



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
„МЕДИЦИНСКИ КОЛЕЖ“
ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Лекция №8

ТУМОРИ

Проф. д-р Савелина Поповска, дмн

ТУМОРИ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

“Tumor” лат. означава подутина. Неоплазия (neoplasia) и означава нов растеж.

Туморите представляват тъканни маса, образувани в резултат на абнормна, некоординирана, изразена и автономна пролиферация от клетки, без този процес да има приспособителен характер.

Тази ексцесивна пролиферация на клетки не води до съзряване.

Дефиницията се затруднява от факта, че тяхната етиология не е напълно уточнена.

Науката, която изучава туморите се нарича онкология.

Съвременната онкологична доктрина изисква преди започване на лечение при туморен процес да се постави морфологична диагноза, която включва вида на тумора, тъкънта, от която произлиза (хистогенеза), хистологичен вариант, степен на диференциация, стадии на заболяването.

Роля на патологията

- ◆ информация за редица прогностични и предиктивни фактори .
- ◆ Преценка на адекватността на извършваната оперативна интервенция и има опасност туморът да се появи отново на същото място (рецидив).

В световен мащаб честотата на злокачествените тумори нараства. По причина за смъртност туморите стоят на второ място след сърдечно-съдовите заболявания.

По тази причина са разработени национални програми за профилактика и ранно откриване на туморните заболявания.

В зависимост от тяхната биологична характеристика туморите се делят на доброкачествени (бенигнени) и злокачествени (малигнени). Съществуват и тумори, които стоят между двата вида (тумори с граничен малигнен потенциал) и тумори, при които на базата само на морфологичните методи е трудно да се предвиди тяхната биологична характеристика (с несигурна прогноза).

Характерно за бенигнените тумори е бавният и ограничен начин на растеж. Малигнените тумори нарастват много бързо, разпространяват се навсякъде в тялото (метастазиране) и предизвикват смърт.

Анаплазия

Характерен белег за туморите е нарушената клетъчна диференциация. Клетките не достигат етапа на съзряване и специализация за производство на белтъци, които са характерни за нормалните тъкани, т.е. туморните клетки не постигат пълна диференциация.

В това състояние туморните клетки произвеждат по-голямо или по-малко количество белтъци от нормалните клетки, а също така започват да произвеждат и ненормални необичайни белтъчни продукти за вида клетки, към които те принадлежат. Тези продукти придават нови свойства на туморните клетки, по които те се отличават от нормалните.

Диференциацията на клетките се определя от факта доколко туморните клетки морфологично и функционално приличат на съответстващата нормална клетка. Нарушаването на процеса на диференциацията се означава с термина анаплазия (от гр. *ана* – обратно, *plaseo* – раста).

Диференциацията се проявява на различни нива – електронно-микроскопско, биохимично, енергетично, хистологично, светлинно-микроскопско, имунохистохимично, генетично.

Тези промени са обект на задълбочени проучвания, защото спомагат за уточняване на етиологията и патогенезата и точната диагностика на неоплазмите.

Белези на анаплазията-клетъчен полиморфизъм, полихромазия и атипичните митози.

Те се обединяват в понятието *клетъчен атипизъм*. Тези клетъчни нарушения се намират и при дисплазията, като израз на усилен и неправилен растеж.

1. Клетъчен полиморфизъм.

Означава разлика в размера и формата на туморните клетки. Степента му зависи от степента на анаплазията. Туморните клетки обикновено са с размери по-големи от нормалните, но могат да бъдат като или по-малки от нормалните. Освен това има вариации в размерите на самите клетки – някои са по-големи с различна, необичайна и причудлива форма. Видът на най-незрелите се доближава до ембрионалните клетки.

2. Ядрени и цитоплазмени промени – ядрата на туморните клетки са с най-изразени промени-увеличени по площ, като се променя съотношението ядро/цитоплазма от 1:5 в норма до 1:1 при туморите. Ядрата също показват вариации в големината и формата.

Ядреният хроматин груб с неправилни струпвания. Ядрената мембрана е с неправилни контури. В резултат на увеличаване на съдържанието на ДНК ядрото се оцветява по-добре от хематоксилина и това се нарича хиперхромазия.

Ядърцата се увеличават по площ и стават по-добре видими.

3. Митози.

При нискодиференцираните тумори се увеличават броя на митозите за разлика от бенигнените тумори и добре диференцираните злокачествени. Освен увеличен МИ за злокачествените тумори са характерни неправилни митози. Туморните клетки се различават от нормалните клетки по количеството ДНК.

Това е израз на генетичните аномалии, които са характерни за туморите. Те съдържат различен брой хромозоми или в тях настъпват делеции и транслокации.

Гореописаните белези на анаплазия са характерни за злокачествените тумори.

За доброкачествените тумори е характерен *тъкътния атипизъм*. Туморната тъкан не изглежда като нормална – клетките губят способността си да се подреждат по определен начин. Туморните клетки формират възли с хаотично подреждане на клетките. Нормалните структури на органа, в които се развива доброкачествения тумор се избутват от него, като последния сформира капсула, което го отграничава от околните тъкани.

Липсват обаче белезите на клетъчен полиморфизъм, неправилни митози и полихромазия (различие в оцветяване), характерни за малигнените тумори.

**ЕТИОЛОГИЯ НА ТУМОРИТЕ.
ГЕНЕТИЧНА ТЕОРИЯ. ВИРУСНИ
ВЪЗДЕЙСТВИЯ. БАКТЕРИАЛНИ И
ПАРАЗИТНИ ВЪЗДЕЙСТВИЯ**

Причините за развитието на туморите са многостранно проучвани, но и досега все още остават неустановени.

Процесът на превръщане на нормалната клетка в туморна се означава като онкогенеза или канцерогенеза, а агентите, които ги предизвикват – като онкогени и канцерогени.

Според произхода и начина на въздействие канцерогенните фактори могат да се разделят на: екзогенни или фактори на околната среда и генетични, определящи индивидуалната чувствителност и предразположение към развитието на тумори. Последните са залегнали в основите на т.нар. генетична теория.

Генетичните нарушения могат да се проявят и на хромозомно ниво. Практическо значение имат постоянните хромозомни аномалии, които по настоящем имат и диагностична стойност. Известни са: Филаделфийската хромозома (Ph) в 22 чифт при хроничната миелолевкоза.

Нарушенията в генома, обуславящи развитието на рак могат да се дължат на

1. Наследствено предавани гени
2. Вирусни, бактериални и паразитни въздействия
3. Въздействие на химични фактори
4. Въздействие на физични фактори
5. Влияние на хормонални фактори

Фамилният характер на някои тумори е безспорно доказан. Такива са – множествената полипоза на дебелото черво, която е фон за развитието на аденокарцином в млада възраст, свързан с мутации в 5 хромозома; при заболяването ксеродерма пигментозум. При него е налице ензимен дефект, който предразполага по-висока чувствителност към слънчевата радиация и от предраковото състояние може да премине в тумор.

Фамилии, у които е установен генния локус BRAC 1 са предразположени към появата на рак на гърдата, овариални и стомашни карциноми. Установена е връзка с мутации в BRCA1 локуса и сигнификантен увеличен риск от карцином на ректума, а мутациите на BRCA2 са свързани с увеличаване риска от карцином на стомаха и жлъчния мехур.

Вирусни въздействия

Вирусите способни да предизвикват туморни разраствания у животните и човека се наричат онкогенни вируси. В зависимост от техния строеж и механизъм на действие те се разделят на РНК вируси и ДНК вируси.

Механизмът на канцерогенно действие на РНК и ДНК вирусите е различен. За РНК вирусите се приема т.нар. *трансдукционна хипотеза* при която основна роля има ензима обратна транскриптаза. Чрез него се произвежда вътреклетъчно ДНК копия на вирусната РНК, които могат да се настанят в генома на приемника като вирусен онкоген или в съседство на ендегенен протоонкоген, който се активира.

За ДНК вирусите се приема т.нар. *инсерционна хипотеза*, според която ДНК вирусите действат директно чрез настаняване в генома на клетката гостоприемник.

Онкогенните РНК вируси се подразделят на 3 групи:

- ◆ Саркомни вируси
- ◆ Левкемични вируси
- ◆ Вируси причиняващи тумори на млечната жлеза.

Те предизвикат различни неоплазми (левкози, лимфоми, саркоми) у експериментални животни и в малък брой случаи при човека.

Към ДНК вирусите спадат папилома вирус, херпес вирус, вируса на хепатит В. От групата на папилома вирус канцерогенно действие има човешкият папилома вирус (HPV), който води до развитието на цервикални интраепителни неоплазми (дисплазии) и инвазивен плоскоклетъчен карцином на маточната шийка.

Карциномът на черния дроб, често се асоцира с причинителя на вирусен хепатит В.

Известни със своето канцерогенно действие са: *H. pylori* – Gr- пръчица, която се асоцира с развитието на аденокарцином и лимфом на стомаха, а преболедуването от шистозомиаза (паразитоза) може да обуслови развитие на тумори на пикочния мехур.

**ХИМИЧНА
КАНЦЕРОГЕНЕЗА
(ВЪЗДЕЙСТВИЯ НА
ХИМИЧНИ ФАКТОРИ)**

Развитието на туморите според привържениците на физико-химичната и иритационната теория се свързва с въздействието на различни фактори на дразнене предимно с химичен или физичен произход. Според механизма си на действие се различават два вида канцерогени:

с пряко локално действие и действащи чрез метаболити. Повечето онкогенни фактори въздействат на ДНК.

Химичната канцерогенеза е един многостъпален процес, преминаващ през два стадия

Стадий на инициация (начално превръщане)

Стадий на промоция (ускоряване)

През първият стадий химичните вещества имат продължителен ефект върху генома, което води до клетъчни мутации, а вторият стадий е свързан с продължителното действие на промотор, който предизвиква иритация и промяна в генната експресия. Роля на инициатори играят различни химични вещества (афлатоксини, онкогенни вируси, рентгенови лъчи). Промотори са кротоново масло, мастни и жлъчни киселини, повърхностно активни вещества и други. Най-често срещаните химични канцерогени са:

- ◆ **Полицикличните въглеводороди** – тук спадат 1,2 бензантрацен; 1,2,5,6 – диабензантрацен; 3,4 – бензпирена; метилхонантрен от групата на фенантрена, както и групата на нитрозамините. Тук се отнасят и първите наблюдения върху рак на скротума у коминочистачи, с което е показано канцерогенното действие на катраните. Експериментално е доказано, че диабезантрацена и бензпирена играят роля в развитието на епидермалния рак.

- ◆ **Тютюнопушенето** – в дима на цигарите са доказани множество канцерогени. Това са преди всичко полициклични въглеродороди (катрани), които в черния дроб се превръщат в краен канцероген (епоксид).
- ◆ При пушачите, които пушат по 1 пакет цигари дневно в продължение на 10 години съществува 10 пъти по-голям риск за заболяване от рак на белия дроб. В рисковата група се включват и пасивните пушачи (хора живеещи и работещи в среда на пушачи). Тютюнопушенето е главен фактор и за появата на рак на ларинкса, а специално при пушачи с лула – рак на долната устна.

- ◆ **Ароматни амини** – по-често това са бензидин и нафтиламин, които участват в състава на някои бои. Ароматните амини играят роля на проканцерогени, които в организма се превръщат в канцерогенни метаболити, екскретиращи се с урината.
- Афлатоксинът** – е продукт на гъбата *Aspergillus flavus*, която се развива предимно в зърнени храни, съхранявани в условия на влага. Приет в големи количества той предизвиква некроза на хепатоцитите, а многократните малки дози предизвикват мутации в тумор-супресорния ген p53.

- ◆ **Противоракови препарати** – някои антитуморни медикаменти се включват в синтеза на нуклеиновите киселини не само на ракови, но и на нормални клетки и в следствие могат да предизвикат онкогенни мутации.
- ◆ **Азбест** – инхалацията на азбестови влакна с диаметър по-малък от 0,25mm обуславя развитието на азбестоза. Среща се по-често у корабостроители и канцерогенното му действие е свързано с развитието на рак на белия дроб и мезотелиома на плеврата.

- ◆ Канцерогенна активност имат и някои ендогенни фактори като холестерол, съдържащ се в жлъчните камъни, което определя съчетанието на рак на жлъчния мехур с дългогодишна холелитиаза. Многостъпалният процес на химичната канцерогенеза протича тласъчно като времето между първия тласък и клиничната изява може да бъде различно дълъг. Този период се нарича латентен период. Например латентния период за рак на белия дроб и/или мезотелиома е от 15 до 30 години.

**РАДИАЦИОННА ОНКОГЕНЕЗА
(ФИЗИЧНИ ФАКТОРИ).
ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА
ХОРМОНАЛНИ ФАКТОРИ.**

Физичните фактори са едни от най-често срещаните канцерогени в природата и практиката. Несъмнено е доказана ролята на:

- ◆ **Ултравиолетовите лъчи**
- ◆ С напредване на възрастта възстановителните процеси отслабват и това определя по-честото развитие на кожен рак (плоскоклетъчен и базоцелуларен), както и малигнен меланом.;
- ◆ **Рентгенови лъчи** Лъчетерапията при някои неоплазми засилва риска от развитието на друг тумор след латентен период от 10-20 години.

