

Загальне вчення про пухлини



Лектор: д.мед.н, доц. Роман Москаленко

Natural killer cells (yellow)
attack a cancer cell.

Пухлина

(новоутворення, тумор, неоплазма, бластома) – це типовий патологічний процес у вигляді розростання тканини, в якій відбулася зміна генетичного апарату, що характеризується потенційною безмежністю й нерегульованістю росту, а також атиповістю структурних елементів.

Етіологія пухлин. Канцерогенні агенти і їх взаємодія з клітинами.

Встановлено, що пухлини можуть викликатися фізичними, хімічними й біологічними агентами, які називаються канцерогенами.

Понад 75 % ракових захворювань у людей спричинені факторами зовнішнього середовища, передусім - **хімічними сполуками**. Першими експериментальними доказами канцерогенності хімічних речовин стали досліді Ямагіва та Ішікава (1915). Їм удалося індукувати рак шкіри вуха кролика шляхом нанесення кам'яновугільної смоли протягом 15 місяців.

Найважливіші з хімічних канцерогенів такі:

- а) поліциклічні ароматичні вуглеводні;
- б) ароматичні аміни й амідиди;
- в) нітрозаміни й нітрозамідиди.

Хімічні канцерогени

Друга група канцерогенів – це переважно **азобарвники**,

Ці речовини використовуються для забарвлення натуральних і синтетичних волокон, у поліграфічній промисловості, косметиці, кольоровій фотографії, для синтезу лікувальних речовин, інсектицидів. Канцерогенна дія амінів та амідів проявляється при введенні їх у травний канал, під шкіру або при змащуванні шкіри. Пухлини з'являються в органах, віддалених від місця введення, найчастіше – у печінці, сечовому міхурі, кишечнику, нирках.

Нітросполуки (нітрозаміни й нітрозаміди) характеризуються тим, що мають алкільний радикал. Вони використовуються як антиоксиданти, пестициди, розчинники фарб, напівпродукти при синтезі барвників, ліків і полімерів.

Радіаційний канцерогенез

До *фізичних канцерогенів* належать іонізуючі й меншою мірою – ультрафіолетові промені. Іонізуючі промені діють не прямо, а через утворення високоактивних вільних радикалів, які порушують структуру ДНК. Ультрафіолетові промені перешкоджають її репарації.

Вірусний канцерогенез

Отримані незаперечні докази вірусного походження багатьох пухлин у тварин – саркоми Рауса в курей, фіброми й папіломи Шопа в кроликів, раку молочної залози в мишей (вірус передається через молоко). Кількість відомих на сьогодні пухлин у людей, які, безсумнівно, викликаються вірусами, невелика – лімфома Беркіта, назофарингеальний рак, рак шийки матки. Віруси, що викликають пухлини, називаються онкогенними. Вони поділяються на дві групи залежно від молекулярної структури генома – РНК-вмісні й ДНК-вмісні.

Головну групу складають РНК онкогенні віруси, які входять до групи ретровірусів. Суть вірус-індукованого канцерогенезу зводиться до того, що онкогенні віруси вносять в інфіковану клітину свій геном, до складу якого входить трансформуючий ген – вірусний онкоген. Продукт його діяльності (онкобілок) розпочинає трансформацію клітини й підтримує її в трансформованому вигляді.

РНК-віруси:

- Т-лімфоцитарний вірус людини І типу (HTLV-I) зумовлює Т-клітинний лейкоз
- Т-лімфотропний вірус людини ІІ типу (HTLV-II) спричинює В-клітинну лімфому при ВІЛ-інфекції

ДНК-віруси:

Вірус папіломи людини 16- і 18 типу (HPV-16, -18) – причина раку шийки матки

Вірус Епштейна-Барр (EBV) – причина лімфоми Беркїтта та раку носоглотки

Епігенетичні механізми онкогенезу

Не відбувається прямого ушкодження генів, винна активація неактивних частин геному

1. Гіперстимуляція цитокінами або гормонами призводить до ампліфікації генів, які відповідають за ріст і поділ клітин.
2. Збільшення кількості або підвищення чутливості рецепторів до гормонів або цитокінів при їх нормальному рівні

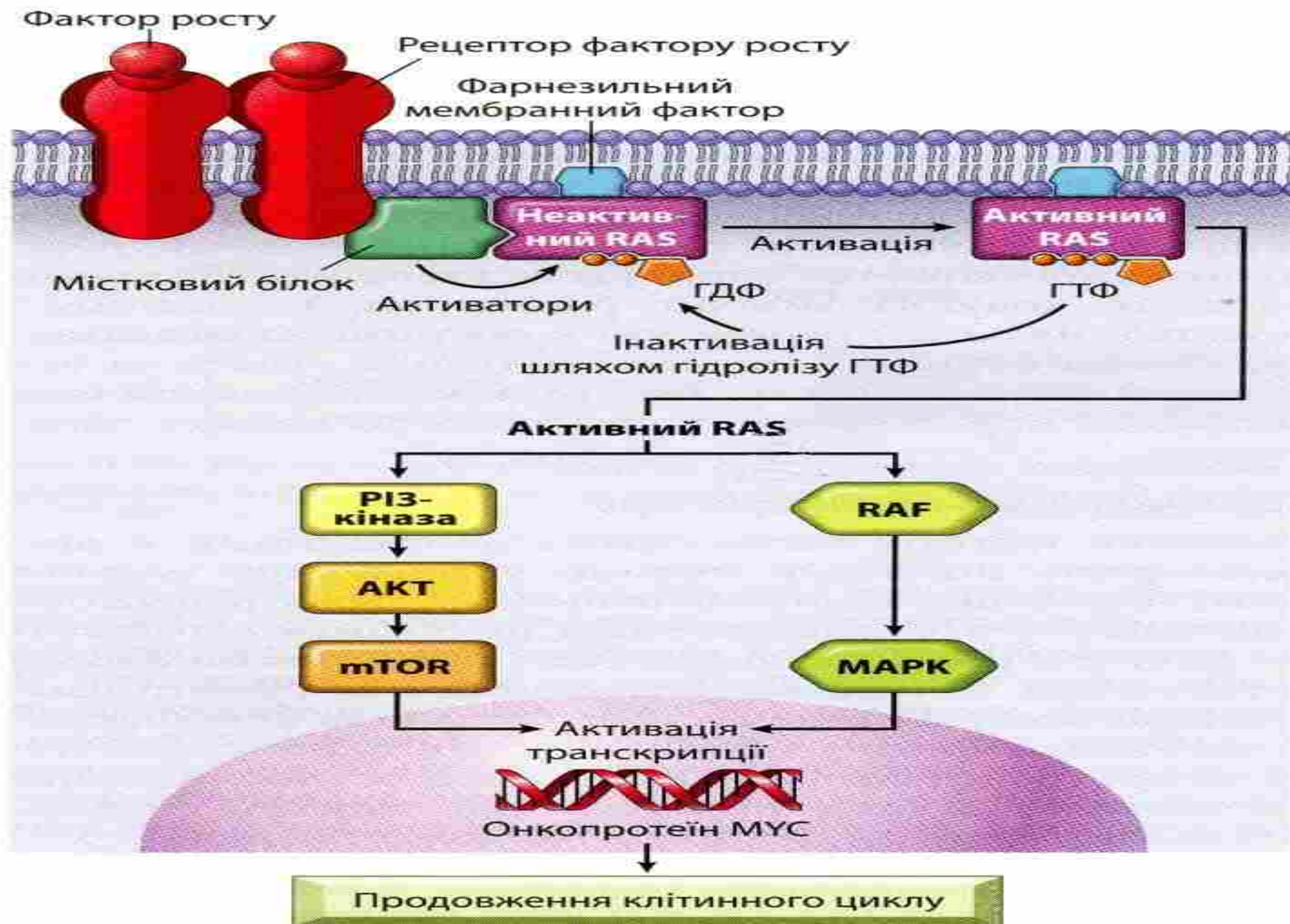




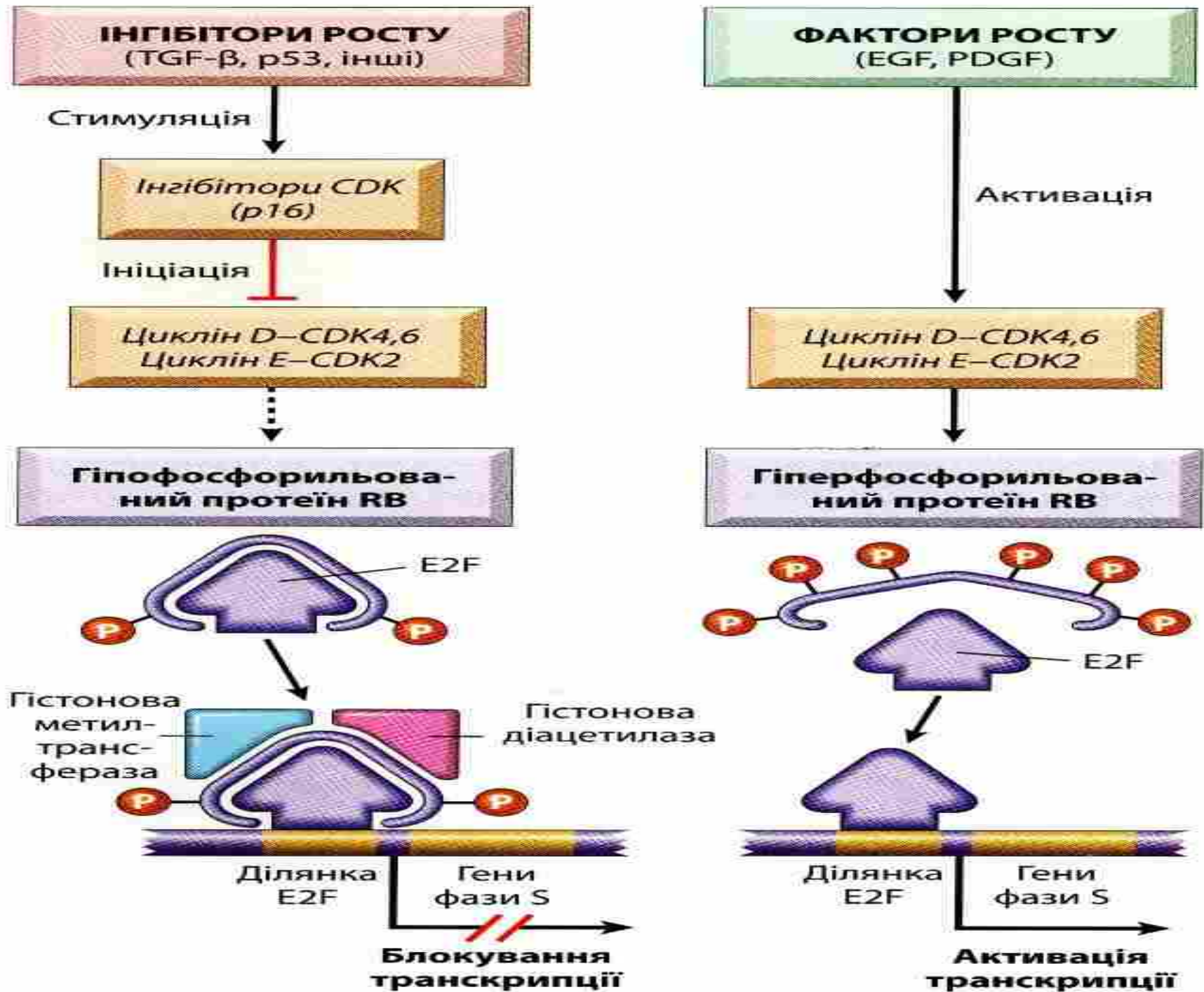
Генетичні механізми онкогенезу

1. Протоонкогени – регулюють проліферації і диференціацію клітин (c-sis, c-erbB, c-ras, c-myc) на всіх етапах – від кодування сигнальних молекул, рецепторів, факторів росту.
2. Антионкогени – пригнічують пухлинний ріст (p53, Rb).
3. Ушкодження генів-регуляторів апоптозу (bcl2, MYC).
4. Мутація або ушкодження генів репарації ДНК (коднують білки хеліказу, ендонуклеазу, полімерази і лігази ДНК)

