



Cancer : این واژه به معنی سرطان یا بدخیمی یا malignancy است.

یکسری جهش های ژنتیکی که در سطح DNA اتفاق می افتد و میتواند با ایجاد اختلال در عملکرد ژن های کلیدی ما سلول را به یک سلول سرطانی تبدیل کند. این ژن های کلیدی یک سری پروسه های سلولی پایه ای را تنظیم میکنند که شامل رشد، بقا و پیری سلول ها میشود.

• آمار ها نشان میدهد که دومین عامل مرگ پس از بیماری های cardiovascular در آمریکا سرطان است.

Tumor : تومور به معنای تورم و برآمدگی است. سلول هایی که این تورم و برآمدگی را تشکیل میدهند، همگی از یک جد سلولی بوجود آمده اند.

سلول های تومور یا clonal و یا monoclonal هستند.

اگر یک توده از چند نوع مختلف سلول تشکیل شده باشد که هر کدام از یک جد سلولی بوجود آمده باشند آن توده polyclonal است که در نتیجه تومور نیست.

یک تومور (چه خوش خیم و چه بدخیم) دارای hallmark است. Hall mark یعنی خصوصیتی که اگر همه یا حداکثر آنها داشته باشند میتوانیم بگوییم که توده به قطع تومور است. (خوش خیم یا بدخیم)

این hallmark ها عبارتند از:

: self-sufficiency in growth signals

استقلال در تولید فاکتور های رشدی که باعث رشد خود آن سلول ها میشود.

: lack of response to growth inhibitory signals

این mutation های سلولی جوری عمل میکنند که فاکتور های مهارکننده ی رشد نتوانند رویشان اثر بگذارند.

evasion of cell death (فرار از مرگ سلولی):

یکسری فاکتور هایی هستند که مرگ سلولی را القا میکنند. اگر سلول های تومر به گونه ای جهش پیدا کرده باشند که آن فاکتورها رویشان اثر نگذارد، از مرگ سلولی فرار کرده اند و به رشد خود ادامه میدهند.

immortality (limitless replicative potential) : به معنای پتانسیل تکثیری نامحدود داشتن.

angiogenesis یا رگ زایی :

یک توده توموری وقتی رشد میکند، سلول های آن نیاز به غذا و اکسیژن دارند. بنابراین وقتی تومور رشد میکند angiogenesis باعث میشود که غذا و اکسیژن به قسمت های تازه رشد کرده ی تومور هم برسند.

: invade local tissues and spread to distant sites

تهاجم به بافت های موضعی و انتشار به سمت نواحی دوردست که باعث میشود تومور بیشتر گسترش پیدا کند.

: reprogramming of metabolic pathways

اگر شرایط به گونه ای تغییر پیدا کند که غذا و اکسیژن کافی به سلول های توموری نرسد، این سلول ها باید بتوانند از طرق دیگر مانند گلوکونئوژنر انرژی مورد نیاز خود را تامین کنند.

evade the immune system (فرار از دست سیستم ایمنی):

جهش هایی در این سلول ها بوجود آمده است که باعث میشود توسط سیستم ایمنی شناسایی نشوند(مانند تغییر در آنتی ژن سطحی غشاء سلولی)

- شناخت تمام abnormality های سلولی و ملکولی در سلول های تومورال باعث انقلابی در درمان تومور ها(خوش خیم و بدخیم) میشود.

3- neoplasia : به معنای رشد جدید است (new growth). یعنی سبب افزایش پیدا میکند بدون توجه به

اینکه در محیط اطراف محدودیتی وجود دارد یا خیر. رشدی مستقل همانند رشد تومور دارد. البته blood supply و تغذیه این توده که افزایش سبب می یابد به میزبان متکی است اما در سایر موارد مستقل عمل خواهد کرد.

Neoplasia نیز میتواند هم خوش خیم باشد هم بدخیم.(فقط cancer مستقیما به بدخیمی اشاره میکند؛ اما تومور و نئوپلازی واژگانی هستند که به هر دو گروه خوش خیم ها و بدخیم ها اشاره میکنند)

4- oncology : علم و مطالعه تومور ها را شامل میشود.

