vedere modul natural de diseminare al cancerelor, localizarea metastazelor este în mare parte dependentă de localizarea tumorii primitive.

Excepții: sunt multe situații în care modul natural de drenare al embolilor neoplazici nu poate explica localizarea metastazelor

- cc. prostatei metastazează preferențial osos
- CBP metastazează cerebral și în suprarenale

Morfologic metastazele sunt cel mai adesea asemănătoare cu tumora primitivă, dar sunt mai puțin invazive și mai bine delimitate decât acestea.

M:

- volumul metastazelor nu este proporțional cu cel al tumorii primitive.

Exp: cancere a căror primă manifestare clinică este dată de volumul mare al metastazelor.

- culoarea și consistența metastazelor este asemănătoare cu cea a tumorii primitive, uneori fiind greu de deosebit.

m:

- structura metastazelor cel mai adesea este asemănătoare cu cea a tumorii inițiale.

- uneori pot fi bine diferențiate sau nediferențiate față de aceasta.

- Determinarea exactă a unui tip tumoral prin colorația HE poate fi uneori dificilă, în special în cazul tumorilor metastatice în care originea primitivă a tumorii este necunoscută.
- În aceste situații este posibilă identificarea diagnosticul de sediu pentru unele carcinoame cu ajutorul a 2-3 anticorpi

Organ / tip de cancer	Anticorp
Glanda mamară	GCDFP15, ER
Plamân	TTF1, napsin A
Stomac	CDX2, Hep Par
Colon	CDX2, CK20
Ficat	Hep Par, arginaza
Rinichi	CD10, PAX2, PAX8
Prostata	PSA, prostateina
Tiroida	TTF1, tireoglobulina

REGRESIA (DEGENERESCENTA), REMISIA SI RECURENTELE TUMORALE

Regresia tumorală (degenerescenta) = modificările regresive survenite într-o tumoră malignă și ocazional în cele benigne.

- sunt datorate :

- creșterii tumorale rapide
- rețelei vasculare insuficient dezvoltată
- intervenției sistemului imun.

- presupune modificări morfologice caracteristice:

- necroza spontană / iatrogenă
- hemoragia spontană datorită necrozei tumorale / terapiei
- cicatrici cu aspect de crater (« crater canceros ») ca în metastazele superficiale

hepatice

- calcificări distrofice : corpii psamomatoși în c. papilare ovariene, c. papilare tiroidiene, meningioame.

Consecințele **regresiei tumorale** pot fi reprezentate de **remisia tumorală** spontană (în absența radio sau chimioterapiei) / postterapeutică.

Remisia tumorală poate fi parțială / completă, când tumora este complet distrusă și nu mai poate fi detectată.

Recurențele tumorale = reapariția tumorilor după rezecție sau remisie completă:

- recurențe **precoce** - reapariția tumorilor în același loc (recurențe locale) și implică un sistem imun compromis
- recurențe **tardive** - tumora reapare după o perioadă liberă de câțiva ani de boală, în general la distanță față de localizarea inițială (recurențe la distanță) și presupun un sistem imun operant.