- ◆ **Радиоизотопи** – те също могат да играят ролята на канцероген. Радиоактивният йод, прилаган за лечение на заболявания на щитовидната жлеза увеличава риска от развитието на карцином на жлезата след период от 15-20 години.
- ◆ **Ядрени въздействия** – след атомните бомбардировки в Хирошима и Нагазаки бе наблюдавано 11 респ. 18 пъти по-често левкоза, а също така зачестяване на рака на гърдата, белия дроб и щитовидната жлеза.

Хормоналните фактори се отнасят към т.нар. ендогенни канцерогени. Към тях се отнасят предимно естрогени, андрогени.

Доказано е, че засилената естрогенна продукция (при естроген продуциращи яйчникови тумори), по-често обуславя развитието на ендометриален карцином, а експериментално са получени и тумори на млечната жлеза, тестисите, черния дроб и гладката мускулатура. Някои тумори съдържат рецептори за определени хормони, които са свързани с растежа и размножаването на раковите клетки. Например ракът на простатната жлеза е зависим от нивото на андрогените, ракът на гърдата често пъти е зависим от естрогени и по-малко от прогестерони.

ПРЕКАНЦЕРОЗИ

Определение: Патологични процеси, които благоприятстват туморния растеж се означават като преканцерози. По принцип това са заболявания, които протичат с включване на механизми свързани със засилване на клетъчния растеж. Те служат като основа за нарушаване на неговата регулация и генетичен контрол, а то от своя страна може да има като резултат преминаване в злокачествен тумор. Преканцерозите се характеризират с огнищност на процеса, дълготрайния характер и за разлика от туморите могат да имат обратно развитие. Различават се:

облигатни преканцерози - при които в 20-30% от случаите преминават в туморни процеси

факултативни преканцерози – които в 5-10% се трансформират в злокачествени тумори

Макар и условно преканцерозите могат да бъдат разделени на 3 групи:

Възпалителни заболявания

Нарушения в развитието (включително генни аномалии)

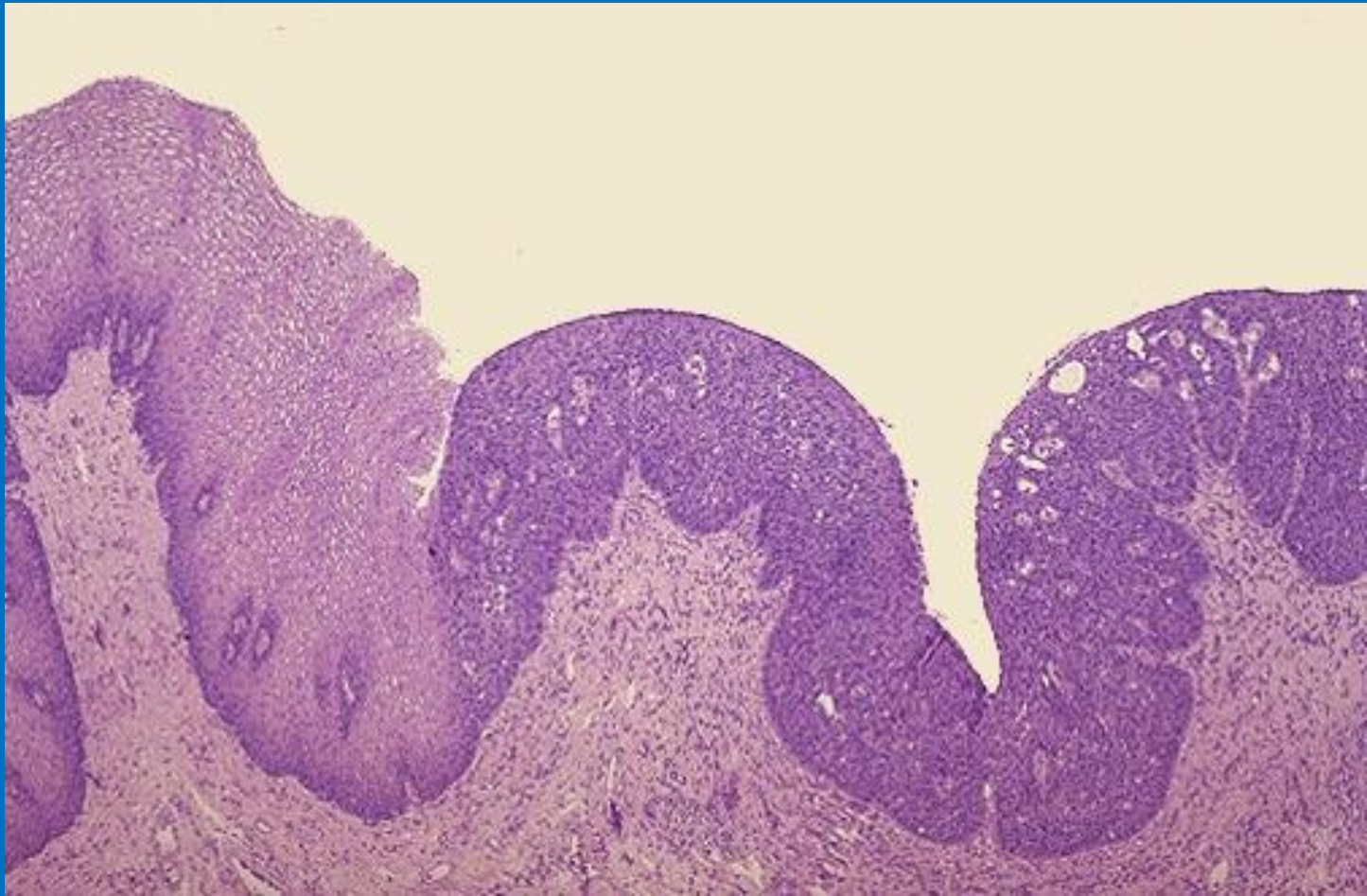
Доброкачествени тумори и хормонално обусловени хиперплазии

Към първата група се отнасят язвата на стомаха, при която 5-10% от болните развиват аденокарцином, т.н. улкус карцином. Интересно е да се знае, че за разлика от стомашната язва, дуоденалната много рядко може да послужи за начало на злокачествени тумори. Чернодробната цироза е фон на който може да се развие хепатоцелуларен карцином. Много често карцином на жлъчния мехур възниква върху предшестващ хроничен калкулозен холецистит. При някои от тези заболявания могат ясно да се отчетат нарушения в клетъчния растеж, като абнормна регенерация, метаплазия и дисплазия.

Тези процеси водят до структурно преустройство в органите и тъканите, което се явява основа за появата на огнищни пролиферации и дисплазии. По-съществено значение има епителната дисплазия, при която се увеличава клетъчния атипизъм във връзка с нарушената координация между клетъчната пролиферация и диференциация.

Дисплазията може да се наблюдава навсякъде по лигавиците, но най-добре се проявява в областта на маточната шийка. Подразделя се на 3 степени, като третата степен е с най-големи отклонения от нормалния епител, дори е трудно отличима от *carcinoma in situ* (рак на място), като предшественик на инвазивен рак. Подобна стадийност с развитие на епителни дисплазии се наблюдава и при множествената полипоза на червата, левкоплакия на устната кухина.

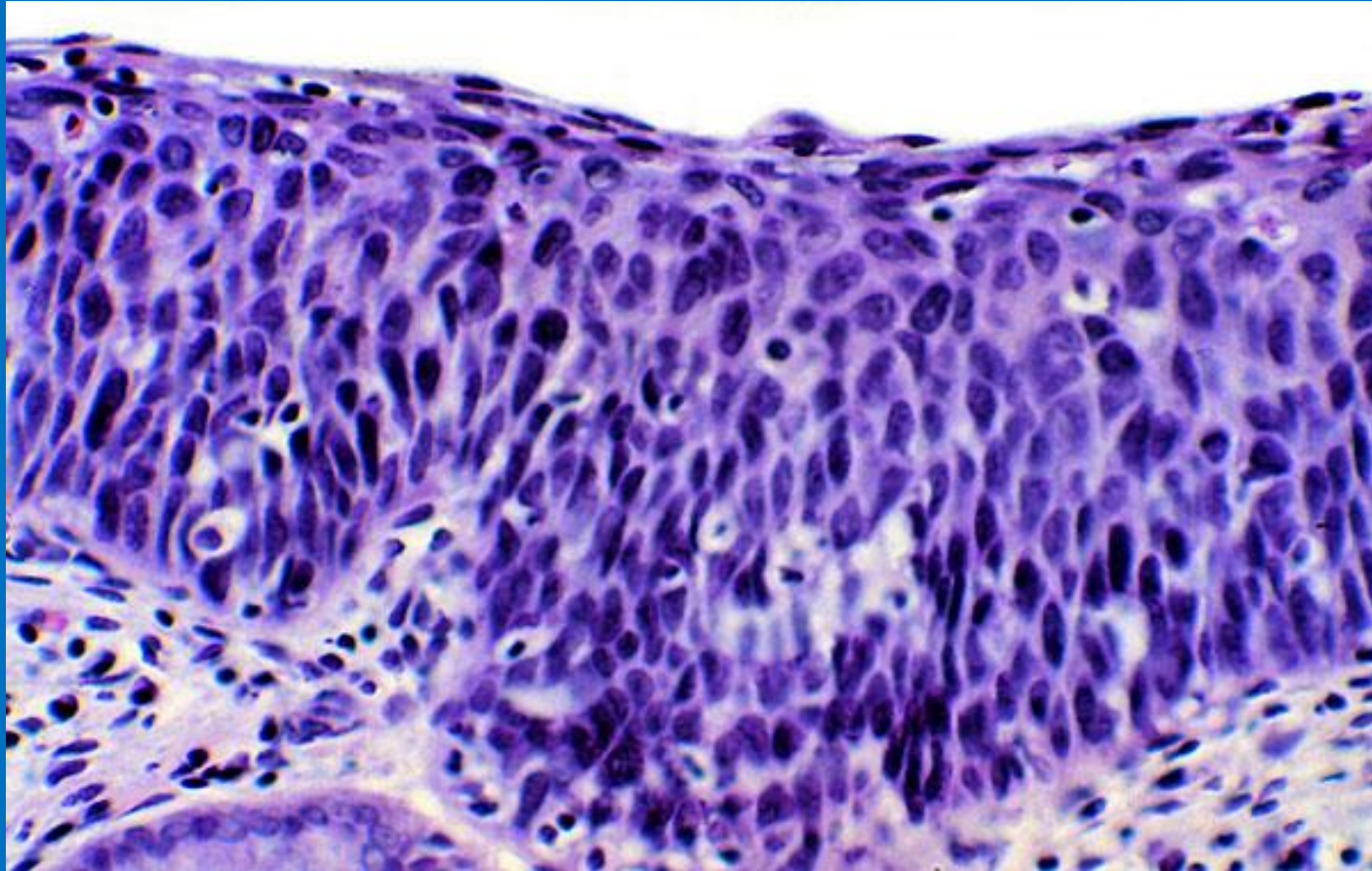
Дисплазия на маточната шийка



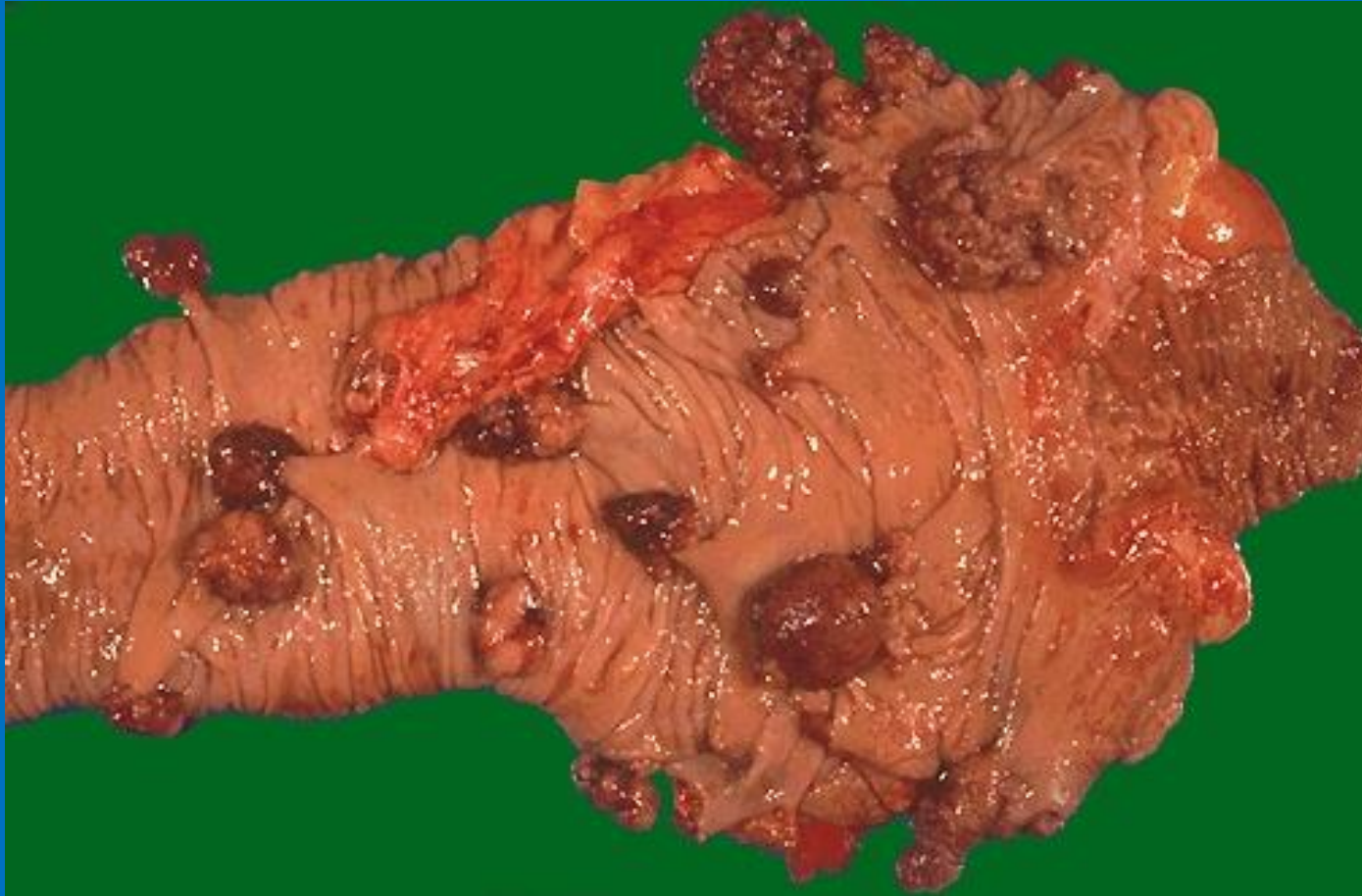
Маточна шийка с рак на място- макроскопски вид