تومور ها به 2 دسته کلی خوش خیم(benign) و بدخیم (malignant) تقسیم میشوند که براساس رفتار کلینیکی آن توده یا فاکتور های سلولی و ملکولی توده مشخص میشوند.

تومور های خوش خیم:

- 1- تومور هایی innocent (مظلوم و آرام) هستند.
- 2- localized هستند
- 3- نسبت به یک درمان جراحی موضعی پاسخ خوبی میدهند.
- 4- برای نام گذاری آنها پسوند oma- را به نوع سلولی که از آن منشأ گرفته اضافه میکنیم. به عنوان مثال: تومور خوش خیمی که از fibroblast ها منشأ میگیرد fibroma نام دارد. تومور های خوش خیمی که از chondrocyte ها (سلول های سازنده غضروف) منشأ میگیرد chondroma نامیده میشوند.

تومور های بدخیم (malignant):

- 1- تومور هایی هستند که خشن تر و وحشیانه تر عمل میکنند.
- 2- به بافت های مجاور نفوذ کرده و تخریب میکنند ، سلول هایی بدخیم به نواحی دور دست فرستاده که به تومور های متاستاز دهنده معروف اند؛ متاستاز میتواند عامل مرگ در اکثر تومور های بدخیم یا cancer ها باشد.

همه ی تومور ها (خوش خیم و بدخیم) دارای دو تا basic component هستند:

- 1- parenchyma (پارانشیم): همان سلول های اصلی تومور یا سلول های neoplastic هستند که رفتار بیولوژیک و اسم تومور تومور را برای ما ایجاد و تداعی میکنند.
- 2- Stroma (استروما): بافت همبندی است که غیر neoplastic است. از میزبان منشأ گرفته و نقش supporting و حمایت کننده را برای سلول های پارانشیم بازی میکند، زیرا شامل عروق خونی و سلول های التهابی است. (سلول های پارانشیم از طریق عروق خونی استروما تغذیه میشوند ، بوسیله ی این سلول ها و سلول های آماسی که در استروما وجود دارد باهم یک مبادله ی دوسویه داشته و از طریق فاکتور های رشد روی یکدیگر تاثیراتی را میگذارند.)

در رابطه با نام گذاری تومور های اپیتلیالی خوش خیم گاهی بر اساس pattern میکروسکوپی و گاهی بر اساس

pattern ماکروسکوپی و در سایر موارد براساس cell of origin نام گذاری انجام میگردد.

به عنوان مثال Adenoma واژه ایست به معنای تومور خوش خیم با طرح glandular یا غددی که در نمای میکروسکوپی قابل مشاهده است.

Papilloma تومور اپیتلیالی خوش خیمی است که برجستگی های انگشت مانند ی (finger like projection) را در سطح اپیتلیوم میتوانیم ببینیم.

Polyp یک finger like projection تک خیلی بزرگ است که انواع بدخیم و التهابی میتواند داشته باشد .

Cystadenoma همان Adenoma است همراه با فضا های cystic که اگر کوچک باشند در نمای میکروسکوپی و اگر خیلی بزرگ باشند در نمای ماکروسکوپی قابل مشاهده اند.

نام گذاری تومور های بدخیم (مزانشیمی و اپیتلیالی) :

- برای تومور های بدخیم اپیتلیالی از هر لایه جنینی که باشد (مثلا renal tubular epithelium از لایه مزودرم ، پوست و مخاط دهان از لایه اکتودرم و یا لایه مفروش کننده دستگاه گوارش از لایه اندودرم اند) لفظ carcinoma را به انتهای cell of origin اضافه میکنیم.

- در مورد بافت های مزانشیمی لفظ sarcoma را به cell of origin اضافه میکنیم . به عنوان مثال برای تومور های بدخیم منشا گرفته از فیبروبلاست ها واژه fibrosarcoma و برای تومور بدخیم منشا گرفته از غضروف واژه chondrosarcoma استفاده میشود.

- در مورد بدخیمی های خونی واژه leukemia یا lymphoma استفاده میشود.