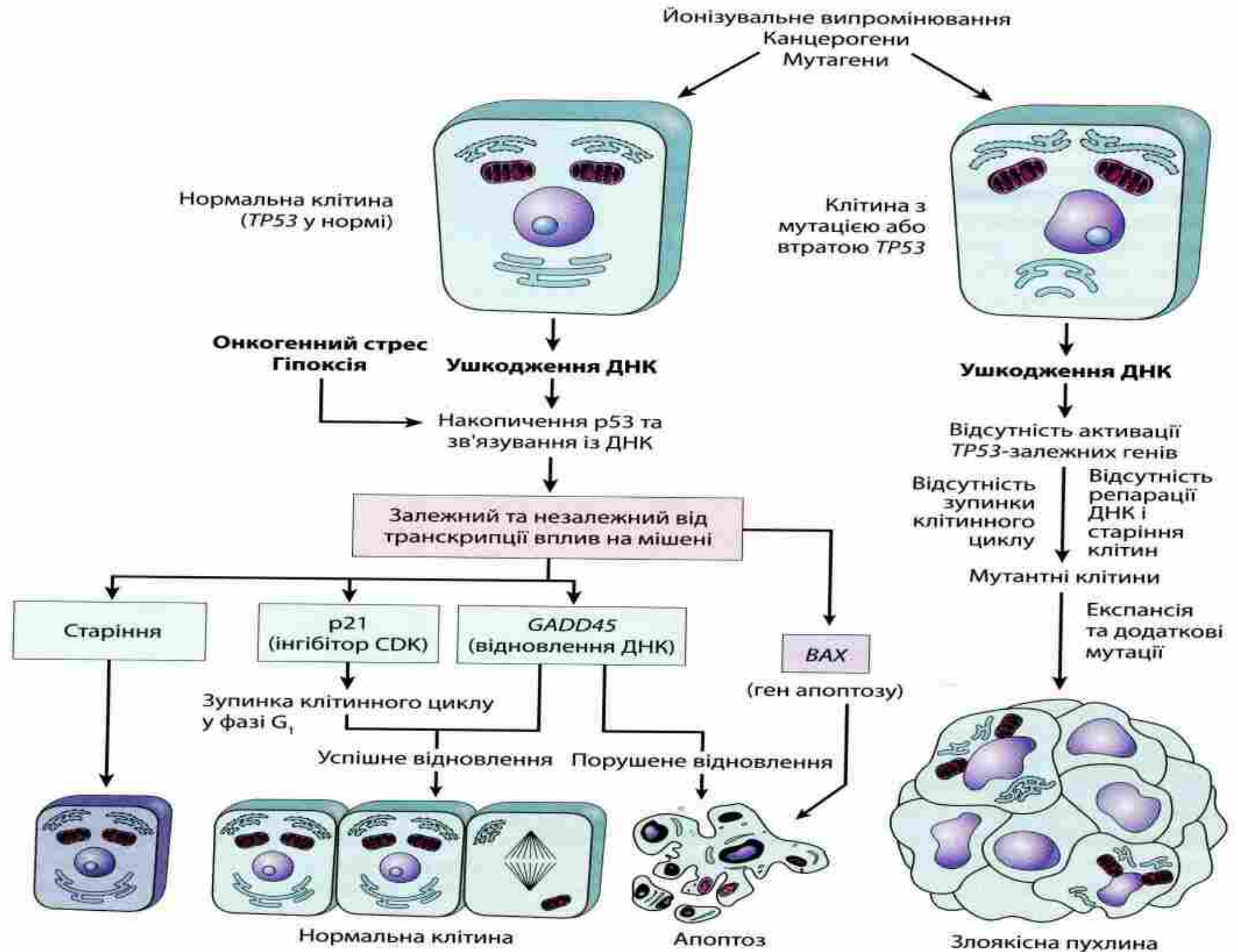
RAS



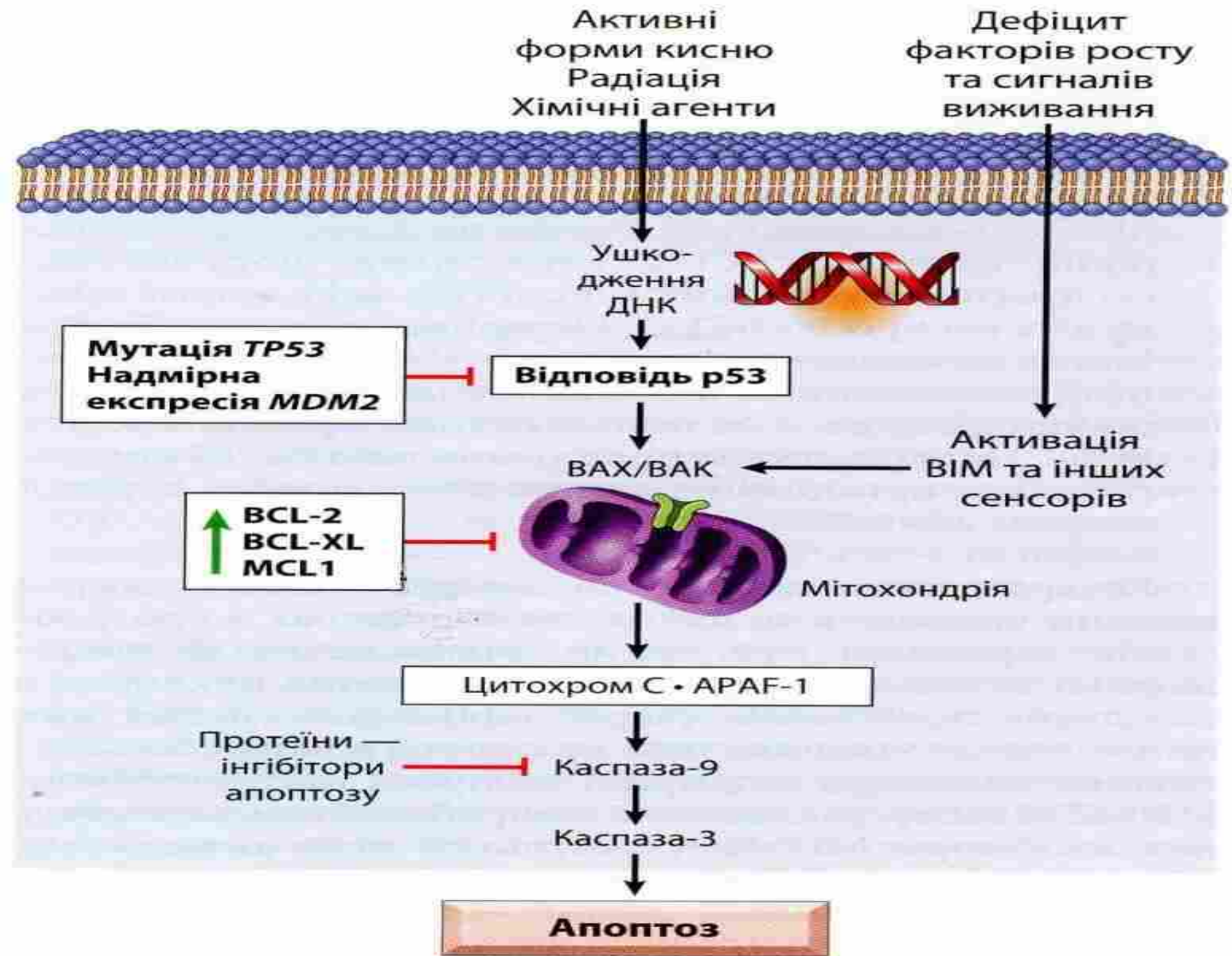
RB



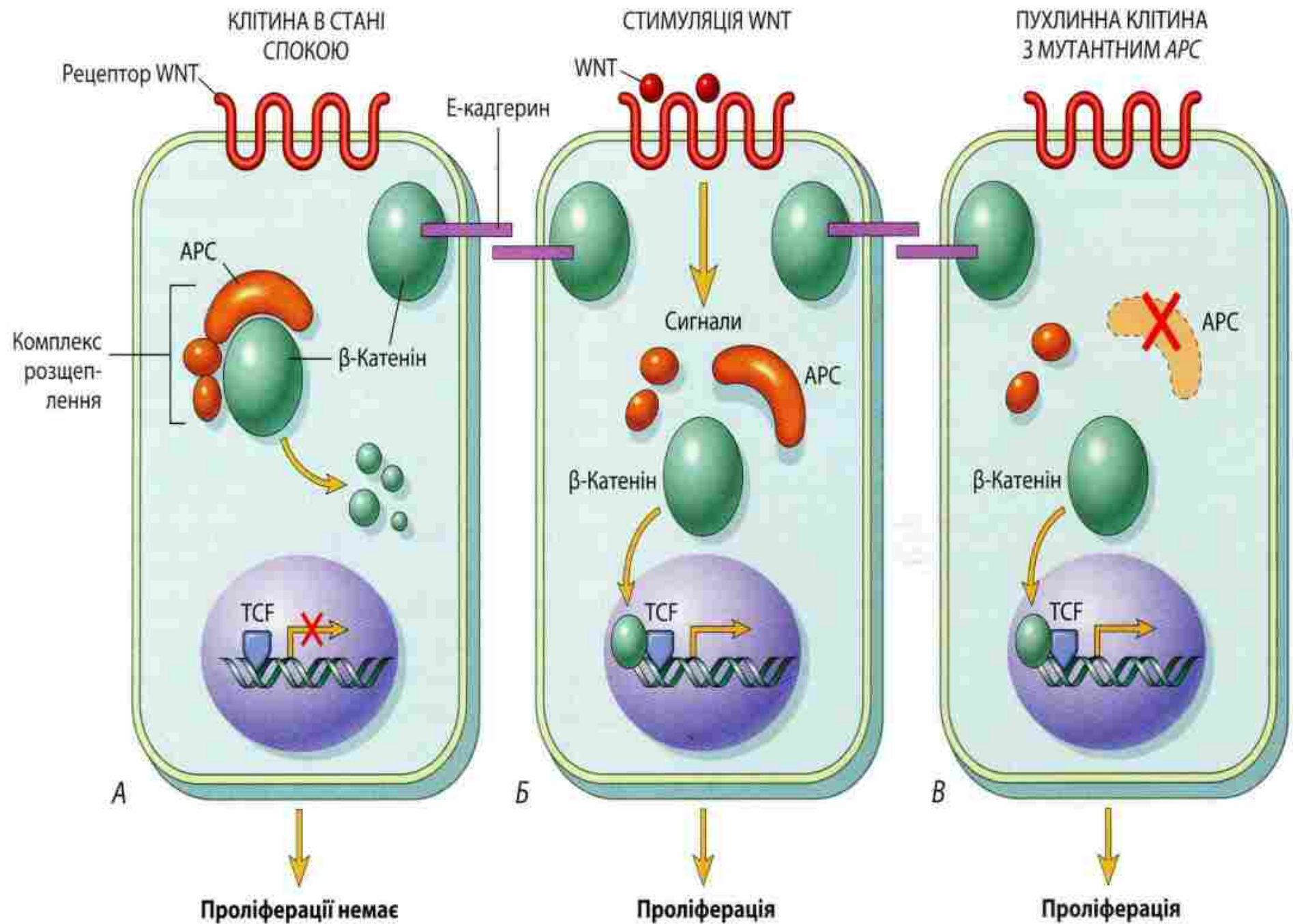
АПОПТОЗ



АПОПТОЗ



В-катенін

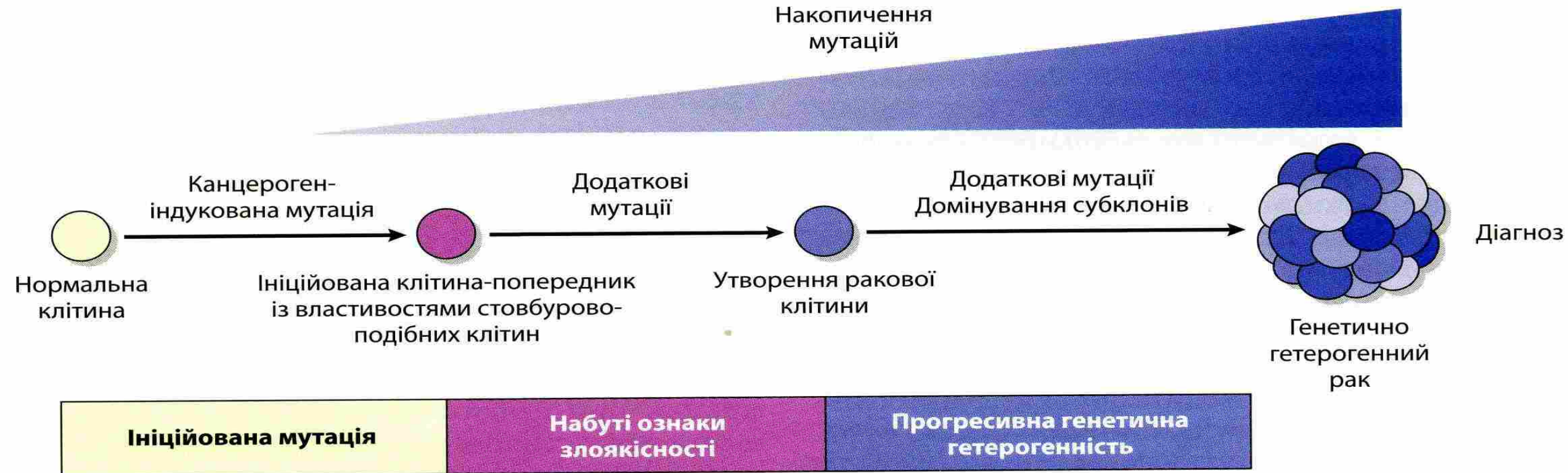


Стадії канцерогенезу

Трансформація (ініціація)

Промоція

Прогресія



Будова пухлин

За макро- і мікроскопічною будовою пухлини різноманітні. Зовнішній їх вигляд може нагадувати гриб, цвітну капусту, вузол або припухлість. Пухлини на розрізі переважно білого, сірого і рожевого кольорів. Часто у них виявляються крововиливи, некрози і кісти, порожнина яких виповнена слизом або кров'янистою масою. Деякі пухлини мають буре забарвлення, наприклад, меланома.



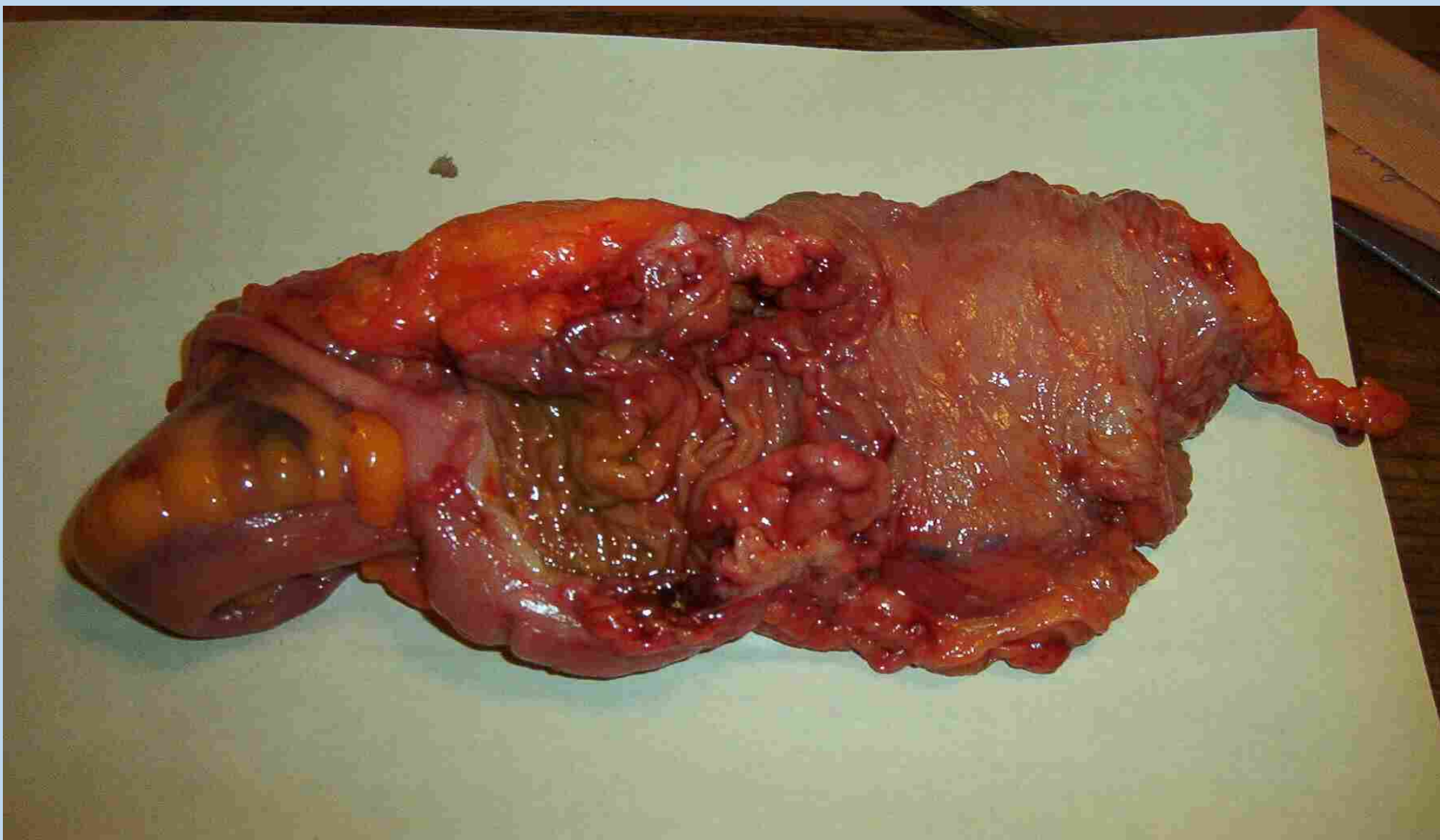
Будова пухлин



Будова пухлин

Більшість пухлин за будовою нагадують орган, тобто мають паренхіму і повною мірою виражену строму. Такі пухлини називаються *органоїдними*. У недиференційованих пухлинах переважає паренхіма, а строма розвинута слабо. Їх називають *гістіоїдними*. У них легко виникає недостатність кровообігу, а внаслідок цього – некроз. Поряд з цим існують пухлини, бідні на паренхіматозні елементи й багаті на стромальні, наприклад фіброзний рак, або шкір, шлунка. Такі пухлини дають ускладнення внаслідок зморщення стромы. Вони деформують орган або звужують його просвіт.

Будова пухлин



Біологія пухлинного росту

анapлазія:

стійка дедиференціація,

втрата характерної для нормальних клітин здатності утворювати специфічні тканинні структури або продукувати специфічні речовини.

Іншими словами, це повернення до ембріонального стану,
спрощення структурно-хімічної організації.