Рак на място-микроскопски вид



Полипоза на дебелото черво- макроскопски вид



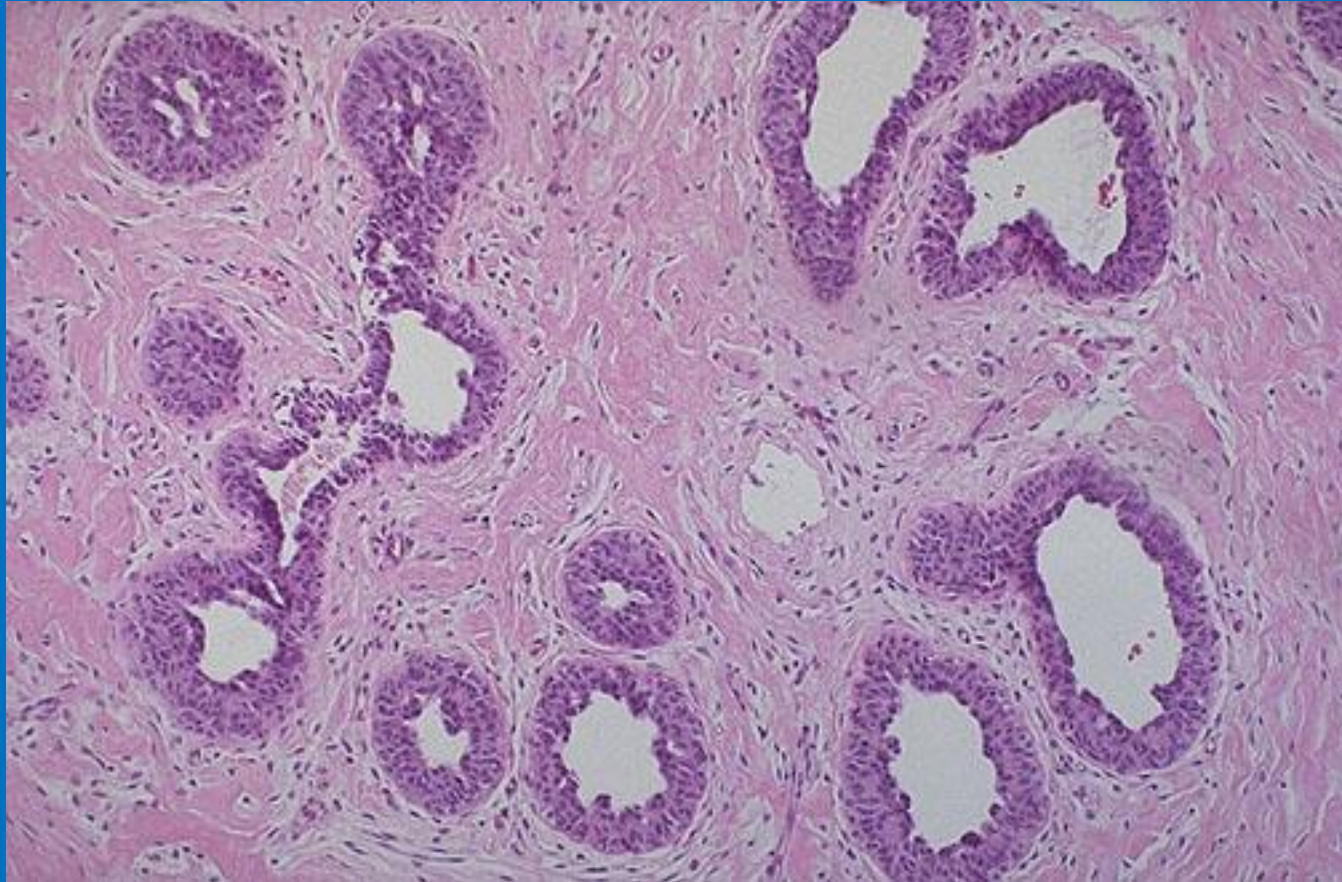
Към втората група се отнасят някои нарушения свързани с развитието, които са послужили като основа на т.нар. дизонтогенетична теория за рака. Своето потвърждение тя намира с появата на тумори на базата на малформации, т.нар. тератоми. Някои вродени генни аномалии като пигментен невус може да премине в меланом; крипторхизъм в герминативно клетъчен тумор на тестиса.

Пигментни невузи-макроскопски ВИД



Третата група включва редица доброкачествени новообразувания, които могат да се трансформират в малигнени. Като примери могат да се посочат полипите на стомаха и колона. В тази група могат да бъдат отнесени и хормонално обусловените хиперплазии като – хиперплазия на ендометриума.

Фиброкистична мастопатия- ХИСТОЛОГИЧЕН ВИД



Преканцерозите се превръщат в истински неоплазми след различно дълъг латентен период от време (10-40год.) който е различен за различните видове тумори.

Въз основа на познанията за преканцерозите е организирана и профилактиката на туморите чрез ранното откриване и своевременно лечение на тези процеси. Ако те бъдат своевременно отстранени това води до пълното предотвратяване на развитието на рак от тях.

**МАКРОСКОПСКИ ВИД
И ХИСТОЛОГИЧНО
УСТРОЙСТВО НА
ТУМОРИТЕ.**

**ПАРЕНХИМ И СТРОМА
НА ТУМОРИТЕ**

Макроскопският вид на туморите е много разнообразен. Основната класическа форма е във вид на възел или бучка, но има редица отклонения от тях както и изменения в хода, развитието и растежа на самия тумор. Туморният растеж може да бъде:

- ◆ **Уницентричен – неопластичната трансформация започва от един пролиферативен център**
- ◆ **Мултицентричен – неопластичната трансформация започва едновременно от няколко огнища (дифузен или системен характер)**
- ◆ **Ендофитен растеж, т.е. в стената на даден кухинен орган. Той може да има следните разновидности – *кълбовидна форма*, най-често това са доброкачествени тумори, като аденоми на щитовидната жлеза, леомиоми на матката, фиброми които често са капсулирани.**
- ◆ ***Скирозна форма* – тумори с дифузно разпространение и изразен инфилтративен растеж.**
- ◆ ***Улцерозна форма* – разязвяването е резултат от инфилтративния и деструктивния растеж на туморите или развитие на некроза поради бързия растеж.**

Фиброма-макроскопски вид



- ◆ **Екзофитен растеж** – туморът расте към лумена на кухите органи по серозите или кожата. Той може да се прояви в следните форми: *полипи* – ограничено разрастване навън към лумена на органите, което може да бъде разположено на широка основа или на тънко краче. При доброкачествените полипоидни тумори повърхността е гладка, налобена и със запазена цялост, а при злокачествените с такава форма се наблюдават некрози и разязвявания.
- ◆ **Гъбовидна (фунгозна) форма** – разрастналият тумор наподобява гъба и се среща по-често в гастроинтестиналния тракт.
- ◆ **Папиларна форма** – туморите имат характерен дървовидно разклонен вид. Тази форма на растеж се наблюдава често в пикочния мехур, страничните мозъчни вентрикули и гастроинтестиналния тракт.
- ◆ **Кистозна форма** – наблюдава се обикновено при тумори от жлезисти органи без изходни канали каквито са кистите на яйчниците, на щитовидната жлеза и други.

Папиларен карцином - макроскопски вид



Кистаденом на яйчника - макроскопски вид



Големината на туморите може да варира от едва забележимо малко възелче до размери колкото портокал или детска глава.

На срез неоплазмите имат разнообразен вид, като тези с епителен произход поради огнищния си строеж имат зърнест вид, а мезенхимните са хомогенни и се оприличават на рибе месо.

Често срезната повърхност е пъстра, поради наличие на некрози или кръвоизливи.

Цветът им е най-често сиво-белезникав, но при тумори съдържащи пигмент може да бъде жълтеникав или черен.

Хистологично туморите са устроени от две компоненти:

***Туморен паренхим*, което всъщност представлява сборът от самите туморни клетки, които определят неговия произход. Той може да бъде представен под формата на различни структури като гнезда, повлекла, снопчета, жлезисти и каналчести образувания. Туморите с епителен произход (аденоми и карциноми) се отличават с огнищен, гнезден строеж на паренхима.**

Туморна строма - съставена от съединителна тъкан, кръвоносни , лимфни съдове и нервни окончания. Стромата представлява връзката на тумора с организма носител и осигурява изхранването на туморния паренхим. Често пъти в стромата се наблюдават клетки характерни за хроничното възпаление, т.нар. стромна реакция, която е представена от лимфоцити, плазмоцити, макрофаги, и която е израз на имунната реакция на организма спрямо антигени, свойствени за самите туморни клетки. В нея могат да настъпят и циркулаторни нарушения с оток, хиалинизация с редукция на кръвоносните съдове, отлагане на калций с костна метаплазия.

Туморът може да притежава и капсула, която го отделя от околната тъкан на даден орган и е изградена само от съединителна тъкан.Тя е присъща за доброкачествените тумори,докато при злокачествените такава липсва или е нарушена от туморната инвазия.

**ДОБРОКАЧЕСТВЕНИ И
ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ
ТУМОРИ.**

ХАРАКТЕРИСТИКА.

ПРИНЦИПНА РАЗЛИКА.

**ТУМОРИ С ГРАНИЧНА
МАЛИГНЕНОСТ**

Съобразно морфологията на туморите и тяхното клинично протичане те се делят на доброкачествени и злокачествени. Това деление до някъде има относителен характер. Основният критерий е биологичното поведение и най-вече дали новообразуванието води до смърт или не. Биологичният ход на туморите от своя страна е зависим от локализацията им и от свойството да променят своята злокачественост в хода на развитие. Класическите критерии при разграничаване на доброкачествени от злокачествени тумори се отнасят до начина на растеж спрямо останалите тъкани, способността да дават метастази и да рецидивират след отстраняването им. Допълнителен белег е наличието или липса на капсула.

Доброкачествените тумори се характеризират с това, че са съставени от: сравнително добре диференцирани клетки, по които може да се определи от коя изходна тъкан са се развили

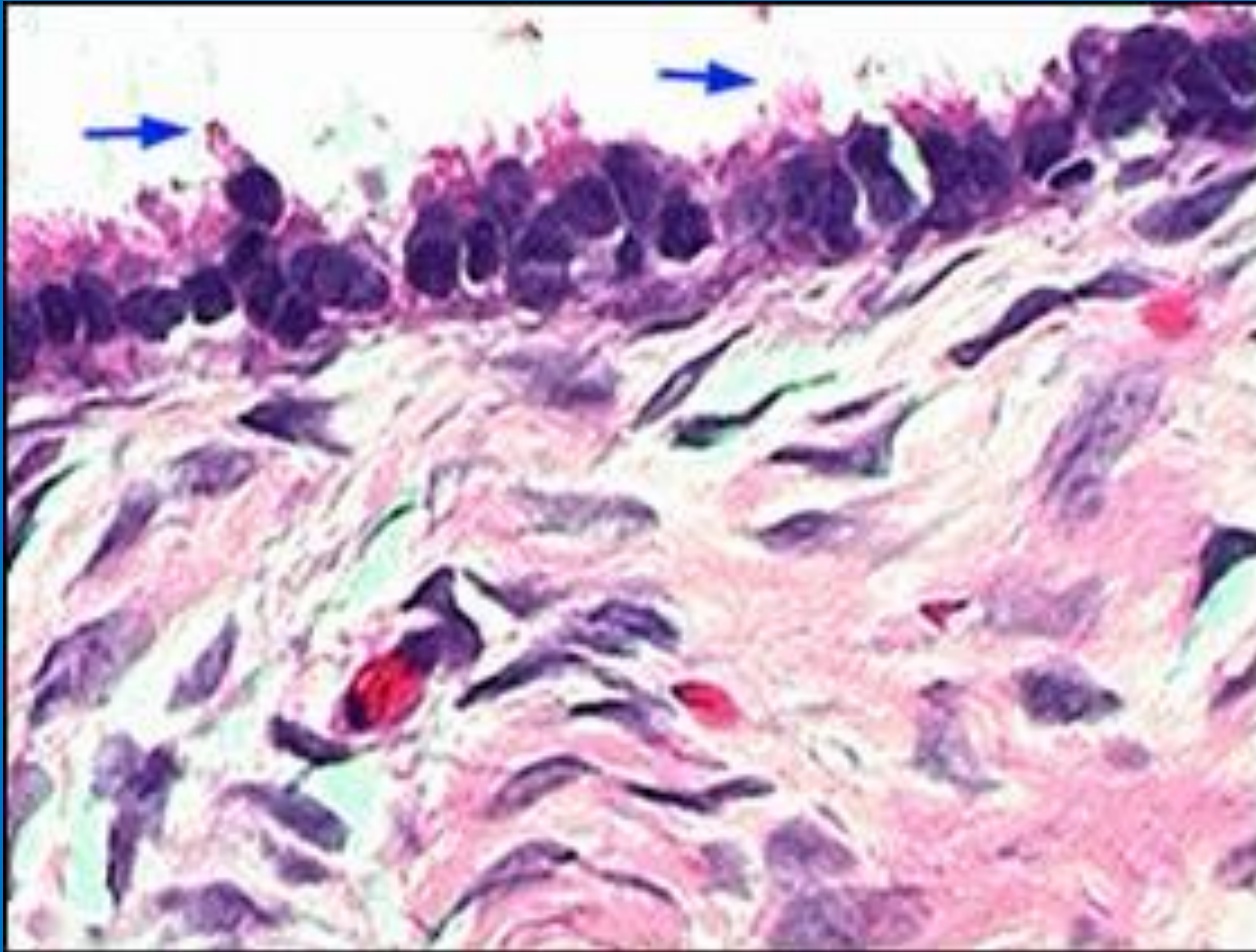
преобладава предимно структурната дезорганизация или т.нар. тъканен атипизъм

бавен и експанзивен растеж

капсулирани и добре отграничени от околните тъкани

не метастазират и не дават общи прояви в организма.