Carcinoma ها خود به دودسته تقسیم میشوند: 1- adeno carcinoma -2 squamous cell carcinoma

تمایز در carcinoma ها: اگر سلول هایی که در آن بدخیمی یا کارسینوم میبینیم خیلی شبیه به cell of origin خود باشند به آنها differentiated carcinoma (تمایز یافته) گفته میشود. اگر اصلا شباهتی به cell of origin خود نداشته باشد به آن undifferentiated carcinoma (غیر تمایز یافته) میگوییم.

در differentiated carcinoma سه دسته وجود دارد:

1-well differentiated

2-moderate differentiated

3-poorly differentiated

بسته به اینکه سلول های سرطانی ما به چه میزان به cell of origin شبیه هستند این گروه بندی را در ابتدای اسم آن carcinoma می آوریم.

در یک تومور (خوش خیم یا بدخیم) تقریباً تمام سلول ها شبیه یکدیگر هستند. حال اگر دسته ای از این سلول ها به یک نوع سلول دیگر تمایز پیدا کنند، به آن تومور mixed tumor گفته میشود. به عنوان مثال pleomorphic adenoma غدد بزاقی یک mixed tumor است. هم چنین fibroadenoma در پستان خانم ها نیز یک mixed tumor محسوب میشود.

ولیکن mixed tumor حقیقی آن توموریست که از بیش از 2 لایه جنینی بوجود آمده باشد. (اکتودرم، مزودرم، اندودرم) سلول های mature و immature که در این mixed tumor هستند توانایی تمایز به تمامی سلول های بدن را دارند. به این mixed tumor حقیقی teratoma میگوییم. Teratoma را معمولا در ovary (تخمدان) و testis (بیضه ها) مبینیم. درون teratoma ها گاهی ممکن است پوست همراه با تشکیل مو دیده شود، گاهی حتی دندان های ریز مینیاتوری نیز دیده میشود که به توانایی سلول های teratoma در تمایز پیدا کردن به انواع سلول های بدن باز میگردد. در نام گذاری تومور های خوش خیم یک سری استثنا هایی وجود دارد:

بعضی از واژه ها با اینکه پسوند oma دارند اما بدخیم هستند مانند:

Lymphoma, mesothelioma, melanoma, seminoma

در واقع این واژه ها مربوط به تومور های بدخیمی هستند که چون از ابتدا به این صورت نامگذاری شده اند تلاشی برای تغییر نام آنها صورت نگرفته است.

hamartoma: یک توده disorganized از سلول هایی است که به صورت طبیعی در یک ناحیه حضور دارند. به عنوان مثال توده ای شامل سلول های hepatic یا کبدی، عروق خونی و bile duct یک توده disorganized است ولی مجموعه آن در خود کبد قرار دارد. به این یک همارتوم کبدی میگویند. و یا مثلا در فک ما یک توده داریم که قبلا به عنوان تومور شناخته میشده است، در فک ما انتظار داریم اجزای تشکیل دهنده دندان شامل عاج، مینا، سمتموم و ... را به شکل دندان داشته باشیم. حال اگر ما یک توده بهم ریخته و disorganized از این اجزا را در فک مشاهده کنیم به آن همارتوم فکی میگویند؛ که به عنوان یک تومور odontogenic شناخته میشود.

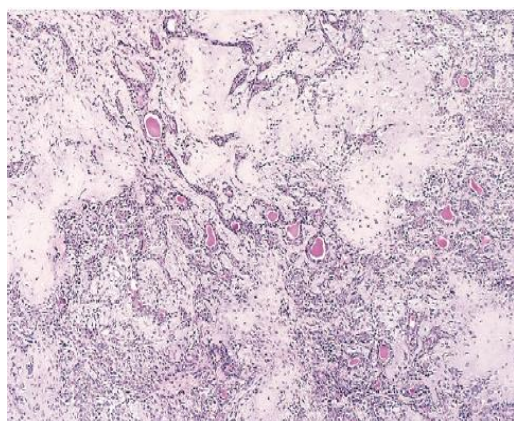
choristoma: معنای این واژه برعکس hamartoma است. در واقع choristoma یعنی توده ای متشکل از سلول های کاملا تکامل یافته و طبیعی که در یک جای غیر طبیعی حضور دارند. Choristoma ها اصطلاحا heterotopic rest of cells هستند. مثال: اگر بافت پانکراس طبیعی و organized در زیر مخاط معده دیده شود یک choristoma است. همچنین وجود بافت طبیعی غده تیروئید با عملکرد و تولیدات طبیعی در التهاب زبان یک choristoma محسوب میشود.

