TUMORI

Objavljeno na: [www.maturski.org](http://www.maturski.org/)

2. TUMOR - GRAĐA I PODJELA

Doslovno značenje rijeći tumor je oteklina, koja može nastati zbog edema, krvarenja ili neoplastičnog rasta tkiva (tumor u užem smislu), za šta se ovaj naziv danas gotovo isključivo upotrebljava. Sinonimi za tumor su neoplazma i karcinom (rak).

Tumor je prekomjerno, nedovoljno kontrolisano, neuskladeno i neusmjereno bujanje maligno promijenjenih ćelija, koji traje i onda kad prestanu uticaji koji su prmjenu izazvali.

U svom rastu tumor je u većoj ili manjoj mjeri autonoman u odnosu na organizam u kome nastaje, iako je od njega ovisan u sabdjevanju nutritivnim materijama i kiseonikom.

Neoplazma ili tumor je beskorisna proliferacija ćelija koja nije uslovljena fiziološkim potrebama tkiva ili organa, te se po time razlikuje od upale, hiperplazije ili poremećaja razvoja. Zloćudni tumor ugrožava organizam svojim rastom, razaranjem tjelesnih struktura, nutritivnim potrebama, toksičnim produktima. Ako se uspješno ne lijeći neminovno ima fatalan ishod.

Građa tumora

Tumor se sastoji iz dva osnovna dijela, parenhima i strome.

Parenhim je gračen od malignih, neoplastično promijenjenih ćelija, koje su, bar u početnoj fazi rasta tumora, veoma slične jedna drugoj. Parenhim je dio tumora koji odredjuje njegove bilopške osobine.

Stromu tumora čine vezivno tkivo i krvni sudovi, koji obezbiječuju potporu i prehranu tumora. Ćelije strome nisu maligno promijenjene.

Podjela tumora

U odnosu na biološke karakteristike, tumore dijelimo na zloćudne (maligne) i dobroćudne (benigne):

I - Benigni tumori

Dobroćudni tumori su dobro ograničeni, rastu ekspanzivno, bez infiltracije okolnog tkiva, ne metastaziraju. Iako je i kod benignih tumora ponekad prisutan izvjestan stepen pleomorfizma i atipije, njihove ćelije su slične normalnim ćelijama tkiva iz koga potiću. Nema izmijena u međusobnom odnosu ćelija, kao ni odnosa prema bazalnoj membrani.

II - Neinvazivni maligni tumori

Neinvazivni tumor (carcinoma in situ) grade ćelije imaju morfološke i druge osobine malignosti, čiji je međusobni odnos izmijenjen, ali koji ne probija bazalnu membranu. U visokom postotku prerasta u pravu, invazivnu neoplzmu, ali je ponekad moguće i njeno spontano povlačenje.

III - Invazivni maligni tumori

To su promjene koje imaju sve morfološke i funkcionalne osobine malignoma.

Prema tkivu iz kojeg potiću (histogenezi) maligni tumori se dijele u nekoliko grupa:

I - K a r c i n o m je tumor epitelnog porijekla, pokrovnog ili žlijezdanog (adenokarcinom). Karcinom pokrovnog epitela može biti planocelularni, bazocelularni i rak prelaznog epitela.

II - S a r k o m i su tumori potpornog, mezenhimnog tkiva, tj. kostiju,
hrskavice i mekih potpornih struktura. Oni obuhvataju brojne
tumore, svrstane prema tkivu iz koga potiću.

1. - Posebnu skupinu neoplazmi mezodermalnog porijekla čine neoplazme limforetikularnog i hematopoetskog tkiva, l e u k e m i j e i l i m f o m i.
2. - E m b r i o n a l n i t u m o r i nastaju uslijed poremećaja u razvoju i potiću od embrionalnih ćelija. Mogu biti građeni od jedne vrste ćelija, ali i više germinativnih slojeva, obično sva tri, kada se nazivaju tertomi.

Tumori se razlikuju i razvrstavaju prema organu u kojem nastaju, te se često i nazivaju prema njemu, a ne prema tkivu iz koga su nastali (tumori dojke, tumori pluća, tumori kože i slično).

3. EPIDEMIOLOGIJA MALIGNIH TUMORA

Epidemiologija malignih tumora je medicinska disciplina koja se bavi proučavanjem rasprostranjenosti i učestalosti malignih tumora, identifikacijom i analizom faktora povezanih sa nastankom i smrtnošću. Također, epidemiologija daje smjernice za procjenu rizika od obolijevanja i smrti, te preporke za prevenciju i dijagnosticitranje malignih tumora. Epidemiološka istraživanja imaju dugotrajan historijat. Naime, primijećeno je da maligni tumori ne nastaju pukom slučajnošću, nego da se mnogobrojni faktori spoljašnje sredine, ali i neke nasljedne karakteristike mogu smatrati da doprinose transormaciji ćelija normalnih tkiva u maligne. Tako su već ranih 50-ih godina istraživanja u SAD pokazala da se povećana smrtnost od carcinoma pluća kod oko 40.000 zdravstvenih radnika mogu dovesti u vezu sa pušenjem duhana.

Metode eoidemioloških istraživanja su deskriptivne i analitičke.

Deskriptivna epidemiologija bavi se posmatranjem pojave raka u određenom području, u određenom vremenskom periodu, kod određenih populacionih grupa obzirom na dob, spol, navike, kulturelne osobine, naslijeđe, rasnu pripadnost.

Najpouzdanije mjerilo učestalosti malignih tumora je incidenca što pretstavlja broj novih slučajeva određenog tumora u određenom vremenskom periodu. Godišnja incidenca pretstavlja broj novooboljelih za godinu dana na 100 hiljada stanovnika. Stopa incidence omogućava usporedbu među različitim populacijama izračunatu na 100.000 stanovnika, a prema fortmuli:

Broj oboljerlih u određenoj populaciji u određenom periodu x 100.000 Broj osoba izloženih riziku x dužina posmatranog perioda

Prevalenca pretstavlja broj osoba koje imaju maligni tumor u određenom vremenskom periodu (periodična prevalence), a izračunava se dijeljenjem broja postojećih slučajeva sa ukupnom populacijom.

Mortalitet je broj umrlih ljudi koji su imali maligni tumor u određenom vremenskom periodu, obično u godini dana, neovisno da li su umrli od samog malignog tumora, posljedica njegovog tretmana ili neke druge bolesti.. Specifični mortalitet pretstavlja broj umrlih radi određenog malignog tumora.

Kvalitet deskriptivnih studija zavisi od kvaliteta prikupljanja podataka. Kvalitet podataka o incidenci varira ovisno o zdravstvenom sistemu, kvalitetu dijagnostike, da li su tumori patohistološki potvrđeni i td.