Анаплазія

морфологічна

біохімічна

фізико-хімічна

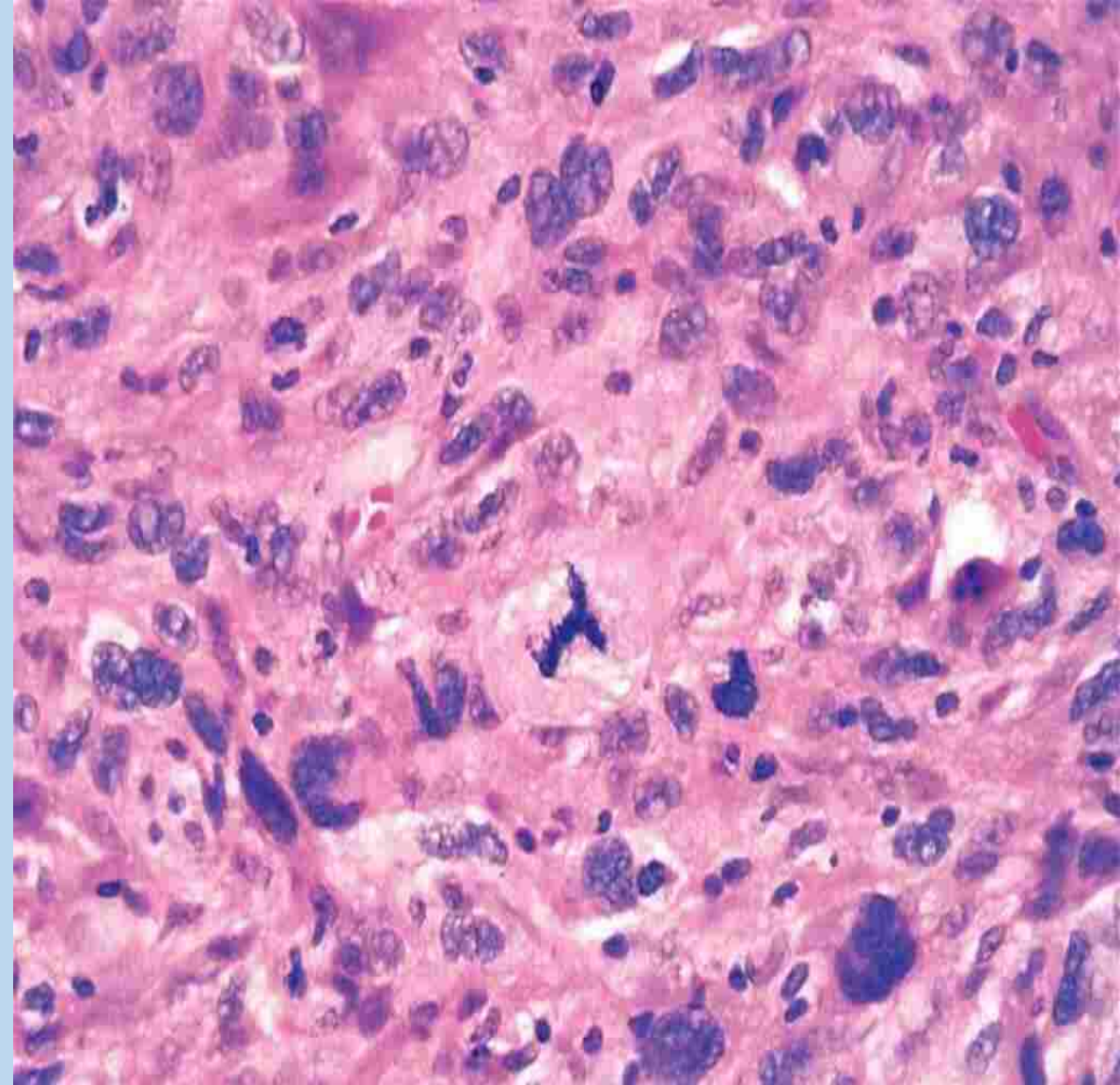
імунологічна

функціональна анаплазія.

Морфологічна анаплазія/клітинний атипізм

поява тканинної, клітинної й субклітинної атиповості.

Пухлинним клітинам властивий **поліморфізм** – вони набувають як менших, так і більших розмірів, а також не властивої нормальним клітинам форми. **Співвідношення між ядром і цитоплазмою** зсувається на користь **ядра** за рахунок його збільшення. Спостерігається **багатоядерність**, **гіперхроматоз ядер** внаслідок нагромадження в них нуклеїнових кислот, збільшення **кількості ядерець** і **міграція їх у цитоплазму**. Із субклітинних структур найбільших змін зазнають **мітохондрії**. Кількість і розміри їх зменшуються, мембрани стоншуються, кристи також стоншуються й зникають.

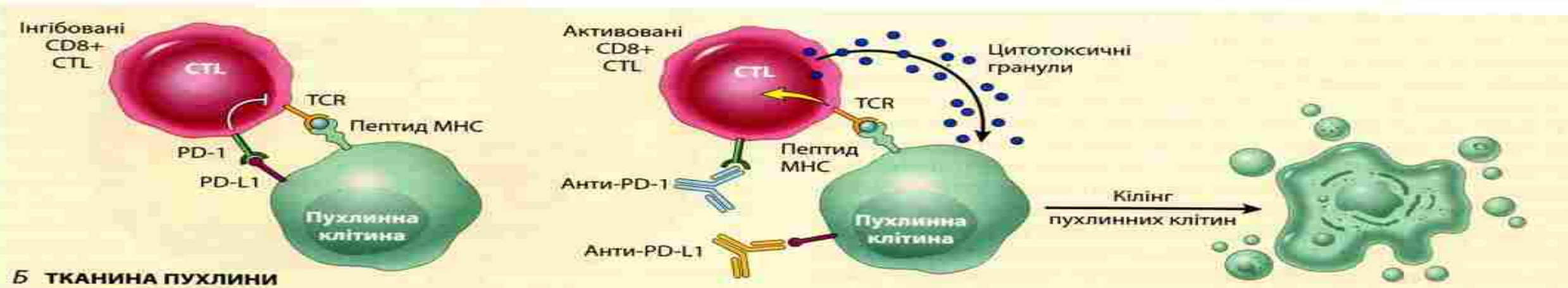
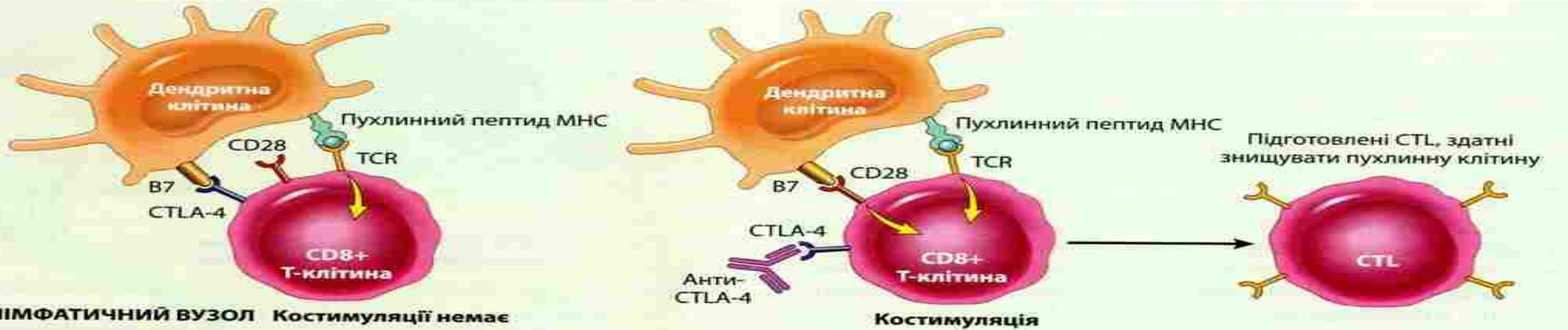


Морфологічна анаплазія

На *тканинному рівні* спостерігаються зміни розмірів і форми структур, утворених пухлинними клітинами. Це стосується, наприклад, залозистих фолікулів в аденокарциномах і вогнищ окостеніння в остеосаркомах. Іноді пухлина повністю втрачає морфологічні ознаки, які вказували б на походження її з певної диференційованої тканини.

Протипухлинний імунітет

Під *імунологічною анаплазією* розуміють зміни антигенних властивостей пухлинної клітини. Ці зміни – результат перебудови білкового обміну. Відомо, що кожна тканина синтезує специфічний для неї набір антигенів. У пухлині цей набір змінюється.



Вторинні зміни в пухлині

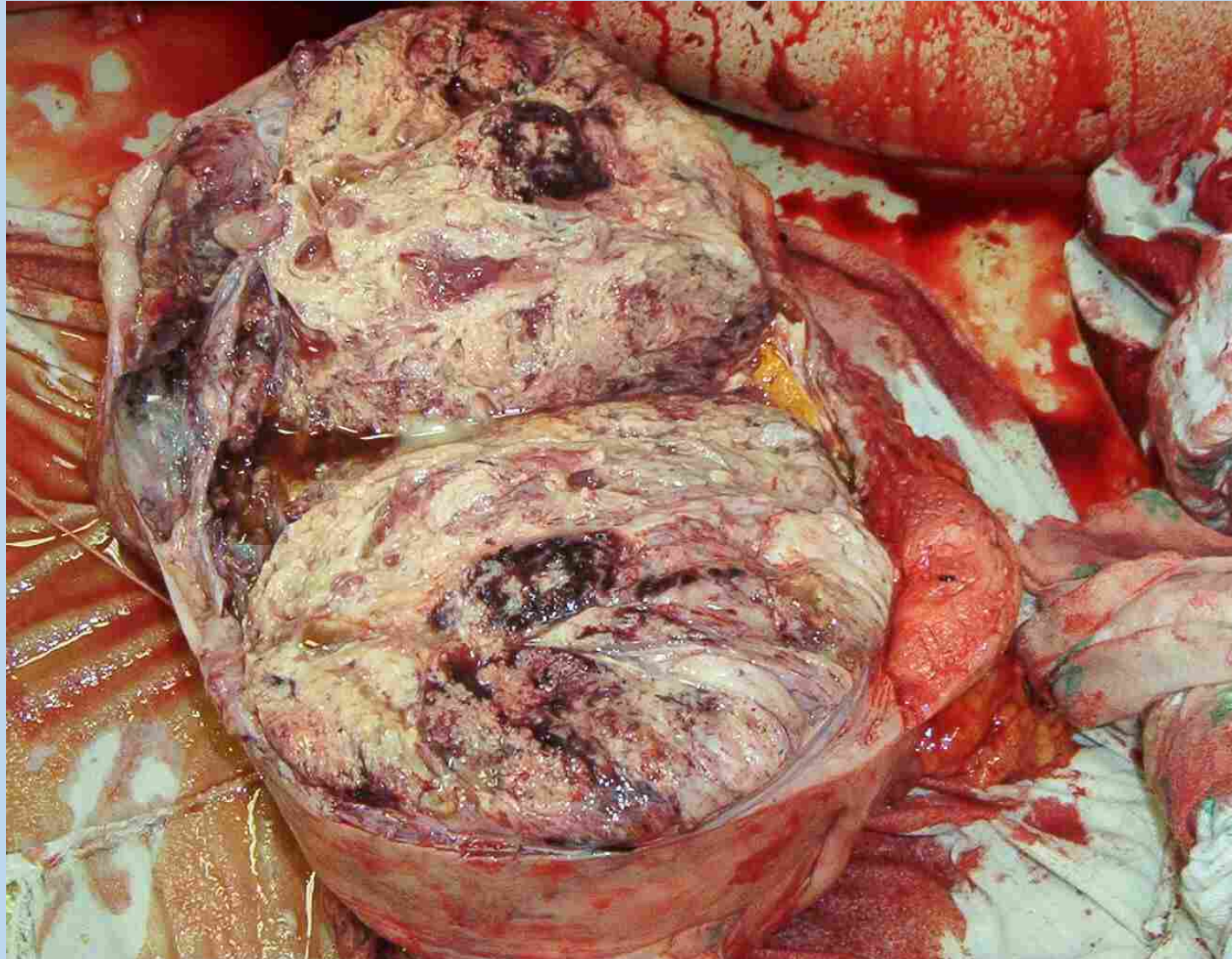
- ослизнення,
- гіаліноз,
- ожиріння,
- кальцифікація.