در عمل افتراق تومور های خوش خیم از بدخیم به وسیله ی anatomic criteria و رفتار بالینی تا حد نسبتا خوبی امکان پذیر است. اما بالاخره یک تعداد از نئوپلازم ها هستند که برای شناسایی دقیقشان باید از روش های پیچیده ملکولی استفاده کنیم.

Table 5-1 Nomenclature of Tumors

Tissue of Origin	Benign	Malignant
Composed of One Parenchymal Cell Type		
Connective tissue and derivatives	Fibroma Lipoma Chondroma Osteoma	Fibrosarcoma Liposarcoma Chondrosarcoma Osteogenic sarcoma
Endothelial and related tissues Blood vessels Lymph vessels Mesothelium Brain coverings	Hemangioma Lymphangioma Meningioma	Angiosarcoma Lymphangiosarcoma Mesothelioma Invasive meningioma
Blood cells and related cells Hematopoietic cells Lymphoid tissue		Leukemias Lymphomas
Muscle Smooth Striated	Leiomyoma Rhabdomyoma	Leiomyosarcoma Rhabdomyosarcoma
Tumors of epithelial origin Stratified squamous Basal cells of skin or adnexa Epithelial lining of glands or ducts Respiratory passages Renal epithelium Liver cells Urinary tract epithelium (transitional) Placental epithelium Testicular epithelium (germ cells)	Squamous cell papilloma Adenoma Papilloma Cystadenoma Bronchial adenoma Renal tubular adenoma Liver cell adenoma Urothelial papilloma Hydatidiform mole	Squamous cell or epidermoid carcinoma Basal cell carcinoma Adenocarcinoma Papillary carcinomas Cystadenocarcinoma Bronchogenic carcinoma Renal cell carcinoma Hepatocellular carcinoma Urothelial carcinoma Choriocarcinoma Seminoma Embryonal carcinoma
Tumors of melanocytes	Nevus	Malignant melanoma
More Than One Neoplastic Cell Type—Mixed Tumors, Usually Derived from One Germ Cell Layer		
Salivary glands	Pleomorphic adenoma (mixed tumor of salivary gland)	Malignant mixed tumor of salivary gland
Renal anlage		Wilms tumor
More Than One Neoplastic Cell Type Derived from More Than One Germ Cell Layer—Teratogenous		
Totipotent cells in gonads or in embryonic rests	Mature teratoma, dermoid cyst	Immature teratoma, teratocarcinoma

این جدول نشان میدهد از هر cell of origin چه تومور های بدخیم و خوش خیمی بوجود می آید. باید به این نکته توجه کرد که از بعضی سلول ها فقط تومور های بدخیم بوجود می آیند. (به گفته استاد سوال خیز است)



سمت راست:

تصویر یک polyp

سمت چپ:

نمای میکروسکوپی یک

mixed tumor



در مورد تومور ها سه فاکتور خیلی مهم وجود دارد:

1-differentiation and anaplasia

2-rate of growth

3-local invasion and metastasis تهاجم موضعی و متاستاز

1-differentiation and anaplasia (تمایز و آناپلازی):

تمایز یعنی اینکه سلول های یک تومور یا نئوپلازم تا چه اندازه به سلول های اولیه ,و نرمال یا cell of origin شبیه هستند.
(از نظر مورفولوژیک یا ساختار و function یا عملکرد)

- نئوپلازم های خوش خیم اکثر تمایز خیلی خوبی دارند و در واقع well differentiated هستند و به سلول اولیه بسیار شباهت دارند. مثال: lipoma یا تومور خوش خیم سلول های چربی بسیار شبیه سلول های چربی سایر نقاط بدن هستند.
- نئوپلازم های بدخیم رنج وسیعی از تمایز از خودشان نشان میدهند.(از تمایز خوب تا سمتی که عدم تمایز وجود دارد.)