Prikupljanje i analizu podataka o učestalosti, smrtnosti, dobnoj, regionalnoj distribiciji, provode institucije registra za rak. Osnovni registar prikuplja podatke o velikim grupama stanovnika (1 do 5 miliona), populacioni registar (population based cancer information). Hospitalni registar evidentira podatke o pacijentima tretiranim u određenoj zdravstvenoj institutciji. Iako ova vrsta registra raspolaže sa obilnijim podacima, on daje informacije o znatno manjem broju stanovnika. Nacionalni registar za rak je organiziran za prikupljanje I analizu podataka o malignim tumorima u određenoj državi. Podaci iz nacionalnih registara dostavljaju se Međunarodnoj agenciji za istraživanje raka (International Association pour Registration du Cancer- IARC) sa sjedištem u Lionu (Francuska) , odnosno Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (World Health Organisation- WHO) i objavljuju se u publikaciji Incidenca raka na pet kontinenata ([www-dep.iarc.fr](http://www-dep.iarc.fr).

Ref). Registar za rak je institucija koja aktivno prikuplja podatke i provodi istraživanja na temelju koji se planiraju mjere pšrevencije, ranog otkrivanja i adekvatnog liječenja. U svakom slučaju kvalitet epidemioloških podataka ovisi prije svga o organiziranosti registra za rak i odgovornosti zdravstvenih radnika koji dostavljaju podatke Registru.

Analitička epidemiologija obuhvata nekoliko vrsta studija u okviru kojih se istražuju potencijalni uzroci raka. Retrospektivne studije obuhvataju analizu razlika u izloženosti u prošlosti nekim faktorima rizika kod bolesnika od raka, pa ih pojedinačno ili grupno upoređuju sa zdravim osobama. Prospektivne studije upoređuju dvije grupe ljudi: jednu kod koje postoji sigurna izloženost nekim faktorima rizika (zračenje, pušenje na pr), i drugu grupu kod koje ne postoji izloženost datim rizičnim faktorima (na pr. Incidenca raka pluća kod pušača i kod nepušača). Ukrštene studije upoređuju faktore rizika u odnosu na neki period, na pr neko prošlo i sadašnje razdoblje.

Ekološke studije na pr o uticaju ishrane na učestalos raka dojke, ili zloupotrebe duhana kod raka pluća i grla. Kohortne studije posmatraju dvije grupe individua kroz određeni period: jednu koja je izložena pretpostavljenim kancerogenim faktorima i drugu koja nije, te se nakon perioda praćenja analizira pojava oboljelih u obje grupe i komparira.

Kod statističke analize epidemioloških podataka za usporedbu incidence i mortaliteta koriste se specifične i standardizirane stope, na pr. Stope specifične za dob (age adjusted rate), jer se učestalost većine tumora povećava sa starenjem.

Na osnovu epidemioloških istraživanja uočeno je da obolijevanje od raka komplekan proces, uzrokovan međudjelovanjem različitih faktora. Maligni tumori dječjeg doba se razlikuju od onih kod odraslih. U dječjem dobu najčešći su tumori limfatičnog i hematopoetskog porijekla, tumori lubanjske jame-meduloblastoma, embrionalni tumori.

Kod odraslih muškaraca to je karcinom pluća, prostate, debelog crijeva. Kod žena je karcinom

dojke najčešći maligni tumor, a potom karcinom materice, debelog crijeva, pluća.

U Sjedinjem američkim državama u 2008 godini registrirano je oko 1, 450 000 novih

slučajeva karcinoma. Najčešći maligni tumor kodmuškaraca je bio rak prostate, potom pluća,

zatim kolorektalni. Kod žena je to karcinom dojke, pluća i kolorektuma. Mortalitet je najveći

kod karcinoma pluća, kao što je vidljivo na prikazanoj tablici (Jemal, A. et al.

CA Cancer J Clin 2008;58:71-96.)



Prema podacima Hospitalnog registra za rak Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu, najčešći tumori u 2007 godini bili su kod muškaraca: rak pluća, debelog crijeva, prostate, grla, mokraćne bešike, želuca, mozga, a kod žena rak dojke, endometrija, grlića materice, debelog crijeva, pluća, jajnika, mozga (Obralic N, et al. Registar malignih neoplazmiKlinickog centra Univerziteta ,u Sarajevu, 2003-2007. Analiza podataka za period 1998-2007.Institut za NIR KCUS, 2008.

Danas se u svijetu godišnje javi oko 12 miliona novih slučajeva raka, a do 2020 godine očekuje se više od 15 miliona. Ukupan broj onkoloških pacijenata porašće za 55%. Stopa preživljenja za sve tumore će rasti, a više od 2/3 novodijagnosticiranih pacijenata živjeće najmanje 5 godina. (Chaturvedy AK et al. J Clin Oncol. 2008;26:612-619)

4. KARAKTERISTIKE MALIGNIH TUMORA

Ćelije koje nastaju malignom transformacijom u laboratorijskim uslovima svojim izgledom, načinom rasta u kulturi i sekrecijom pokazuju značajne razlike u odnosu na normalene. One gube sposobnost kontaktne inhibicije, rastu u polučvrstom mediju, trebaju manju količinu seruma jer same proizvode faktore potrebne za svoj rast, često luće proteolitičke enzime za razlaganje fibrina i dovode do pojave tumora kada se implantiraju eksperimentalnim životinjama. Hibridi normalnih i malignih ćelija imaju neka od ovih svojstava.

Ćelija tumora se značajno razlikuju od normalnih tjelesnih ćelija. One posjeduju brojne morfološke, biohemijske, fiziološke, imunološke, citogenetičke i druge osobitosti, koje čine njihov karakterističan izgled i ponašanje, tz. maligni fenotip.

Makroskopski izgled tumora

Za razliku od benignih tumora, koji su okrugli i jasno ograničeni, malignomi su tipično nepravilnog oblika, loše ograničeni od okolnih tkiva, koje često infiltriraju i razaraju. Maligni tumori obično brzo mijenjaju svoju veličinu.

Maligni tumori mogu rasti kao egzofitična, nodularna ili papilarna masa. Često se manifestuju kao ulcerozna ili cistična formacija. Neki tumori imaju izrazito infiltrativno širenje i difuzno zahvataju okolno tkivo. Česte su kombinacije ovih načina pojavljivanja, npr. infiltrativno-ulcerozni ili egzofitično infiltrativni rast.

Histološka obilježja

Maligna ćelija se svojim oblikom i veličinom u većoj ili manjoj mjeri razlikuju od normalnih ćelija od kojih potiće (ćelijska atipija). Često je toliko izmijenjena da je po izgledu teško prepoznati njeno porijeklo.

Pored ćelijske, u tumorima postoji i tkivna atipija. Maligne ćelije ne grade normalne tkivne strukture, nego je njihov međusobni odnos, kao i orjentacija prema membranama, vaskularnim i drugim tkivnim strukturama izmijenjena

Za razliku od ćelija normalnih tkiva, koje su međusobno veoma slične, maligne ćelije se međusobno znatno razlikuju po obliku, veličini, ćelijskim jedrima, stepenu obojenosti. Ovo svojstvo malignih ćelija se označava pojmom pleomorfizam.

Pored toga maligne ćelije imaju svojstvo hiperhromazije, tj. njihovo jedro je u odnosu na citoplazmu veće nego kod normalnih ćelija. Izgled i građa jedra malignih ćelija su često izmijenjeni (jedarna atipija).