Для злоякісних пухлин характерна функціональна недостатність кровообігу, оскільки паренхіма завжди росте швидше, ніж строма. Крім того, кровоносні судини часто тромбовані, що спричинює розвиток некрозу, на основі якого з'являються виразки, кровотечі, перфорації.

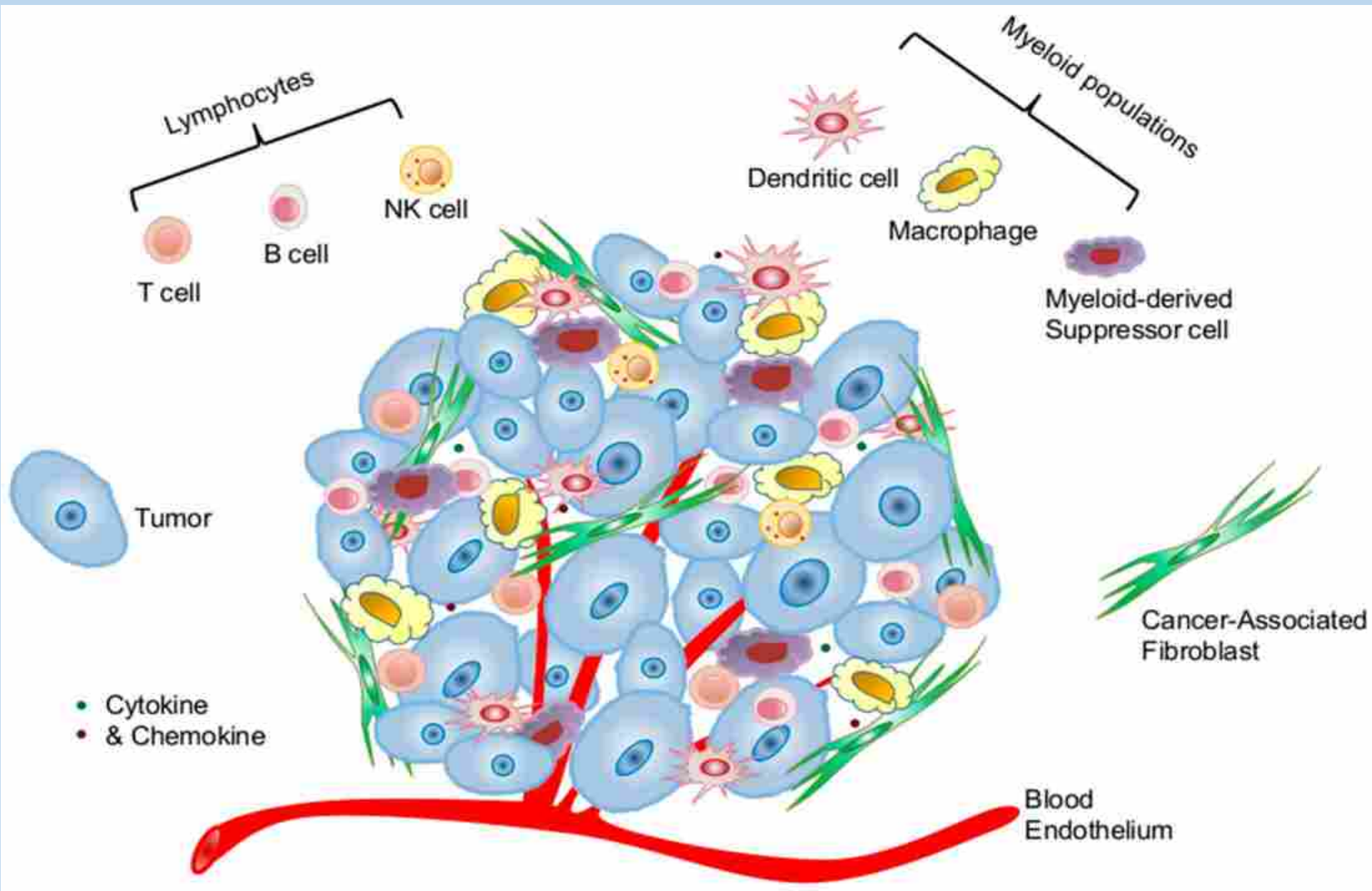
Вторинні зміни в пухлині



Вторинні зміни в пухлині



Пухлинне мікрооточення



Доброякісні і злоякісні пухлини

Залежно від ступеня диференціації, швидкості і характеру росту, схильності до метастазування та рецидивів, вторинних змін у пухлинах, впливу їх на організм, вони поділяються на

доброякісні,

злоякісні та

з місцевим деструктивним ростом (пограничні).

Основні диференціальні ознаки доброякісних і злоякісних пухлин

Доброякісні пухлини

Мають незначні відхилення від материнської тканини

Експансивний ріст

Ростуть повільно

Досягають великих розмірів

Рідко зазнають виразкування

Не дають метастазів

Рецидивування не характерне

Мало порушують загальний стан хворого

Злоякісні пухлини

Виражений атипізм: тканинний і клітинний

Інфільтративний ріст

Ростуть швидко

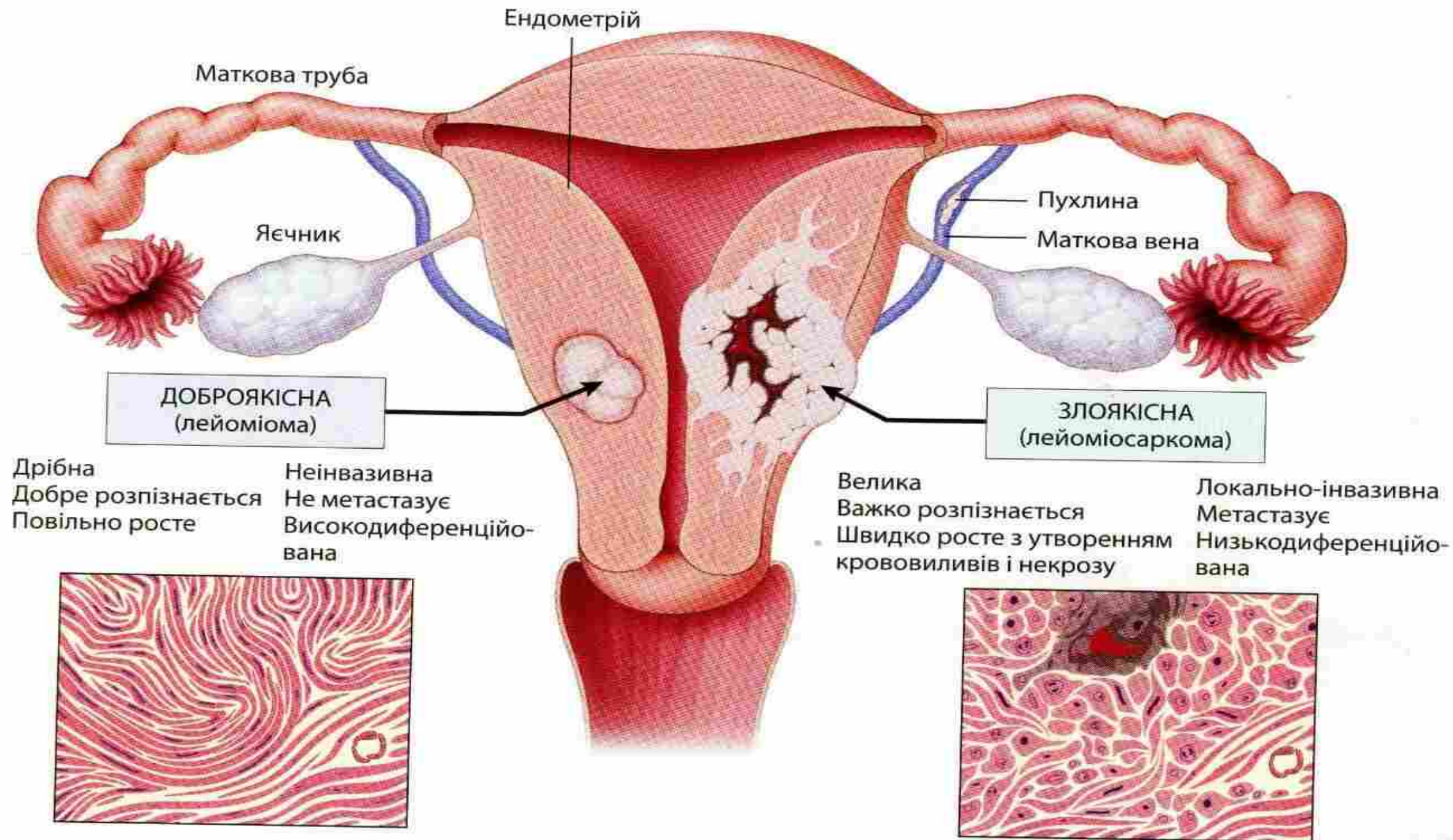
Рідко досягають великих розмірів

Часто зазнають виразкування

Дають метастази

Часто рецидивують

Мають значний вплив на весь організм



Ріст і поширення пухлин в організмі

Залежно від ступеня диференціації розрізняють:

- експансивну,
- апозиційну та
- інфільтративну (інвазивну) форми росту пухлин.

Перша форма притаманна доброякісним пухлинам, друга і третя – злоякісним.

Експансивний ріст

Пухлина збільшується у вигляді вузла, відсуваючи навколишні тканини. Клітини, які оточують її, атрофуються, а строма зазнає колапсу, що зумовлює утворення псевдокапсули і чіткість меж пухлини.

Апозиційний ріст

проміжний між експансивним та інфільтративним. Пухлина росте із множинних точок росту – вогнищевих проліфератів, які складають “пухлинне поле”. Пухлинна трансформація (малігнізація) здійснюється послідовно з центра до периферії і завершується злиттям вогнищ малігнізації у єдиний вузол.

Інфільтративний ріст

характеризується тим, що пухлинні елементи поширюються у напрямках найменшого опору і врастають у навколишні тканини, руйнуючи їх. Межі пухлини в такому випадку не чіткі, стерті.