Well differentiated → moderate differentiated → poor differentiated → undifferentiated

واژه anaplasia به معنای backward formation میباشد. یعنی تا چه حد توده یا پارانشیم نئوپلازم شبیه نیست.

گاهی خصوصیات طغیانگری و بی نظمی سلول های تومور آنقدر زیاد میشود که دیگر سلول های پارانشیم شباهتی به cell of origin نخواهند داشت.

استروما معمولا در بحث تمایز و آناپلازی مطرح نمیشود. حتی در افتراق تومور های خوش خیم و بدخیم کاربردی ندارد. تنها یک واژه در ارتباط با استروما مطرح میشود:

Desmoplasia (دسموپلازی)، هرچه استروما dense تر و فیبروزه تر باشد گفته میشود که استروما دسموپلاستیک تر است. اکثر تومور های سروری یک استرومای دسموپلاستیک دارند.

سلول های anaplastic یا طغیانگر که درونشان بی نظمی زیادی است یک سری خصوصیات را از خود نشان میدهند:

1-**pleomorphism**: یعنی گوناگونی در شکل و سایز سلول و گوناگونی در شکل و سایز هسته (هم در بعد سلول هم در بعد هسته)

2-**hyper chromatic nuclei**: یعنی هسته هایی که کروماتین در آنها dense شده در نتیجه پررنگ میشوند و اکثر

هسته ها از نظر سایز بزرگ میشوند و فضای بیشتر سلول ها اشغال میکنند که باعث میشود نسبت هسته به

سیتوپلاسم (N/C) افزایش یابد. در یک سلول طبیعی نسبت N/C برابر $\frac{1}{4}$ یا $\frac{1}{6}$ است در حالیکه در یک سلول آناپلاستیک ممکن است نسبت به $\frac{1}{1}$ میرسد. حتی امکان وجود سلول های غول آسایی به نام giant tumoral cell وجود دارد.

3-prominent nucleoli (هستک های واضح): در یک سلول آناپلاستیک هستک ها را واضح درون هسته میبینیم.

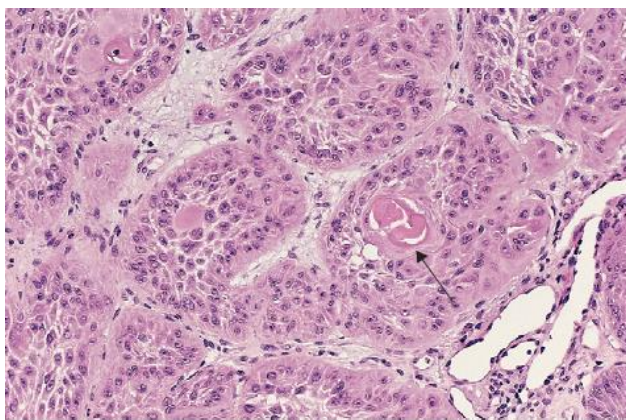
4-تعداد میتوز افزایش پیدا میکند و بویژه atypical mitoses را میتوانیم به میزان زیاد مشاهده کنیم. (میتوز های atypical میتوز هایی هستند که دارای anarchic multiple spindles هستند. بعضی از دوک های تقسیم در آنها به صورت سه قطبی یا چهارقطبی دیده میشوند).

5-loss of polarity (از دست رفتن قطبیت): یعنی سلول ها polarization و محل به خصوص خود در ارتباط با سایر سلول ها را از دست داده و آزاد میشوند که سبب افزایش طغیانگری آنها میشود؛ همین امر باعث شده که بتوانند به بافت های اطراف نفوذ کرده و حتی متاستاز دهند.

- هرچه رشد یک توده tumoral سریعتر باشد و هرچه آن تومور آناپلاستیک تر باشد عملکرد تخصصی مجموعه سلول ها کاهش می یابد. یعنی function مختل شده و عملکرد تخصصی کاهش پیدا میکند که نشان دهنده تمایز ضعیف یا عدم تمایز است. هرچند استثناهایی نیز در این قانون وجود دارد.

در این تصویر یک squamous cell carcinoma با تمایز خوب را میبینیم.

فلش به ناحیه ای از سلول ها که کراتین تولید کرده است اشاره میکند.