Ćelije tumora se češće dijele nego normalno, a mitoze mogu biti atipične.

Biološke osobine tumora

Osnovne biološke karakteristike malignih ćelija su:

* nenormalna proliferacija
* nenormalno sazrijevanje- dediferencijacija
* nenormalna pozicija ćelija.

Tumorska proliferacija je neusklačeno i nenormalno bujanje morfološki i funkcionalno promijenjenih ćelija, što rezultira stvaranjem tumorske mase. Dioba normalne ćelije je kontrolisana njenim genetičkim materijalom i faktorima okoline. Proliferacija i rast normalnog tkiva se odvija dok se ne postigne fiziološki korisna ćelijska populacija. Neoplastične ćelije se dijele bez kontrole sigurnosnih mehanizama koji upravljaju rastom normalnih ćelija (gubitak proliferativne kontrole). Umnožavanje ćelija tumora je brzo i nesvrsishodno i nastavlja se do smrti organizma, ukoliko ne bude prekinuto nekim terapijskim postupkom.

Nenormalna diferencijacija - svaka tumorska ćelija je u izvjesnoj mjeri manje zrela u odnosu na normalnu ćeliju, tj. pokazuje svojstvo nediferenciranosti - hipoplazije, anaplazije, displazije. To zapravo ne znaći gubitak diferencijacije, nego ne postizanje odgovarajuće zrelosti ćelije. Manifestuje se u izgledu, ali i u biohemiskim, antigenskim, hormonalnim i drugim karakteristikama tumorske ćelije. Ćelije tumora podliježu morfološkom i funkcionalnom pojednostavljivanju i se zadržavaju na nižem, pa i embrionalnom nivou. Stupanj dediferencijacije je različit izmedju različitih neoplazmi i ukazuje na njihov maligni potencijal.

Poremećaj pozicije: Normalne ćelije posjeduju svojstvo određenog medjusobnog prostornog organizovanja i odnosa prema membranama. Tako nastaju pravilne tkivne strukture, međusobno odvojene tkivnim i bazalnim membranama. Maligne ćelije gube uobičajeni način međusombog rasporeda. Zbog toga mogu rasti u nepravilnim nakupinama ili stavrati formacije netipične za određena tkiva, te nastaju poremećaji građe tkiva - tkivna atipija.

Pored poremećaja međusobnog položaja, tumorske ćelije imaju promijenjen odnos prema bazalnoj i tkivnim membranama, koje često razaraju, urastaju u okolne strukture, invadiraju krvne i limfne sudove. Maligne ćelije imaju sposobnost rasta na atipičnim mjestima. Zahvaljujući tome, nošene limfogeno i hematogeno, stvaraju tumorske depozite, metastaze, u različitim organima.

Pored navedenih, maligne ćelije imaju određene biohemijske, citogenetičke i imunološke osobine koje ih razlikuju od normalnih.

5. M O L E K U L A R N A O S N O V A M A L I G N O G S T A N J A

Savremene teorije maligne transformacije ćelije (karcinogeneze) baziraju se na genskom poremećaju ćelije, odnosno promjena na DNA, supstratu koji je osnova kontrole životnih procesa. Vjeruje se da su faktori od najveće važnosti u nastanku i progresiji tumorske bolesti nenormalnosti u strukturi i regulaciji gena. Tumor se zbog toga velikim dijelom može posmatrati kao genetička bolest. Specifične genske promjene koje dovode do maligne transformacije, kao i mehanizmi njihovog nastajanja su predmet brojnih i obimnih naučnih istraživanja.

Promjene, najvjerovatnije genske prirode, koje nastaju tokom karcinogeneze dovode do gubitka normalnih mehanizama kontrole ćelijske proliferacije, diferencijacije, programirane smrti (apoptozu), međusobne povezanost i organizacije ćelija. Remeti se ravnoteža između ćelijskog gubitka i ćelijskog umnožavanja, što rezultira stvaranjem tumorske mase, pračenom lokalnom invazijom i formiranjem metastaza.

Svi životni procesi ćelije, tkiva i organizma odvijaju pod uticajem nasljednih faktora-gena. Gen je dio dezoksiribonukleinske kiseline-DNA, koja se prepisuje, transkribuje, kodirajuća sekvenca koja nosi poruku za sintezu određenog proteina. Svaki gen ima određeno mjesto u hromosomu i svoju specifičnu primarnu strukturu.

Kontrola aktivnosti gena je kompleksan proces, koji uključuje mnoge povratne mehanizme, koji mogu djelovati u skladu sa potrebama ćelije, tkiva, odnosno organizma. Rast, diferencijacije i brojne druge funkcije ćelije stoje pod uticajem različitih ekstracelularnih faktora, u koje spadaju faktori rasta, hormoni, limfokini, metabolički produkti, nutritivni elementi. Oni prvo dolaze u kontakt sa ćelijskom membranom. Celijske funkcije mogu biti pokrenute neurotransmisijom, stresom, mečusobnim kontaktom. Ovi faktori ostvaruju svoje djelovanje utičući na funkciju odrečenih, ciljnih gena.

Faktorima rasta (growth factors, GF) se oznaeava grupa polipeptidnih supstanci koje mogu mijenjati i regulisati funkcije orečenih aeelija, prije svega diobu i diferencijaciju. Za razliku od nutritivnih faktora, koji djeluju unutar same ćelije, aktivnost faktora rasta se ispoljava vezivanjem za receptore na njenoj membrani. Mogu da djeluju na samu ćeliju koja ih stvara (autokrino), na okolne ćelije (parakrino) ili na udaljene ćelije (endokrino). Autokrina djelovanje faktora rasta bi moglo biti baza za nekontrolisani rast tumorskih ćelija, a parakrino na vezivne i endotelne ćelije domaćina za neovaskularizaciju i stvaranje strome tumora.

Faktori rasta se vežu za specifične molekule na ćelijskoj membrani, koji se nazivaju receptori faktora rasta (RGF). Receptori faktora rasta su satavni dijelovi ćelijske membrane (transmembranske bjelančevine), sa jednim vanjskim dijelom kojim se vezuje za faktor rasta i drugim, citoplazmatskim krajem. Uloga faktora rasta bi bila da pokrene program receptora. Vezivanje faktora rasta za odgovarajući receptor pokreće kompleksan mehanizam prijenosa signala iz ekstracelularnog prostora u jedru ćelije u kome učestvuju citoplazmatski i nuklearni proteini. To može rezultirati aktivacijm odrečenih genskih programa.

U proces prijenosa signala, transdukciju, uključeni su brojni proteini, od kojih svi još nisu istraženi. Poznato je da mnogi imaju aktivnost protein kinaza i kataliziraju fosforizaciju proteina. Aktivacija kinaza je prolazna, jer postoje mehanizmi za njihovu deaktivaciju.