Кистаденом на яйчника - ХИСТОЛОГИЧЕН ВИД



Злокачествените тумори са:

съставени от силно незрели клетки на туморния паренхим

изразен клетъчен атипизъм (полиморфизъм, полихромазия, атипични митози)

бърз растеж

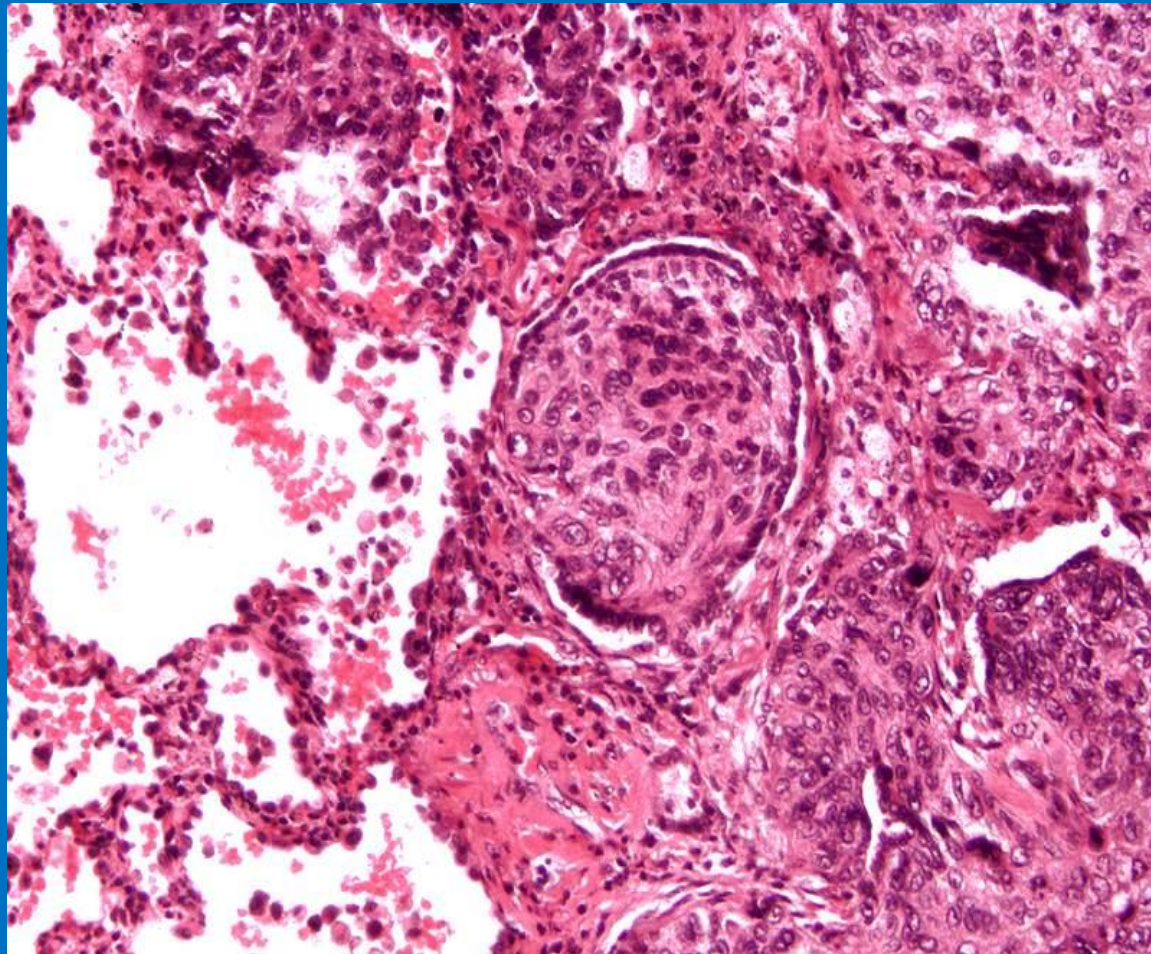
прорастват в околните тъкани, т.е. имат инфилтративен растеж, а разрушавайки базалните мембрани в които навлизат проявяват и деструктивен растеж

метастазират, т.е. болестният процес се пренася от едно място на друго в организма

рецидивират, т.е. поява на туморна тъкан на мястото откъдето туморът е бил премахнат

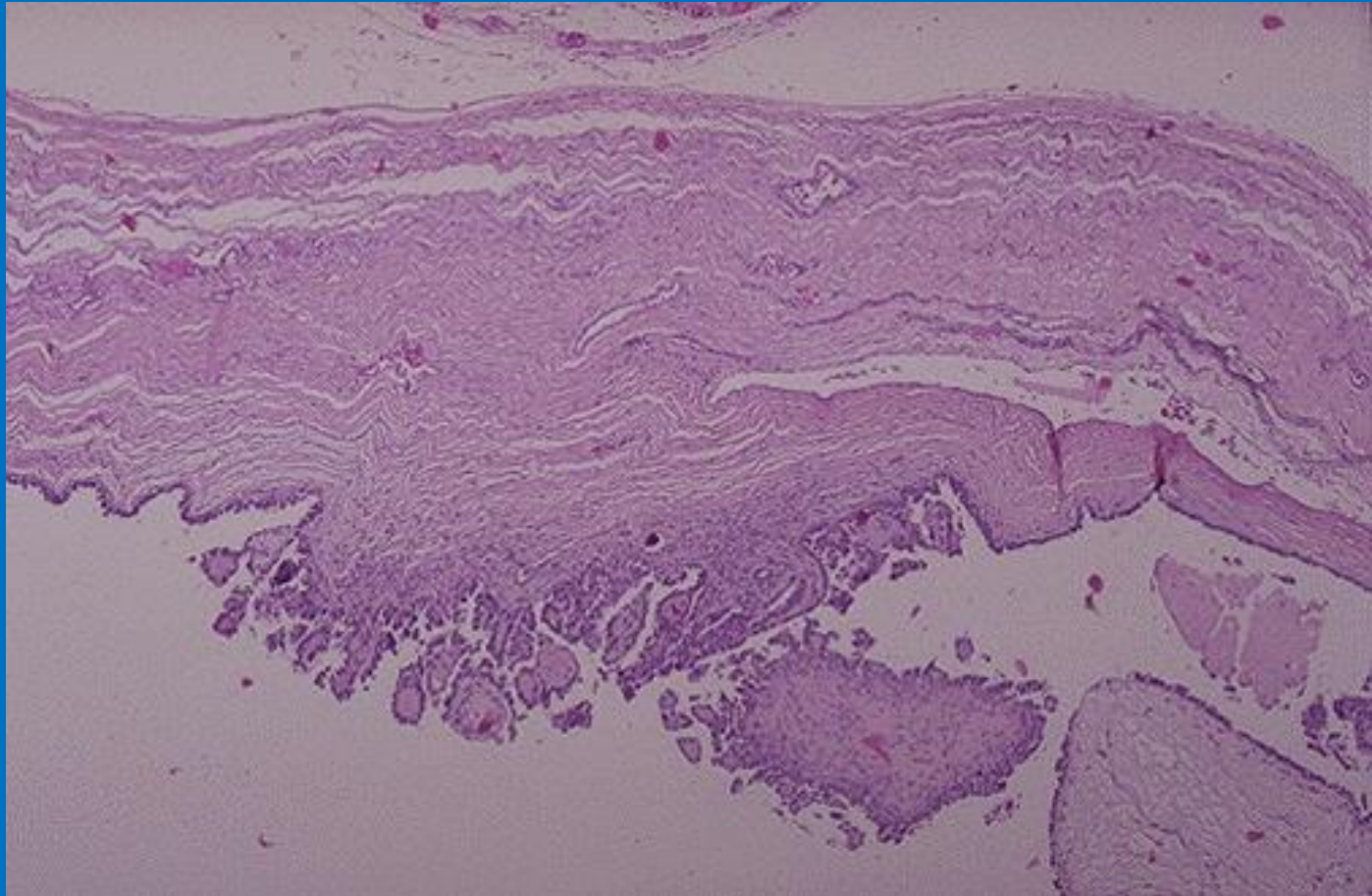
протичат с общи реакции в организма , които са резултат от нарушената обмяна на веществата и намаленото съдържание на белтъци и мазнини (обща атрофия), интоксикация и паранеопластичен синдром.

Карцином на белия дроб - ХИСТОЛОГИЧЕН ВИД



Значителна част от доброкачествените тумори имат потенциал на малигненост и могат да се превърнат в злокачествени. Между полюсите на доброкачествените и злокачествените неоплазми с контрастиращи морфологични признаци и клинично протичане има преходна свързваща ги зона с междинни по отношение на двете крайности структурни и клинични особености. Намиращите се в този обсег на туморния спектър образувания са наречени "тумори с гранична малигненост" (bordenline) или "карциноми с нисък малигнен потенциал". За тях е характерно притежаването на някои морфологични признаци на малигненост: има в различна степен комбинации от епителна пролиферация, откъсване на клетъчни повлекла, митози и ядрени аномалии, епителът показва някои или всички белези на малигнен процес по отношение на тъканен и клетъчен атипизъм, липсват данни за инвазия на стромата. С най-голяма честота пограничните тумори се срещат в женска полова система например при някои епителни тумори на яйчника.

Пограничен тумор на яйчника - ХИСТОЛОГИЧЕН ВИД



При проследяване на туморите често се наблюдава свойството “туморна прогресия”. Проява на това свойство е преминаването на един доброкачествен тумор в злокачествен (например: вилозен аденом на дебелото черво в аденокарцином или в рамките на един и същ злокачествен тумор преход от по-ниска степен към тумор с по-висока степен на малигненост.

Твърде рядко се наблюдават случаи на спонтанно обратно развитие (регресия), т.е. преминаване на един тумор от висока към ниска степен на малигненост.

**РАЗПРОСТРАНЕНИЕ
НА ТУМОРИТЕ.
МЕТАСТАЗИРАНЕ.
СТАДИРАНЕ.
TNM КЛАСИФИКАЦИЯ**

Разпространението на тумора е един от съществените белези за определяне на малигнения или бенигнения му характер. Доброкачествените тумори обикновено са бавно нарастващи маси, които притискат околните тъкани и паренхимните клетки на органите атрофират - при доброкачествените тумори имат предимно механично въздействие като изместват и притискат здравите тъкани.

При злокачествените тумори взаимоотношението с околните тъкани е различно и се характеризира с разрушаването им и проникване на туморните клетки в междуклетъчния матрикс. Този начин на развитие е известен като инфилтративен и деструктивен растеж. Това е една от най-неблагоприятните характеристики на туморното разпространение. Тя може да доведе до разязвяване на лигавиците и пенетрация към съседните органи напр. както е при рак на стомаха и дебелото черво, а при напреднали случаи на карцином, напр като рак на маточната шийка, може да се наблюдава инфилтрация към стената на влагалището, пикочния мехур, уретерите и всички органи в малкия таз. Това агресивно поведение се определя от няколко фактора:

- ◆ Нарушено сцепление (кохезия) между туморните клетки. То се обяснява с намаленото калциево съдържание, което води до нарушаване на междуклетъчните контакти, намалената биоелектрическа активност на клетъчната повърхност.
- ◆ Загуба на контактна инхибиция на туморните клетки, т.е. съседните на тумора клетки не могат да потискат митотичното му деление (както това е при нормалните клетки), поради което е налице неконтролируема пролиферация и нахлуване в околните тъкани.
- ◆ Подвижност на туморните клетки *in vitro* – тя е по-висока от повечето нормални клетки. Миграцията на туморните клетки в здравите тъкани е резултат не само от усилената пролиферация, но и на тяхната подвижност.
- ◆ Продукция на ензими и други биологично активни вещества от туморните клетки, обуславящи инфилтративния и деструктивния растеж на злокачествените тумори.

Първоначално туморните клетки се прилепват към съединително-тъканния матрикс след това извършват ензимно лизиране на тези структури и преминават през последвалите нарушения.