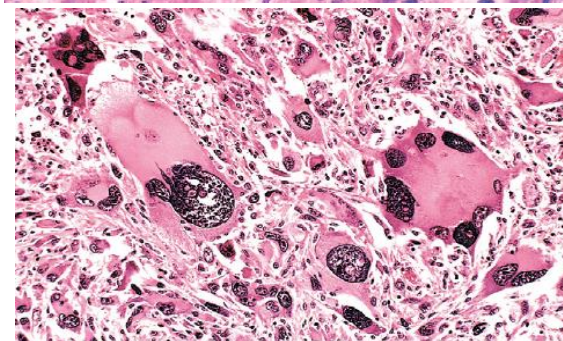
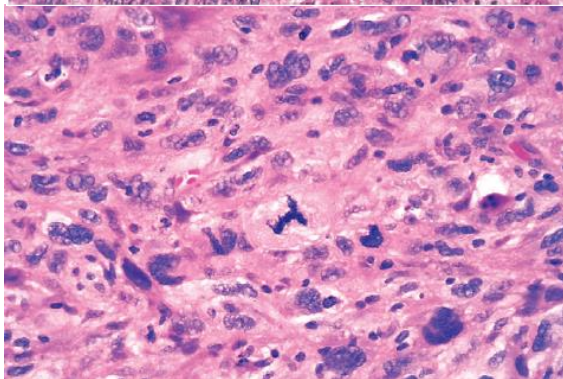
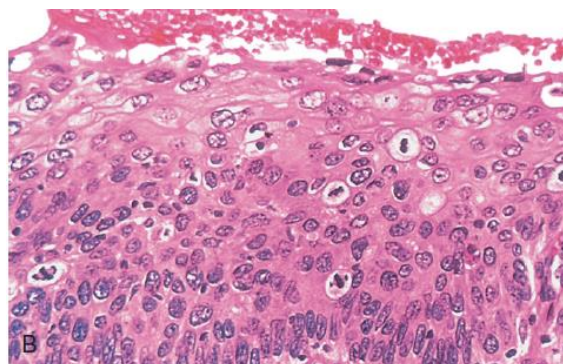
در squamous cell carcinoma (تومور بدخیم سلول های اپیتلیالی از جنس squamous) موجود در این اسلاید میبینیم که سلول ها بسیار شبیه سلول های اولیه بوده و به حالت سنگفرش کنار یکدیگر قرار گرفته اند ، عملکردشان (تولید کراتین) را هم به صورت یک توده مرواریدی شکل میبینیم. پس از نظر مورفولوژی و عملکرد، این سلول ها به سلول های اولیه شباهت دارند پس این بدخیمی well differentiated است.

در این تصاویر hyperchromatism, pleomorphism هستک های واضح، افزایش $\frac{N}{C}$ و سلول های giant تومورال و... را مشاهده میکنیم.

در تصویر اول یک اپیتلیوم از مخاط دهان را که در تمام ضخامت آن خصوصیات آناپلاستیک سلول ها قابل مشاهده است میبینیم. در اینجا یک carcinoma in situ داریم که در ادامه توضیح داده میشود.

7-dysplasia: این واژه به معنای وجود آناپلازی در سلول های اپیتلیالی یک اپیتلیوم است (مخاط دهان، اپیتلیوم پوست) پس هرگاه در سلول های اپیتلیالی یک اپیتلیوم خصوصیات آناپلاستیک را مشاهده کردیم میتوانیم از واژه dysplasia استفاده کنیم. بسته به اینکه این dysplasia چه مقدار از ضخامت اپیتلیوم را درگیر کرده از mild تا moderate تا carcinoma in situ شدتش تغییر میکند.

اگر دیسپلازی از لایه basal اپیتلیوم شروع بشود و به $\frac{1}{3}$ ابتدایی ضخامت اپیتلیوم نرسد mild dysplasia است، اگر $\frac{1}{3}$ ضخامت را رد بکند و به $\frac{2}{3}$ ضخامت نرسد moderate dysplasia است.



- در Mild to moderate dysplasia در صورتی که عامل ایجاد کننده اشان را بتوانیم شناسایی و حذف کنیم احتمال regress و برگشت و بهبودش وجود دارد.