Efektorne supstance ćelijskog jedra koje prevode preneseni signal (signalna transdukcijska kaskada) u aktivaciju odgovarajućeg gena zovu se transkrpcioni faktori. U ćelijama koje se ne dijele, većina transkripcionih faktora je prisutna u inaktivnom stanju. Potrebni su ekstra i intracelularni signali da bi se oni modifikovali i aktivirali. Signali koji aktiviraju transkripcione faktore potiću od faktora rasta, citokina, antitijela, neurotransmitera, mečusobne adhezije ćelija.

Onkogeni

Geni čiji su produkti potrebni za nastajane i održavanje malignog stanja nazivaju se onkogenima ili transformišućim genima. Oni potencijalno mogu mijenjati međusobni odnos ćelija, njihov rast, a prije svega diobu i diferencijaciju.

Onkogeni su prvo otkriveni kao dijelovi genoma akutno transformišućih retrovirusa, koji uzrokuju stvaranje tumora kod životinja u vremenu od dvije do tri nedlje (virusni onkogeni, v-onc). Nasuprot tome, virusi koji izazivaju limfome i leukemije kod životinja nakon dužeg perioda od oko 3 mjeseca (sporo transformišući virusi), ne sadrže gene uzete od domaćina. Virusni imaju važnu etiološku ulogu kod određenih humanih tumora: HPV u cervikalnom karcinomu i kožnim tumorima, Epstein-Barr virus kod nazofaringealnog karcinoma, HTLV-I i HTLV-II u leukemijama.

DNA spontano nastalih tumora sadrži nizove slične virusnim onkogenima. Ove sekvence DNA koje su sposobne da izazovu malignu transformaciju ćelije zovu se celularni onkogeni. Oni nastaju promijenom strukture i ekspresije normalnih ćelijskih gena, koji su neophodni u regulaciji vitalnih bioloških procesa ćelije, prije svega ćelijske diobe i diferencijacije i nazivaju celularni protoonkogeni.

Antionkogeni su tumor supresor geni. Za razliku od onkogena, koji proizvode stimulišuće faktore za rast tumora, bjelančevinski produkti antionkogena koće rast tumora. Jedan od njih je gen za p53.

Produkti onkogena zovu se onkoproteini. Oni su slični normalnim bjelančevinama, produktima protoonkogena i bar djelimično imaju istu funkciju. Međutim, izgubljeni su neki važni mehanizmi regulacije, te njihova ekspresija postaje manje ili više neovisna od vanjskih ili unutrašnjih regulatornih mehanizama.

Aktivacija onkogena

• Aktivacija onkogena je pretvaranja protoonkega u onkogene. Ovaj proces je uvijek pračen različitim promjenama genetičkog materijala:

1. Mutacije- promjene građe u regulatornom ili kodirajućem dijelu gena, što mijenja nivo ekspresije ili promjene strukture kodirajućeg proteina.
2. Delecija- gubitak dijela gena koja dovodi do gubitka ili sticanja odrečene funkcije.
3. Amplifikacija - umnožavanje gena ili njegovih dijelova, koja dovodi do prenaglašene ekspresije.
4. Translokacija - promjena položaja gena, koja ga dovodi u funkcionalnu vezu sa susjednim genima.

5. Genska insercija- umetanje genetičkog materijala (virusa), koja dovodi do djelovanja stranog genetičkog materijala, ili mijenja aktivnost gena domaćina.

U ćelijama se dešavaju spontane i inducirane greške u sastavu DNA. Postoje brojne sigurnosne mjere koje sprečavaju greške u djelovanju protoonkogena. Normalna ćelija ima sistem kojim prepoznaje i popravlja ova oštečenja. Postoje proteini koji rutinski ispituju DNA i sposobni su da detektuju grešku koja nastaje tokom replikacije. To je vjerovatno razlog što su potrebne multiple genetičke promjene da bi protookogeni stekli sposobnost da dovedu do maligne transformacije ćelije, odnosno postali onkogeni. Većina tumora nastaje kada dvije ili više mutacija bude akumulirano u DNK

Ako se oštečenja ne mogu popraviti, ćelija biva uništena mehanizmom apoptoze - programirane smrti ćelije. Apoptoza se aktivira sa ciljem da oštečena ili stara ćelija eliminiše samu sebe. Ćelijski ciklus, popravak DNK i apoptoza su međusobno povezani.

6. ETIOLOGIJA MALIGNIH TUMORA

Uzroci koji dovode do maligne transformacije ćelija i nastanka malignih tumora rezultat su interakcije faktora okoline i domaćina. Proces karcinogeneze u ćeiji počinje sa promjenama rasporeda baza u molekuli DNA i poremećaju aktivnosti gena odgovornih za rast i diferencijaciju ćelije. U fazi inicijacije dolazi do promjene aktivnosti genskog sistema. U toku sljedećih dioba ove promjene se potenciraju. Ovaj proces može biti zaustavljen ili nastavljen i prelazi u fazu promocije uz sudjelovanje mnogobrojnih faktora unutarnje i spoljne sredine. Nakon ovoga, kraći ili duži latentni period, različit za različite tumore, ali i faktore koji su doveli do konačne transformacije normalnih ćelija u tumorske. Uzroci nastanka većine malignih tumora su nepoznati, međutim, poznato je da mnogobrojni faktori spoljašnje sredine - hemijski, fizički, biološki, te unutarnje - nasljedni, endogeni hormoni i dr. Više pd 200 hemijskih, fizičkih i infektivnih agensa poznati su kao dokazani ili mogući kancerogeni okoline.

Hemijski karcinogeni su organska i neorganska jedinjenja koja pokazuju selektivni afinitet prema određenim tkivima. Neki su normalno prisutni u životnoj sredini, dok su drugim izložene pojedine kategorije ljudi ( na pr. Hemijski kancerogeni radne sredine).

Duhan

Procjenju je se da u svijetu oko 1, 2 milijarde ljudi puši, a stotine miliona nepušača su izloženi duhanskom dimu. Glavni izvor duhanskog dima su cigarete, godišnje oko 5.5 triliona , tj oko 1000 cigareta na svakog stanovnika zemlje. Više od 15 biliona cigareta se puši dnevno. Dokazano je da je duhan jedan od glavnih faktora nastanka karcinoma pluća i grla. Devedeset procenata oboljenih od karcinoma pluća su pušači. Samo 10% nisu, i kod njih je nedavno otkriven gen koji je odgovoran za karcinom pluća kod nepšača. Glavni favorizirajući faktor je dužina pušenja i broj cigareta. Nakon prekida pušenja postepeno se smanjuje rizik od karcinoma. Rizik od karcinoma je svakao veći kod onih koji su prestali pušiti nego onih koji nikada nisu pušili. Pacivno pušenje, tj boravak i rad u prostorima gdje se puši nosi jednak rizik od karcinoma.

Pušenje je također rizični faktor za karcinom karcinom usana, usne duplje, ždrijela i grkljana, potom mokraćne bešike i bubrežne karlice. Za razvoj hepatocelularnog karcinoma neovisan je faktor od hepatitis B i C infekcije. Kancerogene sastojke duhanskog dima čine policiklični i heterociklični aromatski hidrokarbonati, nitrozoamini, aromatični amini, aldehidi, fenoli, različite organske komponente i metali.