Едно от най-характерните свойства на злокачествените тумори е *метастазирането*-туморните клетки инвазират кръвоносните и лимфните съдове, като се откъсват от първичния възел и се придвижват в циркулацията под формата на клетъчни емболи.

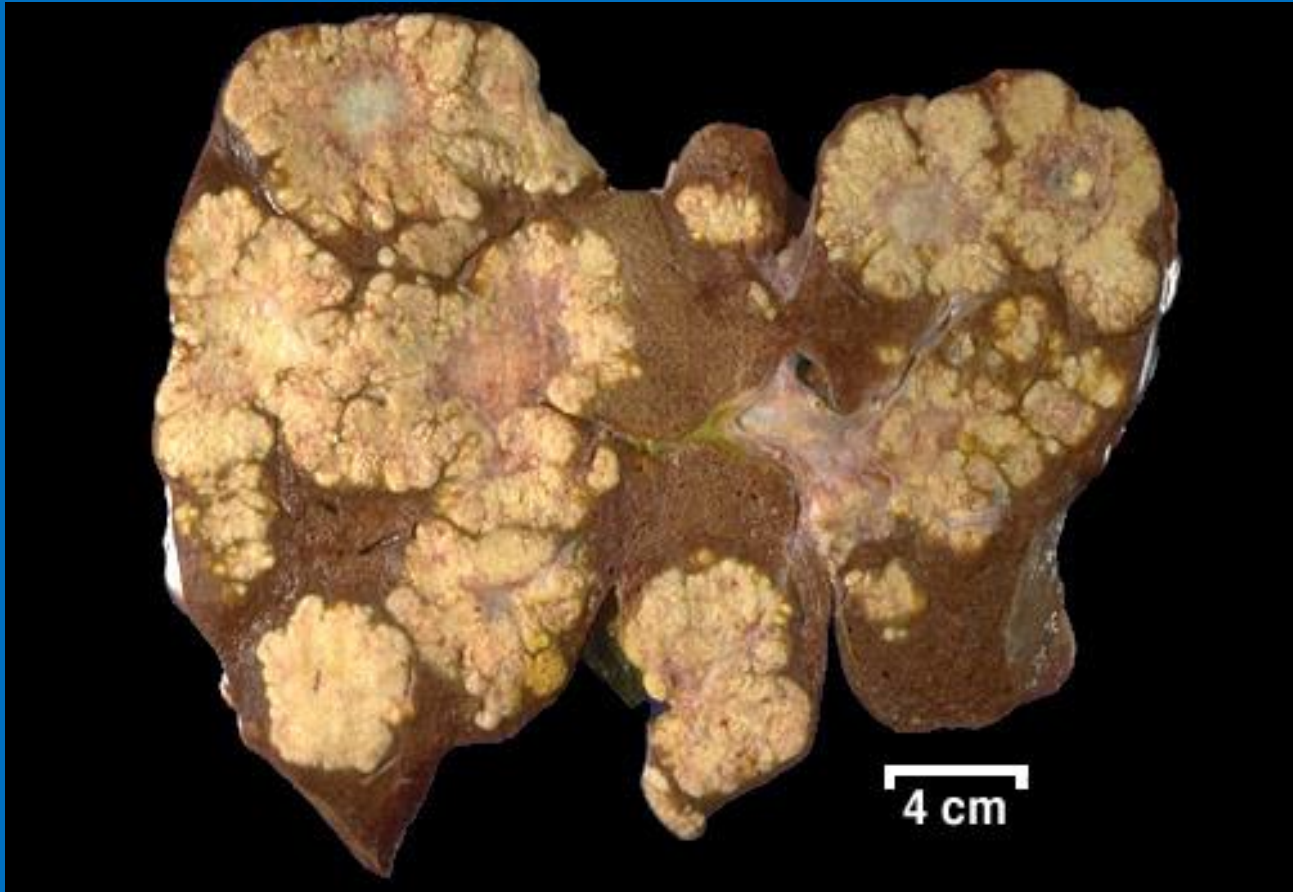
Метастазирането на туморните клетки в организма протича на три етапа:

- ◆ *разсейване,*
- ◆ *имплантиране*
- ◆ *прихващане*

Главните пътища на метастазиране са три: *кръвен, лимфен и по серозите* (плевра, перитонеум, перикард). Съществува и четвърта възможност по пътя на кухините (*интракавитарно*). Например: от горните в по-долните части на храносмилателната система.

Метастазирането е свързано с особеностите на кръво- и лимфоснабдяването на отделния орган. Например: тумори на органи в коремната кухина по пътя на *v. portae*, често метастазират в черния дроб.

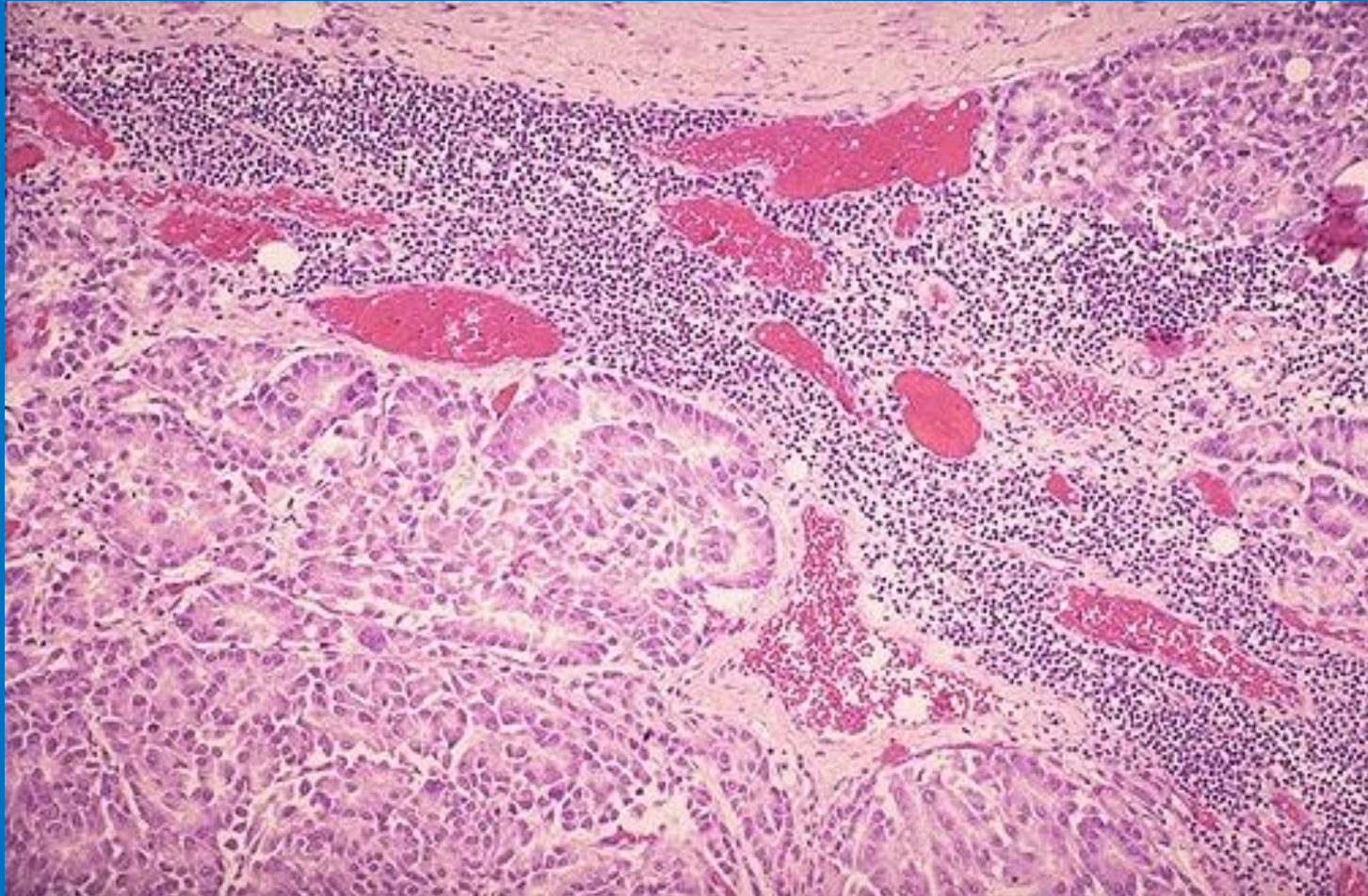
Хематогенни метастази в черния дроб-макроскопски вид



По лимфен път най-напред се засягат регионалните лимфни възли (напр. при рак на гърдата се засягат аксиларните лимфни възли). Освен това някои тумори имат склонност да метастазират хематогенно в определени органи, напр. рак на бронха в – мозъка, костите, надбъбречните жлези; ракът на щитовидната и простатната жлези в костите и т.н.

Епителните тумори най-често метастазират първо по лимфен път, а после по кръвен. Туморите с мезенхимен произход рядко метастазират по лимфен път (изключение правят лимфомите) а обичайният им път е хематогенният, което предопределя засягането на бял дроб, кости, черен дроб и др. За определяне стадия на развитие на туморния процес се използва комбинация от клинични, лабораторни, инструментални и морфологични методи.

Метастаза в лимфен възел- ХИСТОЛОГИЧЕН ВИД



Има две основни системи за определяне на стадия.

Системата на Union International Contre Cancer (UICC) – *Международен съюз за борба с рака.*

Системата American Joint Community (AJC) – *Американски обединен комитет*

Най-широко приложение намира първата система, която е позната още като TNM:

T – означава тумор и се използва за определяне размера на туморната маса чрез добавяне на цифра, напр. T1, T2, T3 и T4. С T0 се означава Ca in situ.

N – с добавка на цифрите 1, 2, 3 маркира броя на метастазите в лимфните възли.

M – е знак за наличието на метастази по кръвен път и цифрите 1, 2, 3 означават броя на метастазите.

При използване на системата AJC се приемат пет стадия (0-4) и тя е приложима главно при

**КЛАСИФИКАЦИЯ НА
ТУМОРИТЕ.
ТУМОРИ ОТ ЕПИТЕЛЕН
ПРОИЗХОД.
ГРАДИРАНЕ. ПРОГНОЗА**

Според класификацията на СЗО, туморите се делят в зависимост от тяхната хистогенеза на седем групи:

1) от покривния епител

2) от жлезния епител

3) от меланинообразуващите тъкани

4) от нервната система и мозъчните обвивки

5) от мезенхимен произход

6) от кръвната тъкан

7) тератоми (смесени тумори)

Първите две групи са обединени в т.нар. тумори от епителен произход. Те могат да бъдат наблюдавани във всички органи, покрити с епител.

Към последните се отнасят целият храносмилателен тракт, дихателната система - носна кухина, епифаринкса, ларинкса, трахеята и бронхите.

Източник на тумори може да бъде не само покривният, но и прилежащия жлезен епител. Цялата отделителна система е богата на епителни структури: в бъбречните каналчета, легенчета, уретери, пикочен мехур и уретра.

- ◆ *Тумори от покривният епител* – по своята морфологична картина и клинично протичане се разделят на доброкачествени и злокачествени
- ◆ Доброкачествени епителни тумори – Няма инфильтративен растеж, стромата и паренхимата рязко се разграничават, туморният паренхим е добре диференциран, базалните мембрани са запазени, преобладава тъканият атипизъм. Доброкачествените тумори, развиващи се от покривния епител на кожата и лигавиците се наричат *папиломи*, а тези развиващи се от епитела на жлезите се обозначават като *аденоми*.

Папилом – произлиза от многослойния вроговяващ епител на кожата, многослоен невроговяващ и преходен епител на лигавиците. Те обикновено растат екзофитно по кожната повърхност или лигавицата на органите. Макроскопски са плътни или меки с неравна повърхност и дървовидно устройство. Микроскопски папиларните разклонения са съставени от покривния епител. Стромата е съединителнотъканна с оскъдни лимфоидни инфилтрати, върху която са разположени епителните клетки.

Плоскоклетъчни папиломи – най-често се срещат по кожата и там са известни още като брадавици (verrucae). Те имат най-често вирусен произход и са възвратими. Някои по-специални видове папиломи от плоския епител се срещат по гениталиите и там се означават като кондиломи.