Ріст пухлин

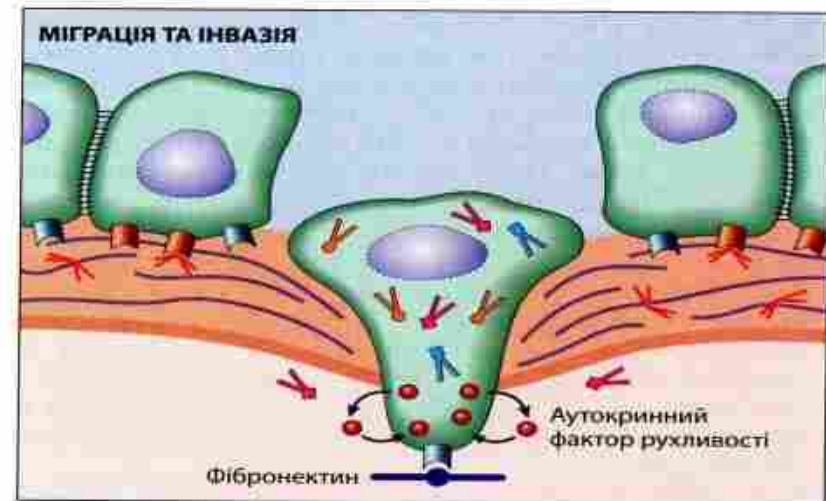
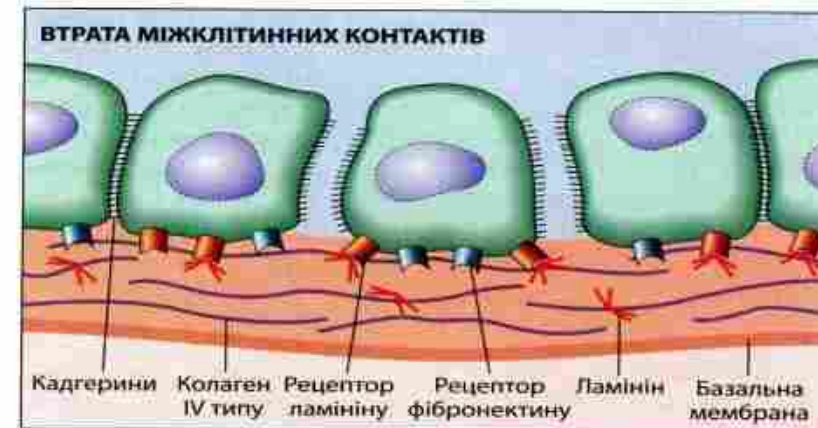
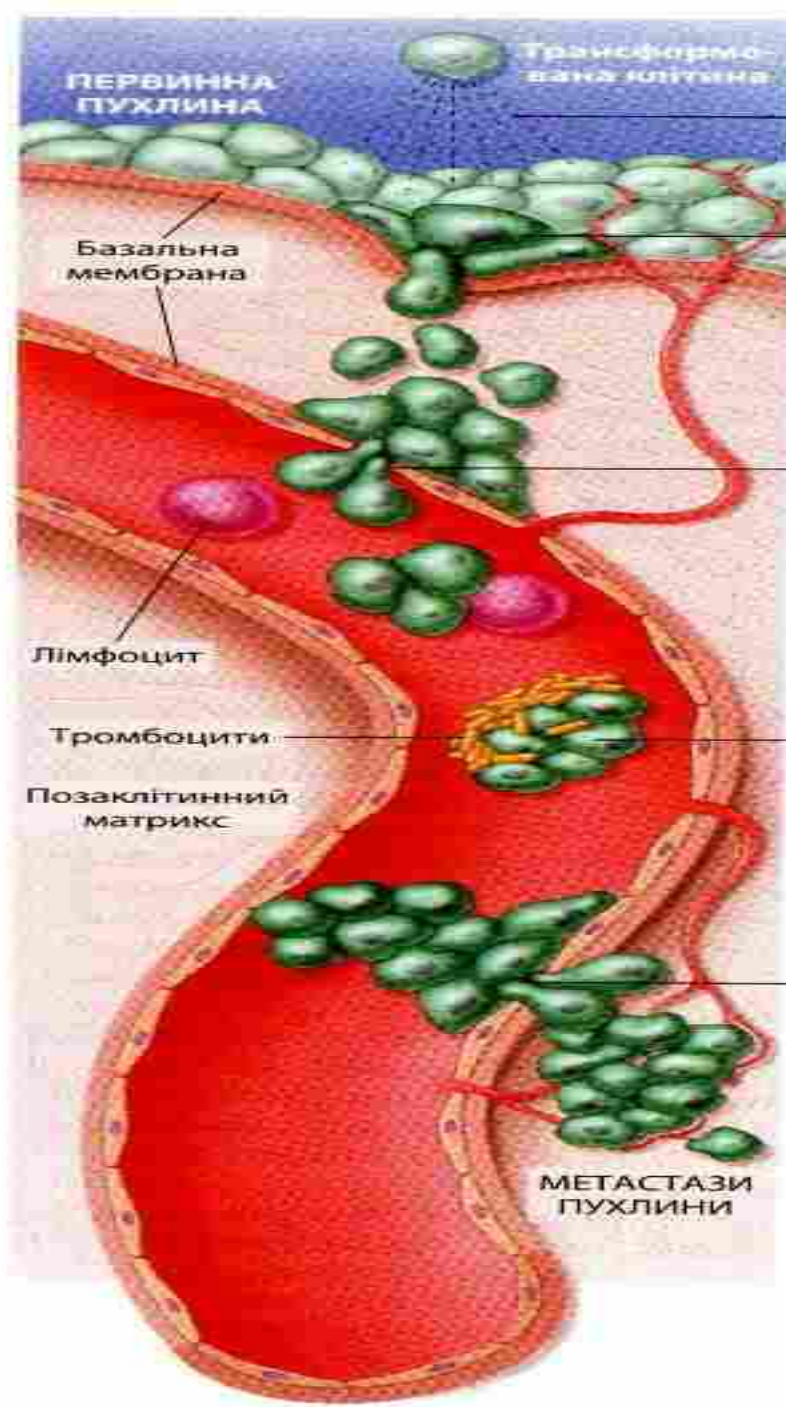
За відношенням до порожнини органа виділяють *ендофітний* і *екзофітний* ріст. Як своєрідну форму розглядають передінвазивний, або інтраепітеліальний рак. Гістологічно виявляється дисплазія епітелію, атипізм, зникає нормальна його пошаровість, але базальна мембрана не пошкоджується.

Метастазування

це перенесення пухлинних клітин із первинного вогнища у віддалені ділянки з наступним приживленням їх і утворенням вторинних вогнищ. Існує декілька шляхів метастазування:

- гематогенний,
- лімфогенний,
- периневральний,
- імплантаційний,
- змішаний.

MTS



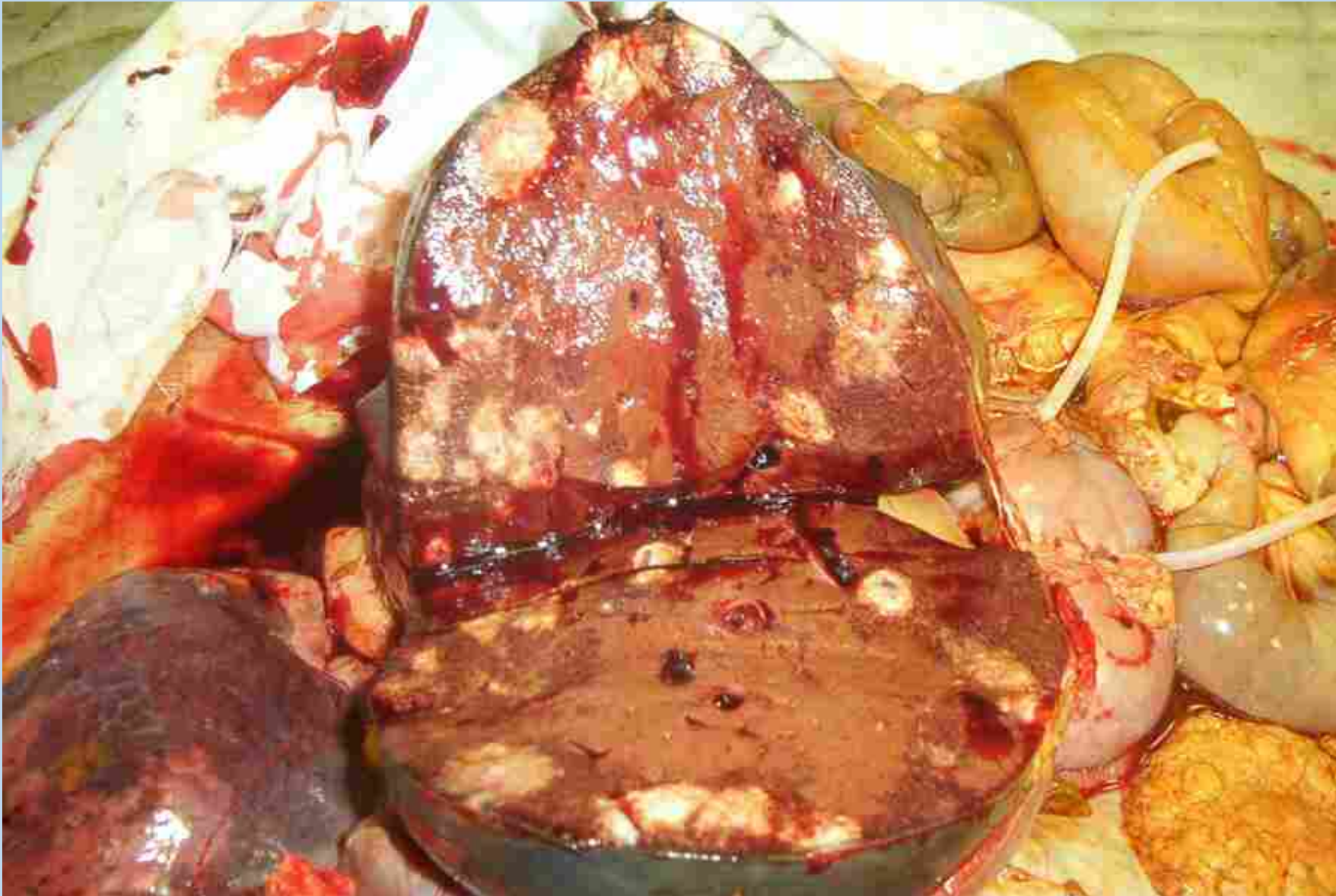
Гематогенні метастази

- виникають тоді, коли клітини злоякісної пухлини потрапляють у кровоносне русло і рухаються за течією венозної або артеріальної крові.
- поширення через вени – найбільш частий шлях метастазування.
- гематогенний шлях метастазування найбільш притаманний саркомам.

Гематогенні метастази

- При цьому існують два можливих напрямки: перший – через систему *порожнистої вени*, коли пухлинні клітини з первинного вогнища (матки, нирки, кісток скелета) переносяться у легені;
- другий – через систему *портальної вени*, коли пухлини шлунка, кишечника, підшлункової залози метастазують у печінку.
- іноді можливі парадоксальні і ретроградні метастази.
- артеріальний шлях метастазування стосується, перш за все, первинного вогнища, локалізованого у легенях. При цьому виникають метастази в головний мозок, кістковий мозок, печінку та інші органи.