Štetni efekti pušenja utiču i na intrauterini razvoj ploda te na pojavu tumora kod djece roditelja pušača. (Peto R, Watt J, Boreham J. Deaths from smoking. [www.dethsfromsmoking.net.Published](http://www.dethsfromsmoking.net.Published/) 2007)

Alkohol

Kontinuirano konzumiranje većih količina žestokih pića uporedo sa pušenjem povećava rizik od nastanka raka usne duplje, ćdrijela, jednjaka, larinksa i jetre.

Hemijske substance

Hemijske substance kao izvor humanih malignoma dokazane su kod nekih rijetkih okupacionih grupa. Kancerogenost nekih hemijskih agensa dokazana je i u kesperimentalnim studijama na životinjama.

Soga, većina karcinoma kod ljudi nije naprosto genetski predodređena posljedica starenja nego prije manifestacija individualne izloženosti (endogene i egzogene), superimposed na predodređenoj individualnoj hereditarnoj susceptibility.

Većina hemijskih kancerogena metabolički se aktiviraju preko citohrom 450 ili drugih encima.

Napraviti tablicu iz De Vite

Tabela: Poznati ili sumnjivi hemijski karcinogeni (Yuspa SH and Shields PG. Ettiology of cancer: Chemical factors. In:De Viota, Hellman and Rosenberg's.Cancer.Principles and Practice of Oncology. Wolters Kluwer, Lippincott, Williams and Wilkins.8th Edition. 2008:203-209.)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Ciljni organ | Agensi | Industrija | Tip tumora |
| Pluća | Duhan, arsen, azbestB enzopiren,eter,nikal ,kobalt,Ugljena prašina | Aluminijum, Rudnik hematita, | Mikrocelulari, Nemikrocelul arni, Adenokarcinom |
| Pleura | Azbest |  | Mesothelioma |
| Usna duplja | Duhan, alkohol,nikal | Industrijaduhana,obuće,namještaja | Squamocell.ca |
| Jednjak | Duhan, alkohol |  | Skvamocelularni ca |
| Želudac | Slana, začinjena hrana | Industrija gume | Adenokarcinom |
| Kolon | Heterociklični amini,azbest |  | Adenokarcinom |
| Jetra | Aflatoxin,alkohol,duhan,vinil |  | Hepatocell. Ca Hemangiosarcoma |
| Bubreg | Duhan, fenacetin |  | Renal cell. |
| Mokraćna bešika | Duhan,benzidin,fenacetin |  | Transitional cell Ca |
| Prostata | Kadmium |  | Adenoca |
| Koža | Arsen, benzopirin, čađ, mineralna ulja |  | Squamocell.ca Baseocell.ca |
| Koštana srž | Benzen, ciklosporini, citostatici, duhan |  | Leukemia, lymphoma |

Fizički faktori

Jonizirajuće zračenje pretstavlja najpoznatiji fizički faktor sa direktnim dokazima da povećava rizik od nastanka karcinoma. Karcinogeni učinak zračenja poznat je još od početka manipulacija sa ovim izvorima, ubrzo nakon otkrića x-zraka (Rontgen 1895) potom radioaktivnosti (Becquerel 1896 , Curie 1898)

Izloženost prironom zračenju (u nekim dijelovima svijeta više), prilikom eksplzija nuklearnog naoružanja i havarija na nuklearnim elektranama., potom korištenje zračenja u dijagnostičke i terapijske svrhe.

Jonizirajuće zračenje dovodi do jonizacije vodenog medija ćelije i nastanka reaktivnih spojeva-slobodnih radikala koji onda stupaju u različite hemijske procese dovodeći do dezaktivacije encima i drugih sdpojeva u ćeliji. Na ovaj nastaju oštećenja DNA, greške u procesu popravke šteta, mutacije. Osjetljivost tkiva i latentni period

Iako teorijski zračenje može inducirati bilo koji tip kancera, neki organi i tkiva su više osjetljivi od srugih. Akutna i hronična mijeloična leukemija, akutna člimfatična leukemija vrlo su senzitivne na indukciju zračenjem, a od solidnih tumora tireoidna žlijezda, pluća, dojka, i mnoga druga tkiva. Latentni period (između izlaganja zračenju i pojave tumora) je kraći za leukemije nego za solidne tumora. Za leukemije to je period od 2 godine, sa najvećom mogućnošću 4 do 8 gofdina, dok je za solidne tumore 5 do 10 godina. Naročitu opasnost pretstavlja kontaminacija dugoživećim radioaktivnim izotopima (akcidentalna) dospjelim u zrak, vodu i tlo, direktno ili indirektno kontaminacijom hrane (povrće, voće, meso, mlijeko).

Ultravioletna zračenja su glavni uzrok svih formi kožnih karcinoma, nemalnomskih -bazeocelularni kasrcinom (80%) i planocelularni (20%). Ovi karcinomi uglavnom se dovode u direktnu vezu sa sunčevim zračenjem, ali nisu smrtonosni. Maligni melanom je manje ovisan o totalnom izlaganju (akumuliranoj dozi) nego o akutnim opekotinama nakon sunčanja. Opekotine od sunčanja ponvljane 5 puta udvostručuju rizik od melanoma. Svakako faktori genetskih osobina doprinose razvoju melanoma.

Azbestoza. Profesionalna izloženost azbestu vezana je kod 50 do 80% svih pacijenata sa mezoteliomom pleure. Azbestna vlakna su citotoksična i genotoksičnas. Ona induciraju DNA oštećenja, hromozomske aberacije Stoga je ovo dovelo do zabrane korištenja azbesta u industriji izolatora.

Faktori dijete

Još su prije dvije decenije Doll i Peto (Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancerin the Uniteted States today. J Natl Cancer Inst 1981; 66 (6):1191 ) spekulirali da 35% svih smrti od karcinoma u SAD mogu se prevenirati promjenama u dijeti.

Različita istraživanja, poput ekoloških, migracijskih, kontroliranih slučajevima (case control ) studija, kohortnih studija I randomiziranih kliničkih studija, pokazale su razlike u učllestalosti pojedinih vrsta malignih tumora kod stanovništva sa određenim navikama u ishrani.

Najznačajniji uticaj dijete na rizik od kancera je kroz razmatranja tjelesne težine. Prekomjerna debljina I pomanjkanje fizičke aktivnosti smatra se jednim od glavnih rizičnih faktora za karcinom dojke u postmenopauzi, debelog crijeva, endometrija , pankreasa I mnogih drugih. Dobitak 10 kg više u postmenopauzi signifikantno povećava rizik od carcinoma dojke u žena koje nisu uzimale hormonalnu nadomjestnu terapiju. Suprotno, gubitak tjelesne težine smanjuje rizik od ovog kancera. Porast težine direktno je vezan sa povećanjem nivoa endogenih estrogena u postmenopauzalnih žena. Hrana bogata mastima životinjskog porijekla (zasićene masne kiseline) jedan je od glavnih rizičnih faktora dijete. Pored tjelesne težine, konzumiranje alkohola je jedan od dokazanih rizičnih faktora za karcinom. Životinjske masti I crveno meso dovode se u vezu sa rizikom za kolorektalni kancer I karcinom prostate, osobito za agresivnijim formama.