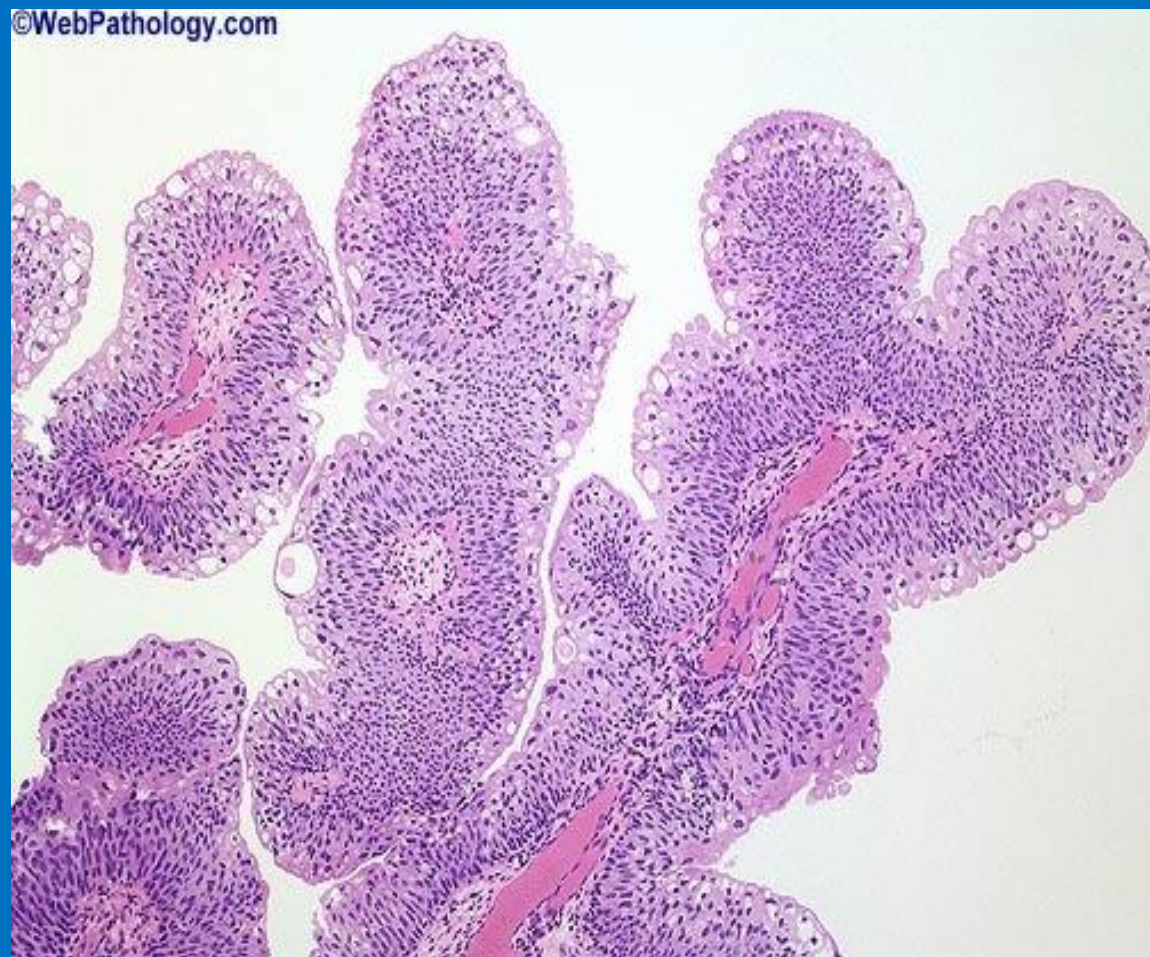
Те също са вирус асоцирани, като някои от тях може да бъдат преканцерози, напр. плоският кондилом предизвикан от HPV.

Кондилом на пениса - макроскопски вид



Преходноклетъчни папиломи – са често срещани тумори в отделителната система, особено в пикочния мехур.

Уротелен папилом - хистологичен вид



Аденоми – доброкачествени епителни тумори, развиващи се от жлезните органи, жлезните придатъци на кожата и лигавицата.

Макроскопски имат вид на възел с мека консистенция, а понякога на срез с кистичен вид.

Микроскопски са съставени от кубични или призматични клетки, които формират жлезни структури. При тях липсват изходни канали, но въпреки това запазват голямо морфологично сходство с клетките на изходната тъкан. По своята хистологична структура аденомите може да бъдат: ацинозни, тубуларни, трабекуларни, солидни, папиларни.

Някои показват по-особен хистологичен строеж като фиброаденомът на млечната жлеза и плеоморфният аденом на слюнчените жлези.

Фиброаденом - макроскопски вид



Това са два интересни тумора със сложно морфологично устройство, което се дължи на пролиферацията на своеобразни миепителни клетки, които имат различни функционални особености при двете жлези. Микроскопски се наблюдава едновременно неопластично разрастване както на паренхима (епителната), така и на стромата (мезенхимната) компоненти. При някои аденоми се получават кистозни разширения на жлезните ацинуси, при което се получават т.нар. кистаденоми. Типични примери са: серозно папиларния и муцинозния кистаденом на яйчника.

Муцинозен кистаденом на яйчника - макроскопски вид

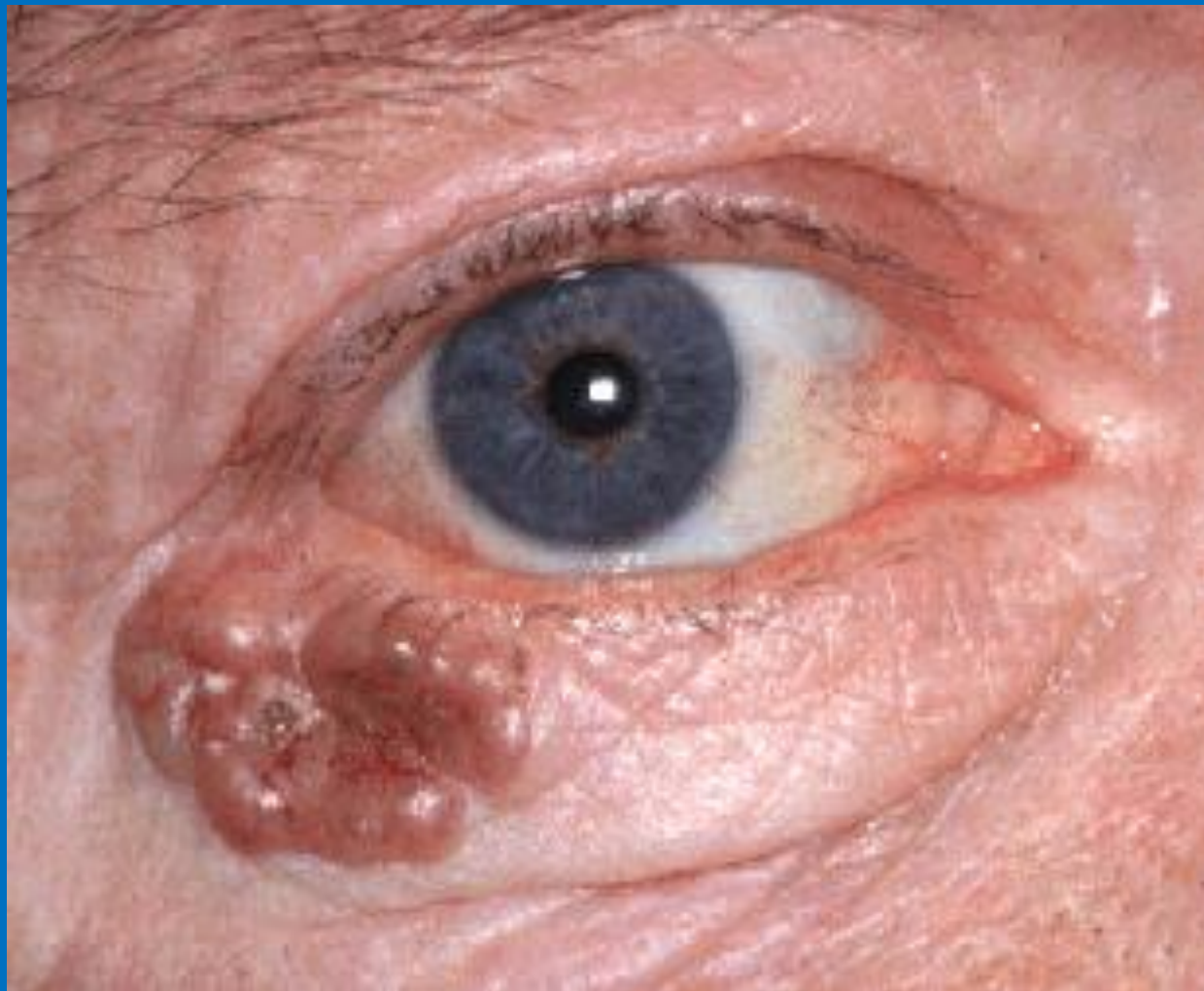


Б. Злокачествени тумори от епителен произход – носят общото название **карциноми**. Те могат да възникнат първично като злокачествени лезии или да водят началото си от малигнизирани доброкачествени епителни тумори или преканцерозни състояния. Те се характеризират с по-бърз растеж от доброкачествените тумори, разрушаване на базалните мембрани, инфилтрация в околните тъкани, метастазиране предимно по лимфен път. Епителните клетки от туморния паренхим имат гнездно устройство и показват белезите на клетъчния атипизъм. Най-съществено значение за определяне на хистологичния вариант на карциномите има диференциацията на епитела. Според този критерий се различават следните видове карциноми:

Плоскоклетъчен (сквамозен карцином)

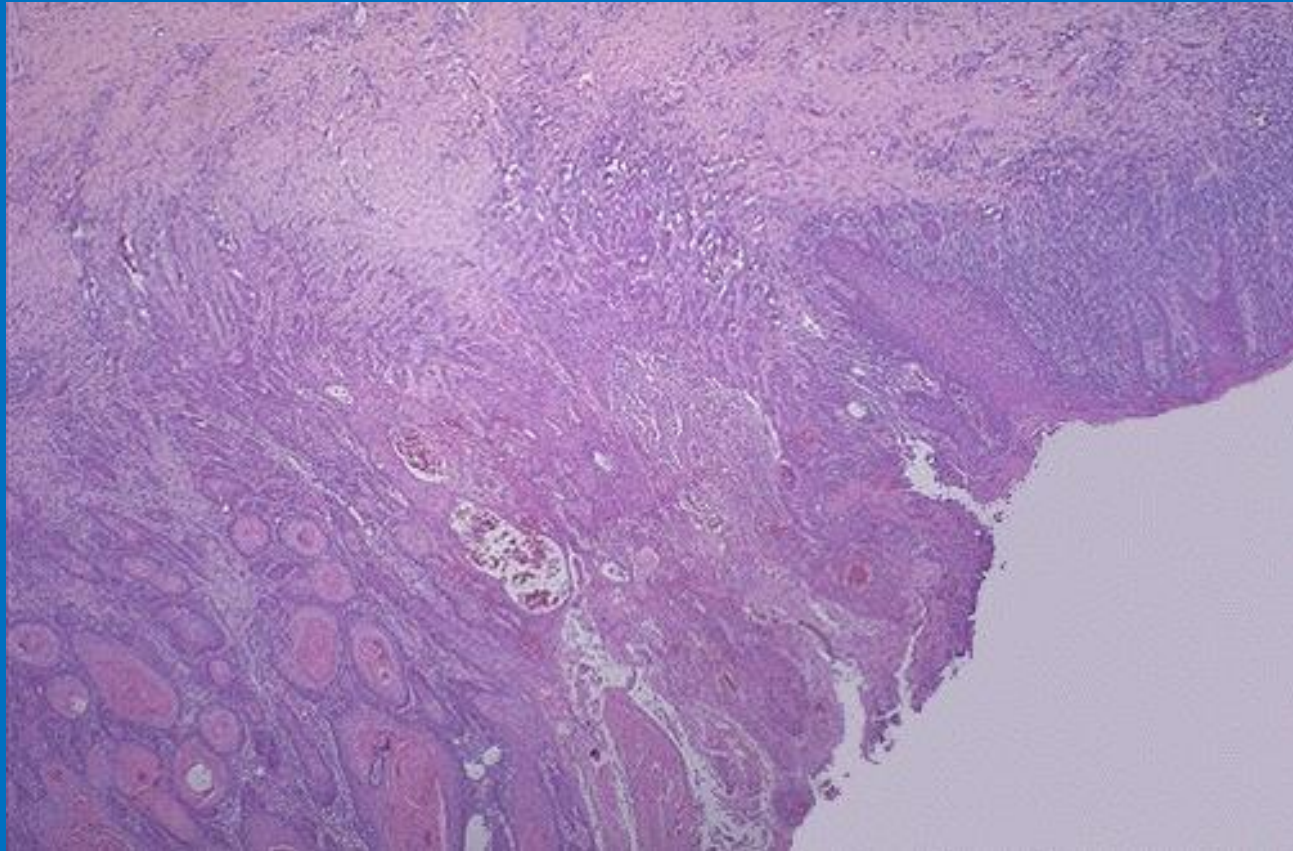
– води началото си от многослойния плосък епител на кожата и лигавиците, но може да се развие и на места, където няма плосък епител на базата на предварително развилата се метаплазия. Честа локализация са кожата, фаринкс, хранопровод, ларинкс и маточна шийка. Макроскопски е с вид на възел или язва.

Плоскоклетъчен карцином-макроскопски вид



Микроскопски паренхимът е устроен в гнезда или повлекла, които показват връзка с покривния епител и инфилтрират подлежащите тъкани. Атипичните туморни клетки се разполагат така, че се наблюдава структура наподобяваща тази на епидермиса. Плоскоклетъчният карцином показва различна степен на диференциация на туморните клетки във връзка с което се разделя на високо, умерено и ниско диференциран. При високо диференцирания вариант има запазена функционална способност за образуване на рогово вещество, т.нар. "ракови перли". Докато при ниско диференцираните тумори клетките показват силно изразена анаплазия, инфилтративен растеж и наличие на метастази. Умерено диференцираният заема междинно място.