حال اگر این خصوصیات دیسپلاستیک $\frac{2}{3}$ ضخامت را هم رد کند و به سمت درگیری کامل ضخامت برود میشود severe dysplasia و اگر کل ضخامت را درگیر کند به آن carcinoma in situ (کارسینوم در جا) گفته میشود. کارسینومای در جا میتواند یک مرحله ی pre invasive از سرطان SCC (squamous cell carcinoma) باشد ولی هنوز لایه basal اپیتلیوم (basement membrane) پاره نشده و سلول های آناپلاستیک وارد بافت همبند زیرین نشده اند که بتوانیم بگوییم invasion صورت گرفته است و اسم این ضایعه SCC بشود.

2-rate of growth (سرعت رشد): بیشتر تومور های خوش خیم رشد آهسته ای دارند اما بیشتر تومور های

بدخیم (cancer) رشد سریعی دارند (البته به فاکتور های زیادی بستگی داشته و استثنائاتی نیز وجود دارد)

Leiomyoma دیواره رحم که یک تومور خوش خیم عضلات صاف دیواره رحم است ، تحت تاثیر 3 فاکتور

سرعت رشدش افزایش می یابد. این 3 فاکتور عبارتند از:

–سطح استروژن در خون

–blood supply که در ناحیه تومور وجود دارد.

–فشار فیزیکی که از طرف سایر اجزا و بافت ها به leiomyoma وارد میشود.

* سرعت رشد تومور های بدخیم با سطح تمایز سلول های پارانشیم آنها رابطه عکس دارد. یعنی هرچه بدخیمی

poorly differentiated تر باشد سرعت رشد بیشتری نسبت به بدخیمی با تمایز خوب دارد.

بعضی تومور های بدخیم هستند که رشد بسیار آهسته در طول سالیان دارند اما به طور ناگهانی وارد فاز rapid growth میشوند.

وقتی یک تومور با رشد سریع داریم مناطق مرکزی آن توده tumoral دچار ischemic necrosis میشوند زیرا سرعت آنژیوژنز به اندازه سرعت رشد نخواهد بود و در نواحی مرکزی کمبود غذا و اکسیژن بوجود خواهد آمد و باعث ایسکمی و نهایتا نکروز میشود.

سرطان ها باید درون خود سلول هایی با خصوصیات stem like (شبه بنیادی) داشته باشند (مانند بافت نرمال که دارای یک سری سلول هایی با خصوصیات بنیادی است که اگر آسیبی به بافت وارد شد آن سلول ها بتوانند بافت را ترمیم کنند. حضور چنین سلول هایی در داخل سرطان میتواند باعث عدم جواب به درمان های رایج مانند شیمی درمانی شود ، زیرا سلول های با خصوصیات سلول بنیادی سرعت تقسیم پائینی دارند و هم چنین بعضی از آنها گیرنده-1 MDR را روی سطح خود بیان میکنند که در کار دارو های شیمی درمانی اختلال ایجاد میکند.

دو تئوری برای حضور این سلول های stem cell در cancer ها وجود دارد:

بعضی ها معتقد اند که این cancer stem cell ها در حقیقت همان سلول های بنیادی طبیعی هستند که الآن در بافت پارانشیم سرطان حضور دارند.

گروه دوم معتقدند که این cancer stem cell ها از سلول های کاملا تمایز یافته ی پارانشیم بوجود می آیند که خاصیت self-renewality را در اثر یک جهش به دست آورده اند.

3-local invasion (تهاجم موضعی):

تومور های خوش خیم وقتی که رشد کرده و بزرگ میشوند معمولا یک کپسول از جنس بافت همبند فیبروزه دورشان تشکیل شده که آنها را از بافت های اطراف جدا میکند ، این کپسول از استروما منشا میگیرد(استروما از بافت غیر نئوپلاستیک میزبان منشا میگیرد)

- استروما نقش موثری در درمان تومور های خوش خیم دارد.
- تعداد محدودی از نئوپلازم های خوش خیم کپسول ندارند.
- تومور های بدخیم اکثرا کپسول ندارند اما تعداد محدودی دارای کپسول نیز وجود دارد.