Гематогенні метастази



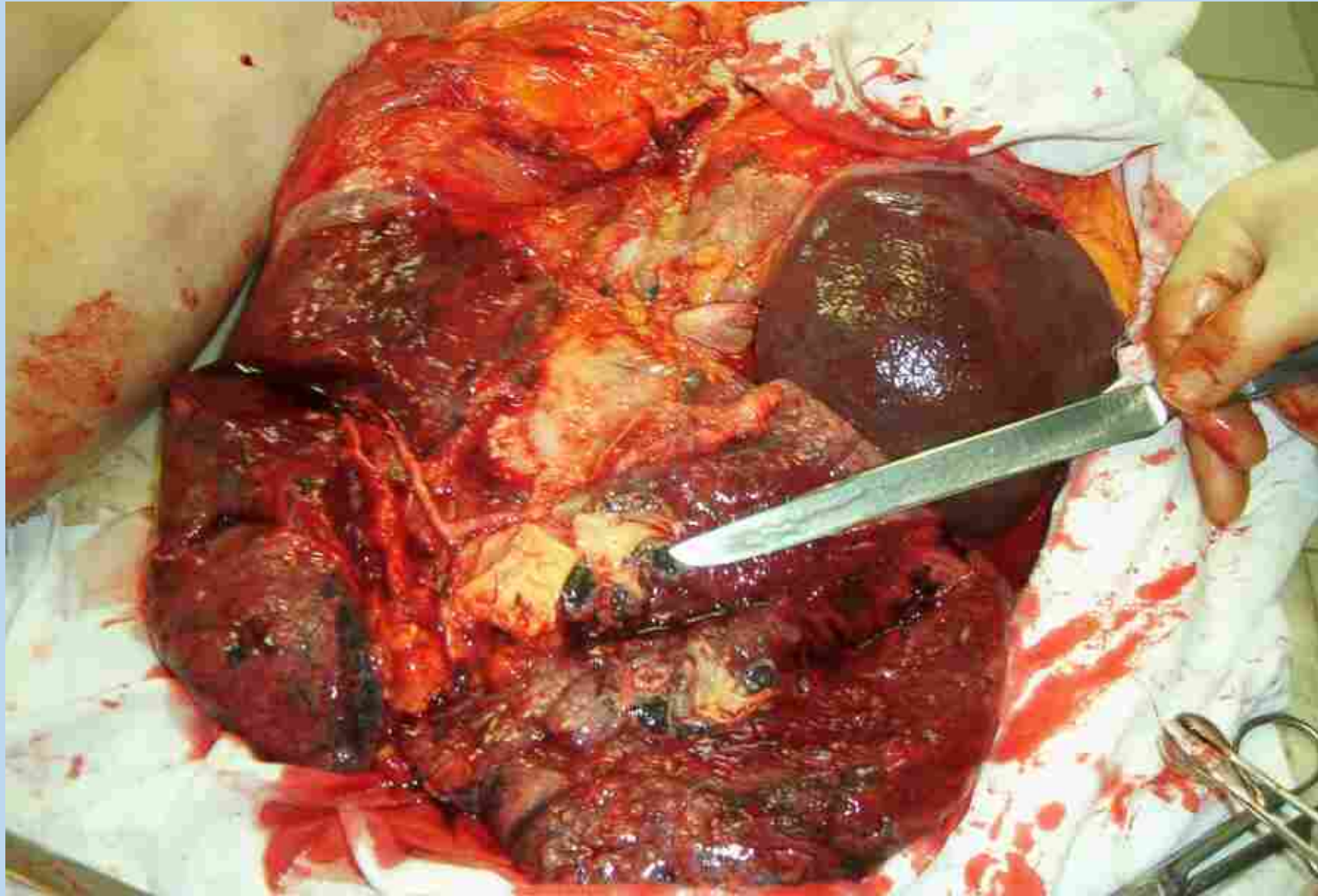
Лімфогенне метастазування

перенесення пухлинних клітин у регіонарні, а пізніше – у віддалені лімфатичні вузли.

згодом пухлинні клітини через грудну лімфатичну протоку проникають у кровоносну систему.



Лімфогенне метастазування



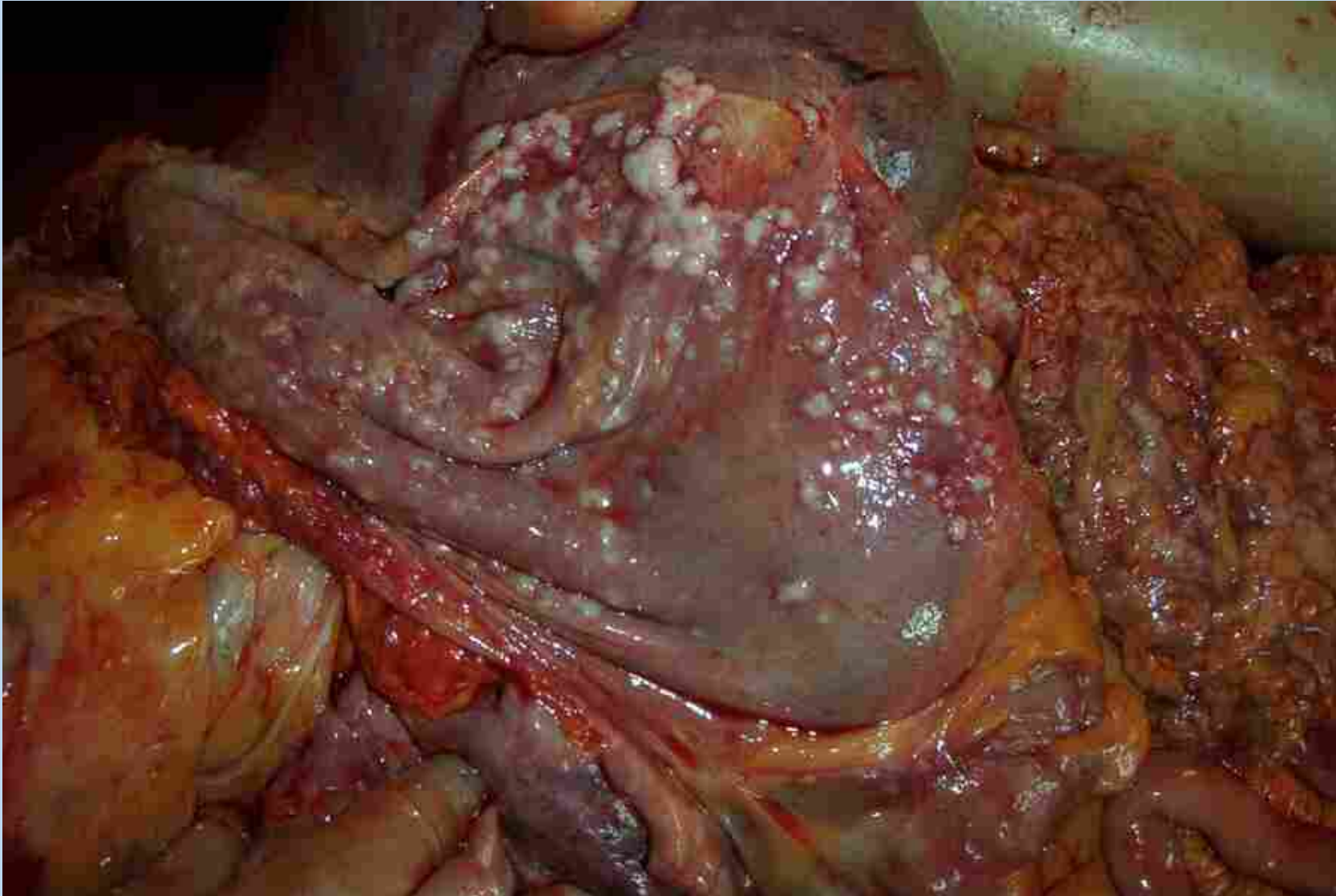
Периневральні метастази

правильніше було б розглядати як приклад безперервного поширення. Клітини розповсюджуються через щілини периневрію.

Імплантаційне метастазування

- поширення пухлин через серозні порожнини або природні канали.
- коли серозна оболонка проростає пухлинними клітинами, вони можуть відриватися і розсіюватися у серозній порожнині. За сприятливих умов вони приживаються і виникають нові вогнища – імплантаційні метастази. Імплантаційні метастази необхідно відрізняти від лімфогенних метастазів (карциноматоз плеври, очеревини), коли подібні горбики утворюються за ходом лімфатичних судин.

Імплантаційне метастазування



Інтраканалікулярне поширення

Наприклад, ракові клітини бронха, стравоходу, глотки імплантуються у слизовій дрібних бронхів, шлунка, кишечника і викликають появу нових пухлин. До імплантаційних метастазів відносять також перещеплений метастаз (перенесення клітин пухлини з руками хірурга та інструментами) і контактний метастаз (перенесення з одного органа в інший, наприклад, із верхньої губи на нижню).

Рецидив пухлини

повторна поява такої ж за ознаками пухлини на місці видаленої або лікованої. Рецидивують як доброякісні, так і злоякісні пухлини, останні – частіше.

Передпухлинні стани

захворювання, при яких ризик розвитку пухлини підвищений і передракові зміни (гістологічні “ненормальності” тканин).

Передпухлинні стани: класифікація

- а) патологічна регенерація, прикладами якої можуть бути хронічний бронхіт із метаплазією епітелію, лейкоплакія слизових оболонок, хронічний атрофічний гастрит, хронічна виразка шлунка, виразка шкіри з в'ялим перебігом;
- б) хронічне продуктивне запалення, насамперед поліпи шлунка і товстої кишки;
- в) дизгормональні хвороби – проліферативна мастопатія, залозиста гіперплазія ендометрія, ендоцервікоз, гіпертрофія передміхурової залози;
- г) вади розвитку тканин – тератоми, пігментні і родимі плями.

Передпухлинні процеси

Не можна пов'язувати з етіологією. Наявність передпухлинних змін зовсім не означає, що на їх фоні обов'язково виникне пухлина.

Тому за ступенем онкологічної загрози вони поділяються на *факультативні* (при яких рак розвивається рідко) і *облігатні* (при яких рак виникає досить часто).

Класифікація пухлин

Сучасна класифікація побудована:

- за гістогенетичним принципом
- з врахуванням морфологічної будови,
- локалізації,
- особливостей структури в окремих органах (органоспецифічності),
- доброякісності або злоякісності.

Класифікація пухлин

Виділено сім груп пухлин, які об'єднують понад 200 назв:

- а) епітеліальні пухлини без специфічної локалізації (органонеспецифічні);
- б) органоспецифічні епітеліальні пухлини;
- в) мезенхімальні пухлини;
- г) пухлини із меланіноутворюючої тканини;
- д) пухлини нервової системи і оболонок мозку;
- е) пухлини кровотворної і лімфоїдної тканин;
- є) тератоми.