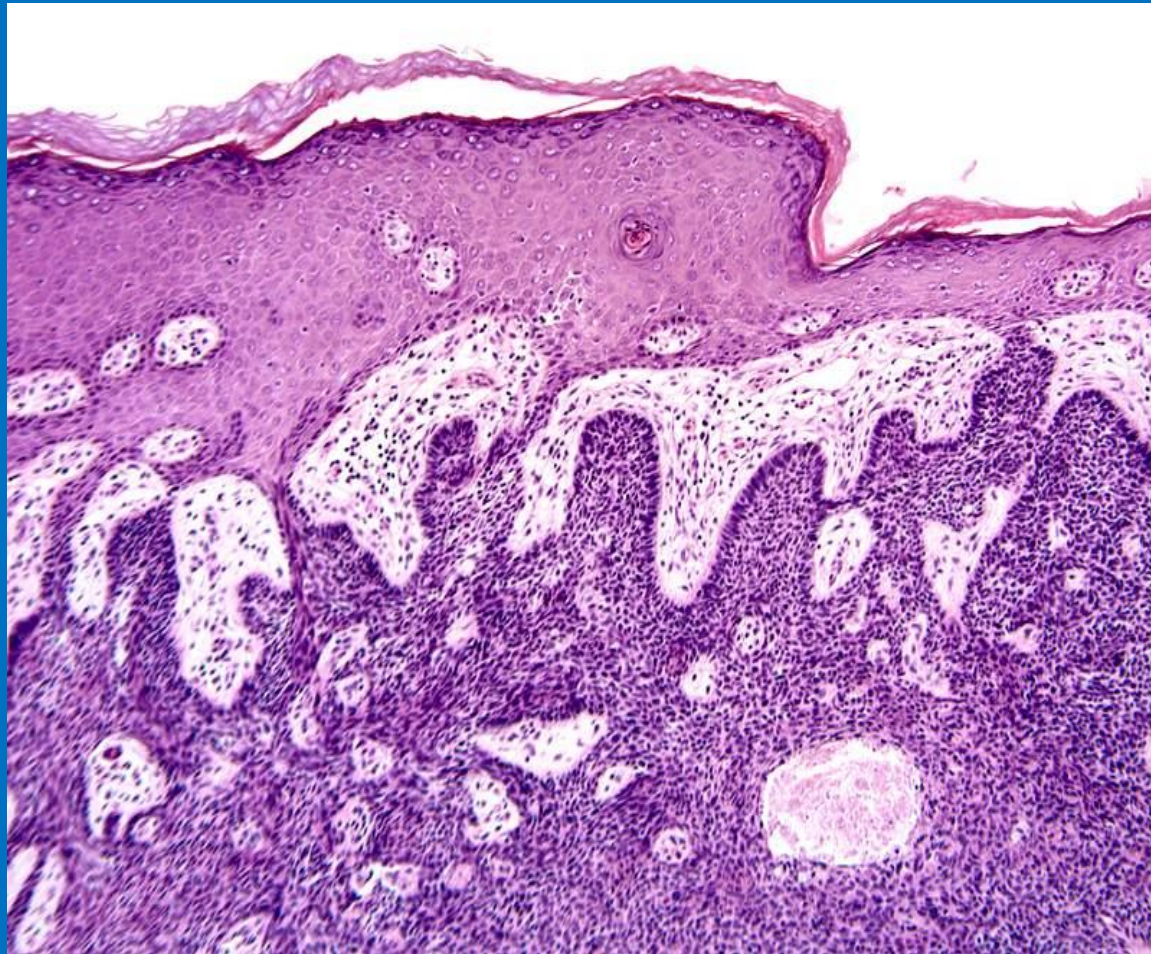
Високодиференциран плоскоклетъчен
карцином - хистологичен
ВИД



Базоцелуларен карцином – разновидност на плоскоклетъчния, тъй като се среща само по кожата. Макроскопски е дълго незаздравяваща язва (*ulcus rodens*). Локализира се по лицето, бузите, носа, под очите и др. Най-същественото за него е бавното развитие, местния инфилтративен и деструктивен растеж, липса на метастази.

Микроскопски тумора е изграден от гнезда или повлекла, епителни клетки, правилно и равномерно подредени в периферията на повлеклата. В някои случаи може да се установят и клетки от спинозния слой на епидермиса, което го определя като метатипичен карцином, което е още едно доказателство за хистогенезата на тумора.

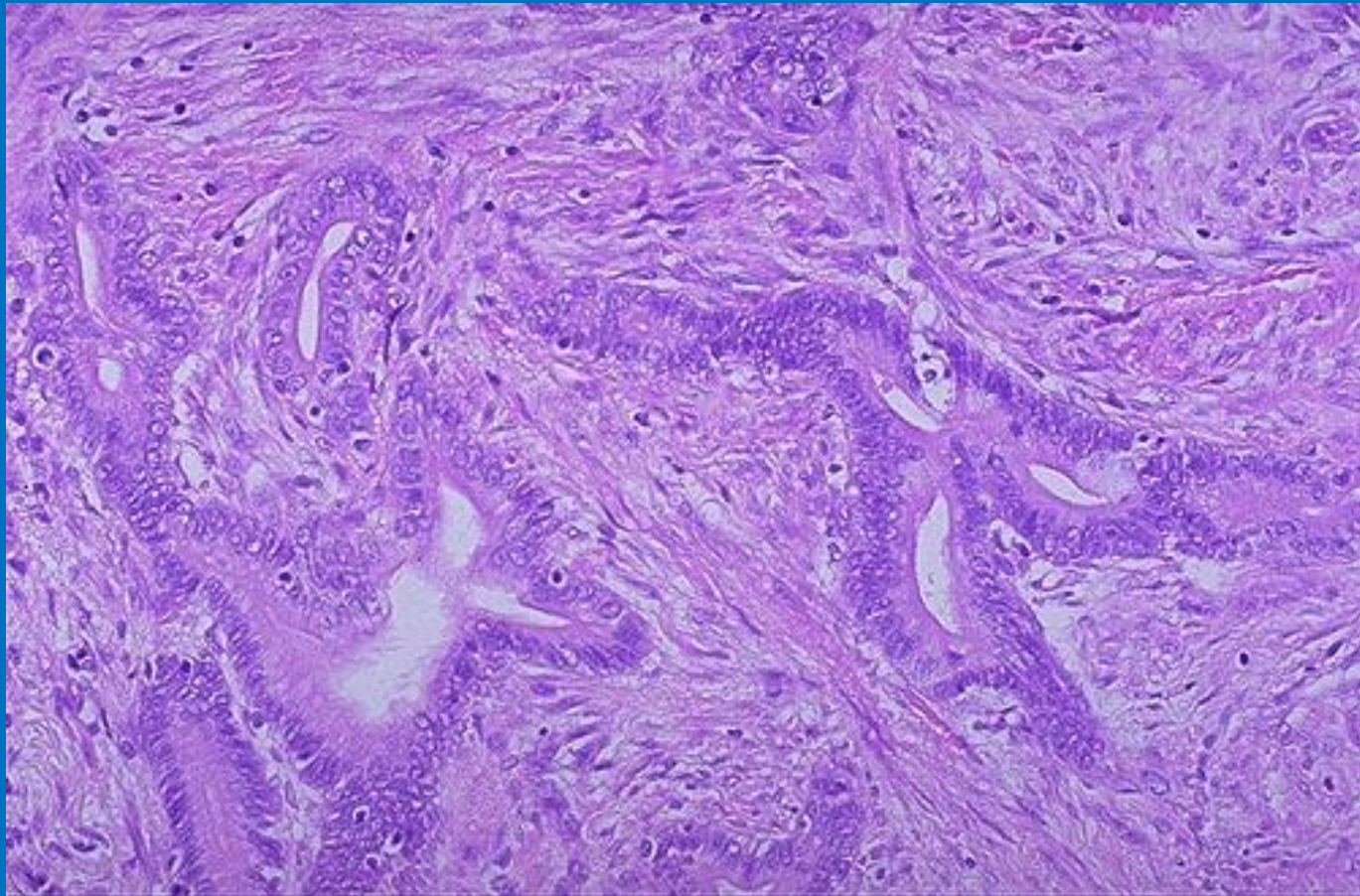
Базоцелуларен карцином на кожата - хистологичен вид



Аденокарцином – злокачествен епителен тумор от жлезен произход. Развива се от епитела на всички ендокринни и екзокринни жлези, както и от жлезния епител на лигавиците. Макроскопският възел или язва са не добре отграничени.

Микроскопски туморния паренхим е под формата на жлезисти или жлезистоподобни структури с нарушаване на базалните мембрани, изразен инфилтративен растеж, структурен и клетъчен атипизъм. В зависимост от степента на диференциация на паренхимните клетки, аденокарцинома бива: високо, умерено и ниско диференциран. При високо диференцираните варианти са налице добре оформени жлези с/или без папиларни разраствания, докато при нискодиференцирания се наблюдават солидни гнезда от малки деформирани или абортивни жлези.

Високодиференциран аденокарцином - ХИСТОЛОГИЧЕН ВИД



В някои случаи е налице изразено образуване на слюз в туморните клетки. Този вариант се означава като пръстеновидно клетъчен карцином, а когато слузопродукцията е извън клетъчна се означава като желатинозен карцином. От всички видове епителни клетки в организма може да се развие и недиференциран карцином. Същият се характеризира със силно изразена анаплазия на туморните клетки, които са силно недиференцирани и е трудно да се определи от кой вид епител произхожда карцинома

Злокачествените тумори показват различен темп на разрастване на туморния възел, както и различни клинични прояви на агресивност спрямо носителя. Ето защо степенуването (градирането) на малигнеността и стадите на тяхното развитие е от изключително значение за прогнозата на заболяването и избора на адекватно лечение. Определянето на тези критерии се базира на цитологични, хистологични белези и на анатомичното разпространение на тумора. Въз основа на тези критерии е прието туморите да се разделят на три степени (I-III) и са означавани съответно като добре,-умерено-и нискодиференцирани злокачествени тумори.

**ТУМОРИ ОТ МЕЗЕНХИМЕН
ПРОИЗХОД.
ГРАДИРАНЕ. ПРОГНОЗИ**

Това са голяма група туморни процеси, които водят началото си от различни диференцирани производни на мезенхима. Те показват по-голямо разнообразие от епителните тумори и се отличават от тях по структура и биологично поведение. Най-съществената им морфологична характеристика е, че не се различава ясно стромата от паренхима на тумора, тъй като и двете съставки са от мезенхимен произход. Поради това те имат дифузен строеж и срезната им повърхност е гладка. И в тази група различаваме доброкачествени и злокачествени тумори. Названието на доброкачествените тумори се формират като за корен се използва названието на вида тъкан, към което се добавя наставката –ома. Например: тумор от фиброзната тъкан се нарича – фиброма, от мастната тъкан – липома, от мускулната тъкан миома и т.н.

Доброкачествени мезенхимни тумори – са съставени от напълно зрели мезенхимни тъкани като фиброза, мускулна, мастна, хрущялна, костна и други. Макроскопски обикновено са окръглени, добре отграничени и капсулирани туморни формации. В зависимост от клетъчния състав се различават

– *Фиброма* – тумор от влакнестата съединителна тъкан. Среща се навсякъде с изключение на ЦНС и има експанзивен растеж. В зависимост от съотношението паренхим/строма се различават твърд, мек фибром с оточни промени; неврофибром при който има съчетание на влакнеста съединителна тъкан и неврофибрили

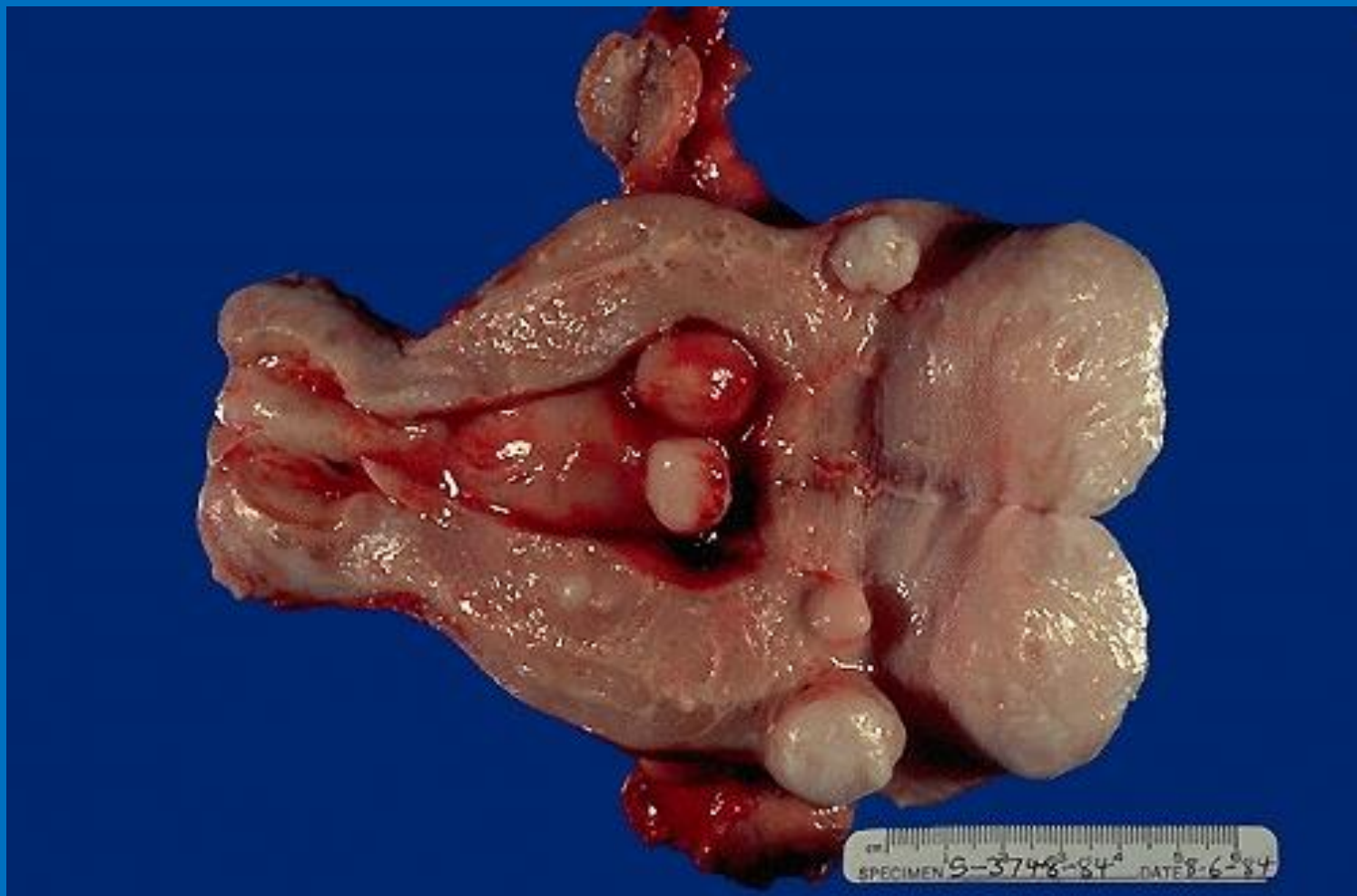
– *Липома* – доброкачествен тумор съставен от зряла мастна тъкан. Среща се в подкожната мастна тъкан на врата, рамене, крайници, ретроперитонеум и др.