Za povrće i voće pretpostavljalo se da imaju glavnu zaštitnu ulogu u prevenciji kancera radi bogatstva u sadržaju antikancerogenih substance-antioksidansa, minerala, vlakana, vitamina, karotenida. Međutim, randomizirane studije su pokazale da je zaštitna uloga voća I povrća precijenjena.

Hrana bogata vlaknima uz fizičku aktivnost glavni su faktori koji doprinose redovnom pražnjenju stolice, pa se smatraju važnim protektivnim faktorom za karcinom debelog crijeva.

Protektivna uloga soje u nastanku carcinoma dojke analizirana je mnogim kliničkim studijama. Soja sadrži fitoestrogene koji se kompetitivno vezuju za estrogenske receptore u dojci zauzimajući mjesto endogenim estrogenima i na taj način vjerovatno smanjuju incidencu raka dojke u azijskih žena. Analiza 18 epidemioloških studija na preko 9.000 slučajeva karcinoma dojke, dala je slabu potporu zašztitnoj ulozi soje u ishrani odraslih žena u zapadnim razvijenim zemljama. Wu i saradnici pretpostavljaju da je soja u ishrani u djetinjstvu relevantnija za prevenciju raka dojke ( Wu AH, Wan P, Hankin J. Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. Carcinogenesis 2002; 23(9): 1491).

Obećavajuća istraživanja o uticaju dijete na incidencu kancera su posebno ona koja se odnose na vitamin D, mlijeko, efekat dijete u ranom priodu života.

U svakom slučaju redovna fizička aktivnost, izbjegavanje prekomjerne težine, alkohola, povrće i voće u ishrani, hrana bogata vlaknima, mogu se preporučiti kao mjere u prevenciji rizka za karcinom dojke i endometrija, kolorektalni i karcinom jednjaka, pankreasa, bubrega.

Virusi

Odavno je dokazano da su hronične virusne infekcije uzroci nekih malignih tumora. Virusi posjeduju oncogene ili se ugrađuju u genom ćelije domaćina dovoderći do transformacije ćelija u maligne. Latentni period od infekcije do nastanka malignoma je obično dug, 20 i više godina. Malignoj transformaciji ćelije doprinose i drugi karcinogeni koji pospješuju ovaj proces virusne onkogeneze.

Retrovirusi, među njima Humani T limfotropni virus tip 1 (HTLV-1) i tip 2 povezan je sa razvojem malignog limfoma i T-limfocitne leukemije.

Virus humane imunodeficijencije, HIV-1 i HIV-2 dovodi do sindroma stečene imunodeficijencije - AIDS što može doprinijeti razvoju mnogih malignih tumora.

Hronična infekcija jetre sa Hepatitis B i Hepatitis C virursima pretstavlja glavni faktor u nastanku hepatocelularnog karcinoma. Tako je učestalost od ovog karcinoma najveća u azijskim zemljama gdje je infekcija ovim virusom veoma česta.

Humani papiloma virusi (HPV), njih oko 140 poznatih sojeva, od kojih su najčešći tipvi 6, 11, 16, 18, uzročnik karcinoma grlića materice u preko 90% slučajeva. Do transformacije ćelija sluznice cerviksa dolazi nakon dugotrajnih, ponavljanih infekcija, kada je DNA virusa ugradi u genski sistem ćelije.

Epstein-Barr virus uzročnik je Burkitt-ova limfoma, herpes virusi Kapošijevog sarkoma, čestog malignoma u afričkim i azijskim zemljama.

Hronične infekcije

Hronični upalni procesi izazvani nekim bakterijama i protozoama dovode do nastanka nekih tumora. Tako na pr Helicobacter pylori uzročnik je hroničnih upalnih procesa i raka želuca. Zagađenost voda azijskih i afričkih zemalja sa parazitom Shistosoma hematofobium izaziva hronične upale i rak mokraćne bešike, žučnih vodova.

Profesionalna oboljenja

Odavno je poznato da su neki tumori češći kod ljudi koji su profesionalno izloženi različitim toksičnim tvarima u proizvodnji i primjeni boja i alkova, preradi nafte i derivata, industri guma, azbesta, pesticida, duhana itd.

7. P A T O G E N E Z A M A L I G N I H T U M O R A

Patogeneza tumora je načina nastanka maligne bolesti.

Upoznavanje patogeneze je sastavni dio borbe za uspješno liječenje, rano

otkrivanje i prevenciju tumora.

Prirodni tok razvoja tumora se odvija u nekoliko sukcesivnih ili istovremenih faza:

* maligna transformacija ćelije (karcinogeneza)
* klonalni rast tumorskih ćelija i stvaranje tumorske mase
* lokalna invazija
* stvaranje udaljenh metastaza

MALIGNA TRANSFORMACIJA

Tumor nastaje od normalne tjelesne ćelije. Prelazak normalne u malignu ćeliju se naziva

maligna transformacija.

Maligna transformacija (karcinogeneza) je proces koji obuhvata niz promjena na nivou genske structure ćelije (genotipske promjene) i izgledu i ponašanje ćelije (fenotipske promjene). Smatra se osnovu maligne transformacije čini duboki poremećaj genske kontrole ćelijskih procesa, prije svega proliferacije i diferencijacije. Pri tom su od posebne važnosti nenormalnosti u regulaciji, strukturi ili funkciji odrečenih gena, koji se nazivaju onkogeni.

Genske promjene koje leže u osnovi karcinogeneze su nesmrtonosna oštečenja gena ili njihovih regulatora nastala mutacijom, delecijom, translokacijom, multiplikacijom ili insercijom. Ove promjene mogu biti uroeđene, ali su one rijetke. Većina promjena je stečena u vidu somatskih mutacija koje aktiviraju onkogene ili inhibiraju antionkogene. Agenasi koji imaju sposobnost da izazovu genetička oštečenja i malignu transformaciju se nazivaju karcinogenima. To su prije svega hemijske supstance, jonizujuće zračenje i onkogeni virusi. Za malignu transformaciju nije dovoljna jedna izmjena u genetiekom materijalu, nego je ona rezultat niza dogačaja, što su potvrdila epidemiološka, eksperimentalna i molekularna istraživanja. Tumor se u najvećem broju slučajeva javlja u starijoj životnoj dobi. To se objašnjava time da je za transformaciju potrebno više od jednog događaja, faza, koje zahtijevaju vrijeme i koje se akumuliraju tokom vremena.