Гістогенез	Доброякісна пухлина	Злоякісна пухлина
Один тип клітин паренхіми		
Сполучна тканина та її похідні	Фіброма	Фібросаркома
	Ліпома	Ліпосаркома
	Хондрома	Хондросаркома
	Остеома	Остеосаркома
Ендотелій та пов'язані з ним типи клітин		
Кровоносні судини	Гемангіома	Ангіосаркома
Лімфатичні судини	Лімфангіома	Лімфангіосаркома
Мезотелій		Мезотеліома
Мозкові оболони	Менінгіома	Інвазивна менінгіома
Клітини крові та пов'язані з ними типи клітин		
Гемопоетичні клітини		Лейкемії
Лімфоїдна тканина		Лімфоми
М'язи		
Непосмуговані	Лейоміома	Лейоміосаркома
Посмуговані	Рабдоміома	Рабдоміосаркома
Шкіра		
Плоский епітелій	Плоскоклітинна папілома	Плоскоклітинна або епідермоїдна карцинома
Базальні клітини шкіри або її придатків		Базальноклітинна карцинома
Меланоцити	Невус	Злоякісна меланома
Епітелій залоз і проток	Аденома	Аденокарцинома
	Папілома	Папілярна карцинома
	Цистаденома	Цистаденокарцинома
Легені	Аденома бронхів	Бронхогенна карцинома
Нирки	Тубулярна аденома нирки	Нирково-клітинна карцинома
Печінка	Гепатоцелюлярна аденома	Гепатоцелюлярна карцинома
Сечовий міхур	Уротеліальна папілома	Уротеліальна карцинома
Плацента	Міхуровий занесок	Хоріокарцинома
Яєчка		Семінома
		Ембріональна карцинома
Більше ніж один тип неопластичних клітин – змішані пухлини, що зазвичай походять з одного зародкового листка		
Слинні залози	Плеоморфна аденома (змішана пухлина слинних залоз)	Злоякісна змішана пухлина слинних залоз
Ембріональний зачаток нирки		Пухлина Вільмса
Більше ніж один тип неопластичних клітин – тератогенні пухлини, що походять із більше ніж одного зародкового листка		
Поліпотентні клітини статевих залоз чи ембріональні залишки	Зріла тератома, дермоїдна кіста	Незріла тератома, тератоканцерома

Класифікація пухлин

За розповсюдженістю пухлинного процесу застосовують міжнародну систему TNM, де

- T (tumor) – характеристика пухлини,
- N (nodus) – наявність метастазів у лімфатичні вузли,
- M (metastasis) – наявність віддалених гематогенних метастазів.

Термінологія

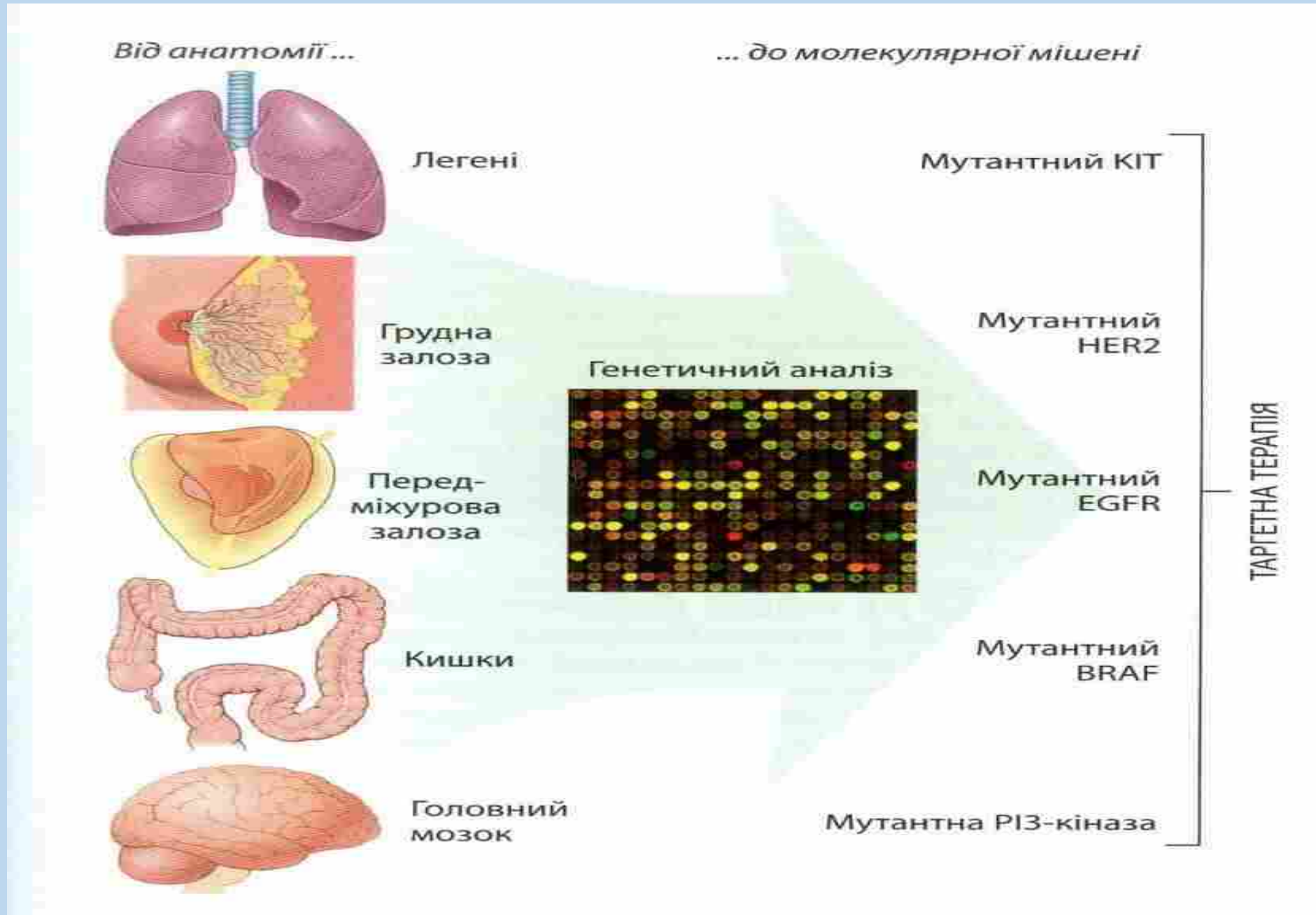
Назва пухлин має закінчення “ома” (міома, фіброма).

Злоякісні епітеліальні пухлини називають “рак-cancer”, мезенхімальні – “саркома”, пухлини з ембріональних тканин – “бластома”,

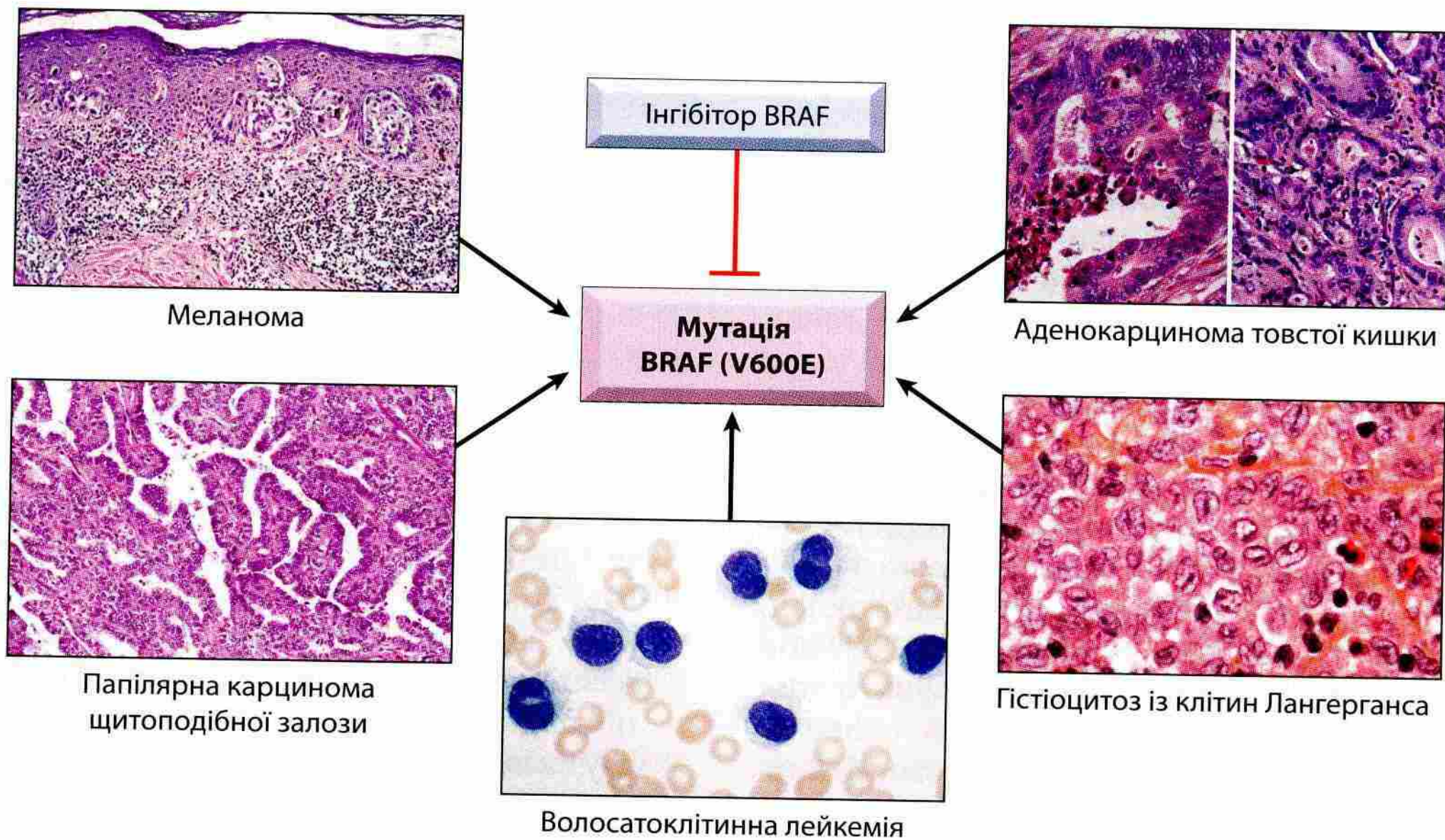
з декількох зародкових листків “тератоми”.

Деякі пухлини називають прізвищем автора, який їх описав – саркома Капоші (ангіосаркома), пухлина Вільмса (нефробластома).

Діагностичні і прогностичні маркери пухлин



Діагностичні і прогностичні маркери пухлин





Дякую за увагу