Липома - макроскопски вид



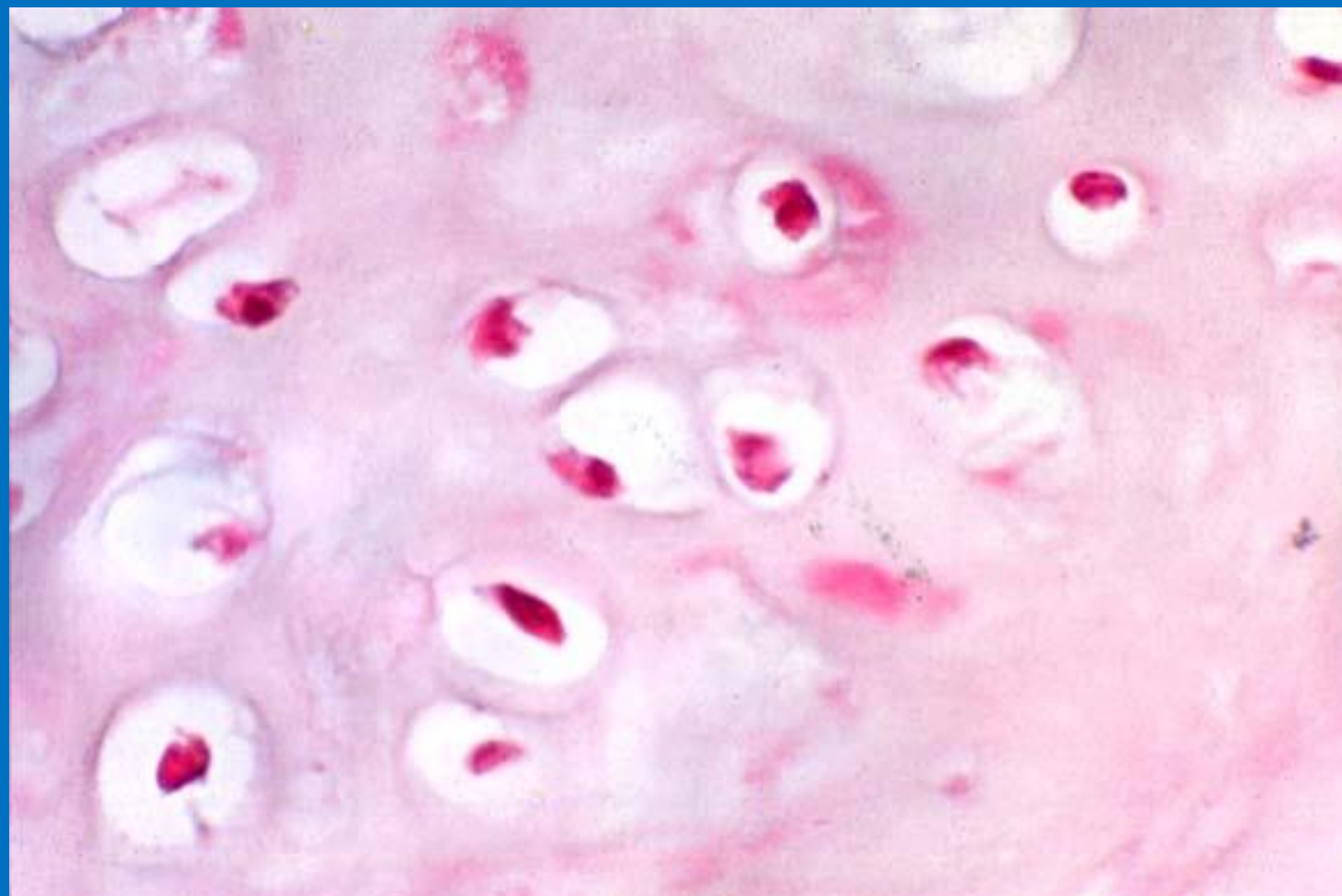
Лейомиома – доброкачествен тумор, който води началото си от гладката мускулна тъкан, а тези които водят началото си от напречно набраздената мускулатура се означават като рабдомиоми. Най-често лейомиомата се среща в тялото на матката, маточните тръби, храносмилателната система, кожа, кръвоносни съдове и уретери. Може да се срещне и като множествени възли, особено в матката, което я деформира. Прието е такава матка да се означава като миоматозна матка.

Леомиоматозна матка-макроскопски вид



Хондром – доброкачествен тумор съставен от хиалинен хрущял, среща се най-често в края на дългите кости у млади индивиди и произлиза от епифизарния хрущял, може да се срещне и от костите на китката, стъпалата, тазовите кости и други. Има бавно развитие и може да малигнизира.

Хондрома - хистологичен вид



Остеома – това е тумор съставен от зряла костна тъкан с напълно доброкачествен характер, най-често се локализира в областта на черепните кости и както при хондромите разрастването може да има екзофитен характер – екзостози или да се прояви с ендофитен растеж – ендостози.

Остеома - макроскопски вид



Ангиома – тумор, който разраства от кръвоносните и лимфните съдове. От своя страна те се разделят на хемангиоми и лимфангиоми.

Туморите с произход от кръвоносните съдове могат да бъдат различни видове като- хемангиоендотелиоми, кавернозни, капилярни и артериални хемангиоми.

Ангиома - макроскопски вид



Б. Злокачествени мезенхимни тумори – тази група тумори се означават с названието **саркоми**, поради това, че макроскопският им вид наподобява рибе месо. Наименованието се образува от названието на отделни производни на мезенхима и прибавката саркома.

Всички доброкачествени мезенхимни тумори имат своите злокачествени аналози и разграничаването между тях става главно по изразения клетъчен атипизъм. Саркомите се развиват навсякъде в организма. Срещат се в по-младата възраст. Не са добре ограничени и често с некрози и кръвоизливи. В зависимост от степента на диференцираност саркомите се разделят на диференцирани и нискодиференцирани. Диференцираните саркоми растат по-бавно и ограничено, а ниско диференцираните по-бързо и обширно като инфилтрират околните тъкани. Саркомите метастазират обикновено по кръвен път.

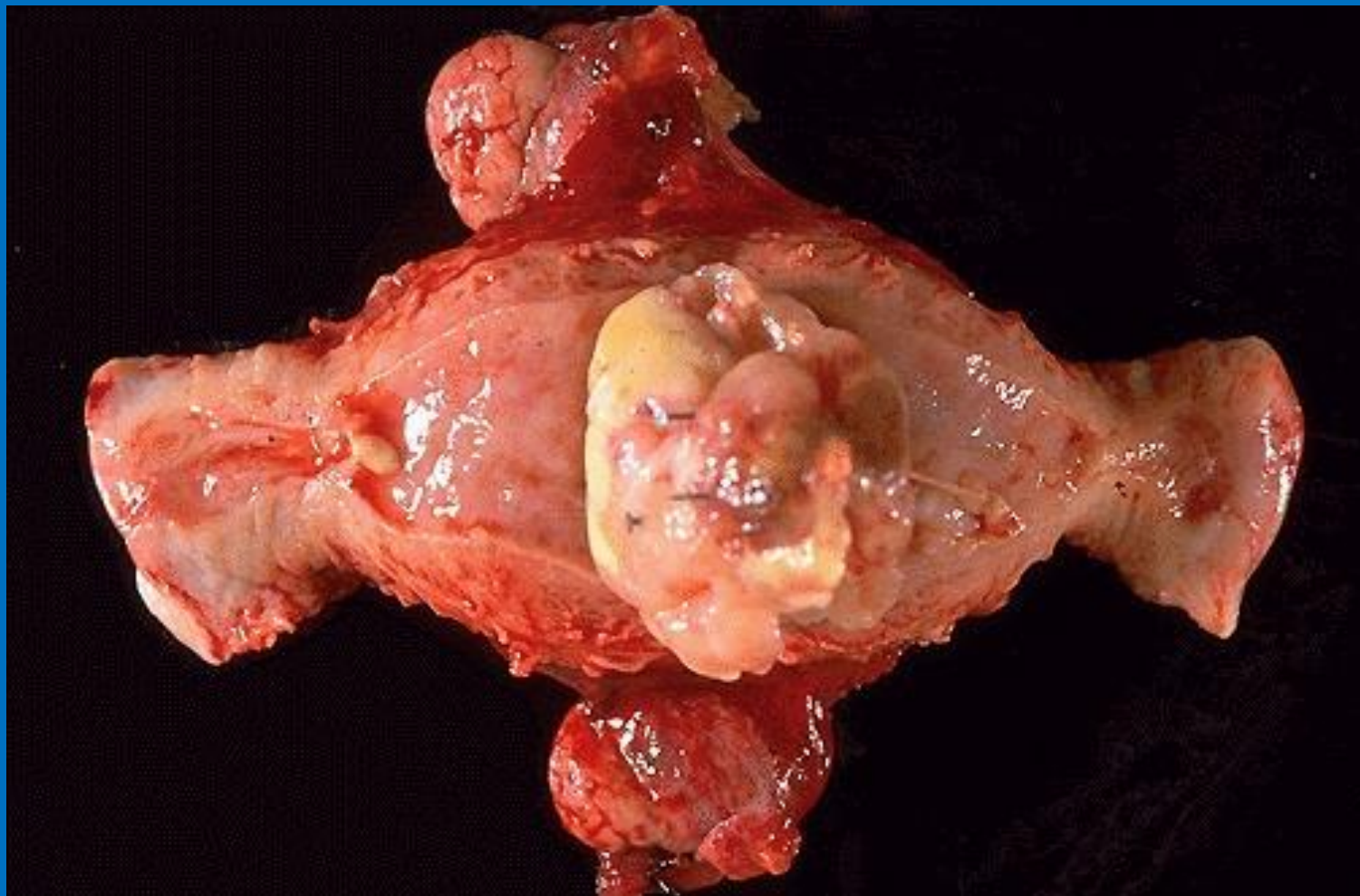
- ◆ *Фибросаркома* – това е малигнен аналог на фиброма. Среща се рядко с предилекция в подкожната съединителна тъкан, фасции, апоневрози и други.
- ◆ *Липосаркома* – злокачествен тумор, които води началото си от мастната тъкан в ретроперитонеума и медиастинума. Расте относително бавно и може да достигне големи размери (2-3 kg). Метастази дава по-късно. Макроскопски е възел или конгломерат от сливащи се възли, които в едни случаи са добре отграничени, а в други инфилтрират околните тъкани.

Липосаркома - макроскопски вид



Леомиосаркома – злокачествен тумор, който се развива от гладката мускулатура и стените на кръвоносните съдове. Най-често се среща във вътрешните органи и представлява възел с различна големина. Рано дава хематогенни разсейки, които най-често са множествени в бял дроб, черен дроб и други вътрешни органи.

Леомиосаркома - макроскопски вид



Хондросаркома – представлява злокачествен тумор на хрущялната тъкан. Има относително бавен ход на развитие и късно метастазира. Засягат се главно тръбести кости, тазът, ребрата, костите на раменният пояс и други. Туморът е лобулиран с плътна консистенция, но може да има и кистичен вид.

Хондроскаркома - макроскопски вид



Остеогенен сарком – е злокачествен тумор от костен произход. Среща се по-често у мъжете и то предимно в по-млада възраст – между 10 и 25 години. Локализира се в краищата на дългите кости и дисталния край на бедрената кост, горния край на големия пищял на раменната кост и др. Туморът е плътен, не добре отграничен, прораства в околните меки тъкани и има характерен рентгенов образ. Той метастазира главно по кръвен път най-рано в белите дробове.

Остеосаркома на бедрената кост - макроскопски вид



Ангиосаркома – това е злокачествен тумор със съдов произход. Наблюдава се предимно у млади хора, еднакво и в двата пола. Локализира се предимно в меките тъкани на крайниците, кожата, млечната жлеза и другаде. Туморът представлява неравно образувание инфилтриращо околните тъкани. На срез се виждат кухини изпълнени с кръв и некротични полета. Метастазира по хематогенен път в белите дробове.