Ova saznanja su u skladu s tezom da je neoplastična transformacija višestepeni proces, koji se prema klasičnom konceptu dijeli na tri stadija:

* inicijacija
* promocija
* aktivacija

Inicijacija obuhvata konverziju i aktiviranje vanjskih faktora, karcinogena, njihovu interakciju sa DNA, nastajanje genskog oštečenja i fiksiranje promjena. To mogu biti mutacije, delecije, amplifikacije, translokacije, insercije. Ove promjene su ireverzibilne (fiksirane) ako ne budu eliminisane mehanizmima popravka DNA.

Naredni korak je promocija. Ona obuhvata progresivno pojavljivanje i akumulaciju fenotipskih promjena i u odsustvu daljih genskih oštečenja. Ovaj proces može trajati godinama. Postoje faktori koji podspješuju proces promocije, kao što je alkohol, hormoni, neki lijekovi.

Prethodne dvije faze mogu rezultirati ili malignim tumorom ili preneoplazijom, promjenom koja ima neke, ali ne sve atribute malignosti. Tu spadaju keratoze, leukoplakije, displazije. Dalje progresivne fenotipske promjene mogu dovesti do njihovog prelaska u prave tumore. Vjerovatno isti faktori koji dovode do inicijacije, uzrokuju i progresiju prema malignom stanju.

STVARANJE TUMORSKE MASE

Stvaranje tumorske mase nastaje umnožavanjem maligno transformisanih ćelija. To je kompleksan proces. Faktori koji utiću na rast tumora su :

1. Kinetika tumorskog rasta
2. Tumorska angigeneza
3. Tumorsko napredovanje

Kinetika rasta tumora zavisi od dužine mitotskog ciklusa, frakcije ćelija tumora koje se dijele i gubitka njegovih ćelija.

Tumorske ćelije se ne dijele brže nego normalne.

Kao i kod normalnih tkiva, ni sve ćelije tumora ne učestvuju u njegovom rastu. Većina tumorskih ćelija se ne dijeli, bilo zbog zrelosti, slabe ishranjenosti ili zbog djelovanja nekog nepoznatog inhibitora rasta. Dio ćelija koje proliferiraju čine frakciju rasta (growth fraction, GF). Frakcija rasta većine tumora iznosi 20% do 30%, kod brzo rastućih tumora i do 60%. Taj je postotak visok i kod nekih brzo proliferirajućih normalnih tkiva.

Na veličinu tumora značajno utiće i odumiranje i gubitak ćelija. U tumorima, kao i u normalnom tkivu, neprastano teće i proces odumiranja pojedinih ćelija. Ono može biti uzrokovano njihovom zrelošću, nedovoljnom ishranom ili neadekvatnim, bizarnim mitozama. Kod nekih tumora čak 80% ćelijske proliferacije spontano odumire.

Ova saznaja govore da neoplastična proliferacija i stvaranje tumorske mase, ne nastaje samo zbog ubrzane i pretjerane diobe ili odsustva smrti malignih ćelija. Kod tumora je za razliku od normalnog tkiva izgubljena ravnoteža između nasatajanja i gubitka ćelija u korist izvjesnog preovladavanja ćelijske produkcije, što je dovodi do hiperplazije, odnosno rasta tumora. Ove nenormalnosti nastaju uslijed nesposobnosti tumorskih ćelija da odgovore na signale koji u normalnom tkivu dovode do zaustavljanja ćelijskog ciklusa i rasta.

Brzina tumorskog rasta se često izražava vremenom udvostručenja njegovog volumena (Tumor Doubling Time - DT). Za većinu tumora DT je dobiven mjerenjem plućnih metsataza na redgenskom snimku. Ono u prosjeku iznosi 2 do 3 mjeseca. Postoje velike varijacije u vremenu udvosrućenja među različitim tumoraima, ali i među različitim lokacijama istog tumora. Tako je zapaženo je da metastaze obični imaju kraći DT od primarnog tumora.

Vjeruje se da je najmanji tumor koji se može klinički detektovati onaj čiji je diametar 1 cm, kada sadrži 106-109 tumorskih ćelija, zavisno od količine strome i prisustva drugih ćelijskih elemenata. Ukoliko se pretpostavi da potiće od jedne transformisane ćelije, za nastanak tumora veličine 1 cm potrebno je oko 30 DT. Za rast od 1cm do 1kg, kada je tumor potencijalno letalan, potrebno je 10 DT. Predklinički rast bi prema tome trajao oko 5 godina, a rast klinički manifestnog tumora oko 2,5 godine. Latentni period spororastućih tumora je dakle duži nego rast klinički evidentnog tumora.

Tumorska angiogeneza

Na rast tumorske mase pored kinetike rasta samih tumorskih ćelija utiće i njihova opskrba krvlju. Inicijalno tumor koristi postojeće krvne sudove domaćina, ali sa porastom iznad 1-2 mm dolazi do stvaranja novih krvnih sudova, odnosno tumorske neoangiogeneze. Ona se dešava pod uticajem angiogenetskih činioca. Mnogi angiogeni činioci su produkt onkogena.

Tumorsko napredovanje

Tumorsko napredovanje je pojava da tumor vremenom postaje

agresivniji u smislu ubrzanog rasta, povećanja invazivnosti, sposobnosti stvaranja metastaza, rezistencije na terapiju. U osnovi ovog fenomena je vjerovatno selekcija ćelijskih klonova obogaćenih sojstvima koja podspješuju rast i proliferaciju. Radi poznate genetičke nestabilnosti tumora, česta je pojava mutacija u njegovim ćelijama, čime nastaje heterogenost unutar prvobitno homogene tumoprske populacije. Ćelije koje mutacijama steknu proliferativne prednosti postepeno preovladavaju u tumoru.

LOKALNA INVAZIJA

Lokalni rast tumora je složen i višestruk proces. Maligni tumori se šire lokalno ekspanzivnim rastom, infiltrativnim rastom, destrukcijom i nekrozom okolnog tkiva.

Ekspanzivan rast je povećanje tumorske mase, koja pritiska okolno tkivo, a rezultat je umnožavanja njegovih ćelija.

Infiltrativni rast je pružanje izdanaka i urastanje u okolno tkivo. To je aktivan proces koji nastaje pod uticajem ekstracelularnih proteolitičkih enzima, koji razaraju komponente ekstracelularnog matriksa, prije svega kolagen, fibronectin i glikoproteine.

Tokom rasta tumor prelazi iz „in situ" u invazivnu formu. Pri tome tumorske ćelije karcinoma probijaju bazalnu mambranu i ulaze u intersticijalno tkivo. Ćelije sarkoma, koje nastaju iz stromalnih ćelija probijaju okolne mišićne i druge membrane izazivajući infiltraciju i razaranje susjednih struktura. Kad jednom uđe u stromu, tumor ima pristup krvnim i limfnim sudovima. Tada dolazi do proboja subendotelnih membrana, invazije i udaljenog širenja ekspanzije tumora.

Maligne ćelije imaju sposobnost aktivnog kretanja u regionu matriksa, koji je promijenjen djelovanjem proteolitičkih enzima. Pravac ovog kretanja može biti regulisan faktorima domaćina ili same tumorske ćelije. Pri tome ćelije stvaraju protruzije, pseudopodije.

Kad tumor jednom uče u stromu, omogućen je pristup krvnim i limfnim sudovima. Dolazi do proboja subendotelnih membrana, invazije vaskularnih struktura, limfogene i hematogene diseminacije tumora. Tumrske ćelije mogu da urastaju i prethodno postojće vaskularne strukture domaćina, ali novoformirani krvni sudovi, koji su često defektni, posebno lako bivaju invadirani.

METASTAZIRANJE

Metastaziranje je proces stvaranja tumorskih depozita udaljenih od primarne lokalizacije bolesti.

Tumori imaju veoma različit potencijal metastaziranja, zavisno od histološkog tipa i specifičnih struktirnih promjena unutar samog tumora. Ponekad se metastaze manifestuju i prije samog primarnog tumora. Metastaze nastaju od subpopulacije veoma agresivnih ćelija, koje se javljaju rano u toku razvoja, progresije primarnog tumora. Metastski potencijal ćelije obuhvata niz svojstava: pokretljivost, sposobnost invazije i ulaska u krvne sudove, sposobnost preživljenja u cirkulaciji, sposobnost diobe i rasta na udaljenim mjestima.

Metsataziranje je složen slijed dogačaja koji se moraju uspješno okončati da bi do diseminacije bolesti došlo.

* Ulazak tumorskih ćelija u krvne i limfne sudove je preduslov nastajanja metastaza. Ćelije ulaze u cirkulaciju pojedinačno ili u grupama. Kod veoma agresivnih tumora ulazak ćelija u cirkulaciju je brz i svakodnevan. Samo mali broj cirkulišućih tumorskih ćelija, manje od 0,01% stvara metastatske kolonije.
* Cirkulišuće ćelije koriste različite mehanizme da se zadrže u cirkulaciji ciljnog organa. Skoro 80% cirkulišućih ćelija su pojedinačne i direktno se prislanjaju na intaktnu ili oštečenu endotelnu površinu. Pored toga, grupe tumorskih ćelija mogu embolizirati sitne krvne sudove. Izmeču endotela i subentotelne membrane, tumorske ćelije se zadržavaju 8 do 24 sata. Tada se dogača lokalna razgradnja bazaalne membrane, a tumorske ćelije pružaju pseudopodije kroz nastale defekte. Nakon toga slijedi izlazak tumorskih ćelija i često ponovno zatvaranje i uspostavljanje cirkulacije u pogočenom krvnom sudu.
* Ćelije koje izlaze iz krvnih sudova dalje proliferiraju i stvaraju tumorske kolonije. I metstaza zahtijeva stvaranje novih krvnih sudova kad dostigne veličinu od 0,5 cm.

Distribucija metastaza po pojedinim organima je različita, zavisno od histološkog tipa i anatomske lokalizacije tumiora. Metastaze se najčešće lociraju u prvom kapilarnom sjedištu na putu cirkulišućih ćelija (sarkomi u plućima, tumori kolona u jetri, tumori pluća u mozgu). Pojedini tumori metastaziraju na mjesta koja ne mogu biti objašnjena anatomskim razlozima, nego posebnim organ-specifičnim afintetom.

Eksperimeti na životinjama govore da bi sva tri mehanizma mogla imati uticaja na pojavu organ-specifičnog metastaziranja.

Limfogeno metastaziranje

Tumori nemaju bogatu limfnu mrežu. Komunikacija tumorskih ćelija sa limfnim sudovima dogača na periferiji tumora. Ulazeći u limfne sudove, tumorske ćelije bivaju nošene do limfonoda, gdje se zaustavljaju u sukapsularnom sinusu. Jedan dio ćelija se zadržava i proliferira u samom limfonodu. Ali već 10 do 60 minuta nakon ulaska u limfnu žlijezdu, značajan dio tumorskih ćelija doseže, a zatim ulazi u eferentne sudove, te regionalnu ili sistemsku vensku drenažu zbog brojnih limfo-hematogenih komunikacija. Reginalne limfne žlijezde dakle ne funkcionišu kao mehanička barijera širenju tumora. Limfogena i hematogena diseminacija se javljaju istovremeno

UČINCI TUMORA NA ORGANIZAM

Maligni tumori djeluju na organizam lokalno i sistemski. Ukoliko ne budu uspješno liješeni neminovno dovode do smrti.

Lokalni rast primarnog tumora ili metastaza izaziva brojne promjene, čija vrsta i ozbiljost zavise od lokalizacije i uznapredovalosti bolesti. Uzrokovane su samom tumorskom masom, infiltrativnim rastom, destrukcijom okolnog tkiva, kompresijom, nekrozom, krvarenjem, sekundarnim infekcijama.

Sistemske promjene kod onkoloških bolesnika mogu biti uzrokovane lučenjem hormona koji je tipičan za tkivo iz koga potiće tumor (hormonalno-aktivne neoplazme), ektopičnim i atipičnim stvaranjem supstanci u tumoru koje djeluju na ostale strukture organizma, potrošnjom gradivnih i energetskih materija od strane tumora. Najčešće sistemske promjene izazvane tumorima su:

* Anemija
* Degenerativne promjene u CNS-u
* Hormonalni poremećaji
* Pulmonalna oseoartropatija
* Imunološki poremećaji
* Kaheksija je gubitak tjelesne mase praćen slabošću, gubitkom apetita i anemijom. Postoji uzajamni odnos izmeču veličine tumora i stepena kaheksije. Kaheksija je uslovljena smanjenim kaloriskim unosom radi nedostatka apetita ili otežanog uzimanja hrane, trošenjem nutritivnih elemenata od strane tumora i visokim bazalnim metabolizmom oboljelog organizma.

Paraneoplastični sindrom ( PNS ) je kompleks simptoma koji nisu uključeni u kaheksiju, a koji se ne mogu lako objasniti samim rastom tumora ili proizvodnjom supstanci koje odgovaraju osnovnom tkivu iz koga tumor potiće. Javlja u 10% do 15% onkoloških pacijenata. PNS je važno prepoznati, pošto može biti prvi, alarmantni znak bolesti ili pretstavljati značajan dijagnostički i terapijski problem. Najčešće se sreće kod karcinoma bronha i dojke i malignih limfoma. Manifestuje se obično hiperkalcemijom, Cuchingovim sindromom, trombolitičkim nebakterijskim miokarditisom, migrirajućim tromboflebitisom. Smatra se da nastaje kao posljedica ektopične proizvodnje peptida sličnih hormonima.

UZROCI SMRTI ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

Najčešći uzroci smtri oboljelih od malignih tumora su:

* Komplikacije izazvane tumorom ili metastazama: pritisak i opstrukcija organa, kao što je ureter, sa konsekutivnim oštečenjem fukcije bubrega, zatim krvarenje, edem mozga i sl.
* Poslijedice liječenja, tj. operacije, radioterapije ili citoterapije
* Kaheksija
* Infekcija
* Ostali, rječi uzroci su zahvatanje srca i poremećaj njegove funkcije, endokrini poremećaji

Objavljeno na: [www.maturski.org](http://www.maturski.org/)