تومور های بدخیمی که کپسول ندارند رشدشان همراه با نفوذ و تهاجم و تخریب بافت های اطراف است و همین نفوذ به بافت های اطراف باعث می شود جراحی و درمان آنها سخت شده و امکان عود و بازگشت تومور بیشتر شود به همین جهت در جراحی های cancer توصیه می شود که معمولا یک safe margin از بافت به ظاهر نرمال اطراف را هم جداکنند زیرا باعث می شود که عود تومور بعد از جراحی به حداقل برسد.

4- metastasis :

متاستاز به معنای کاشت ثانویه ی تومور در محلی جدای از تومور اولیه است. که می تواند lymph node های مجاور تومور اولیه باشد یا می تواند بافت های دوردست تری باشد.(وقتی از تومور اولیه جدا شده باشد اسمش میشه متاستاز) هر چه cancer آنپلاستیک تر ، طغیان گر تر ، بی نظم تر و با تمایز کمتری باشد ، و نئوپلازم اولیه بزرگتری داشته باشد احتمال انتشار metastasis افزایش می یابد.

همه ی سرطان ها توانایی متاستاز یکسانی ندارند (برای مثال basal cell carcinoma و اکثر تومور های اولیه CNS با وجود اینکه به صورت موضعی خیلی invasive هستند به ندرت متاستاز دوردست می دهند. برعکس osteo sarcoma (bone sarcoma) در تشخیص اولیه حتما به ریه هم متاستاز داده است. پس cancer ها در متاستاز تفاوت زیادی دارند dissemination. یا انتشار سلول های سرطانی از سه مسیر می تواند انجام شود:

1) seeding within body cavities (کاشته شدن سلول های تومورال در حفرات بدن)

به عنوان مثال وقتی شخصی سرطان تخمدان دارد سلول های متابولیک می توانند از طریق افتادن در مایع peritoneal و چسبیدن به پرده صفاق روی سطح peritoneal کاشته شوند. با مثلاًدر سرطان های CNS متاستاز می تواند از طریق مایع مغزی نخاعی (CSF) در پرده های مننژ اتفاق بیفتد.

2) مسیر lymphatic

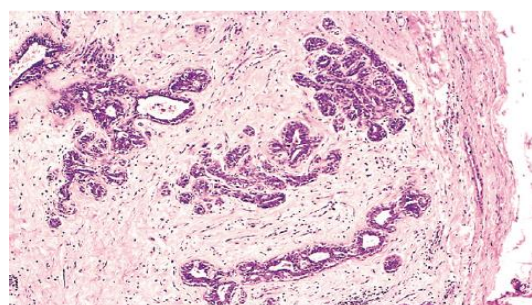
عمدتاً carcinomaها از این طریق انتشار یافته و متاستاز می دهند

3) مسیر hematogenous

عمدتاً sarcomasها از این طریق متاستاز خود را انجام می دهند.

در مورد اینکه کدام lymph node دچار متاستاز می شود باید گفت که خیلی به ناحیه حضور تومور اولیه و هم چنین natural pathways of local lymphatic drainage مربوط می باشد

اولین lymph node که بر اساس آناتومی و محل تومور اولیه ، drainage ناحیه ی تومور به آن وارد می شود ، sentinel lymph node نامیده می شود. حال متاستاز می تواند در sentinel lymph node اتفاق بیفتد یا آن را رد کرده و در lymph node بعدی مسیر drainage متاستاز رخ دهد که به حالت دوم skip metastases گفته می شود.

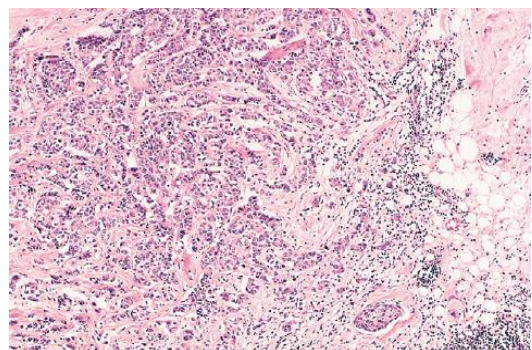


تصاویر

→ ماکروسکوپی و

← میکروسکوپی

از فیبروآدنوم پستان

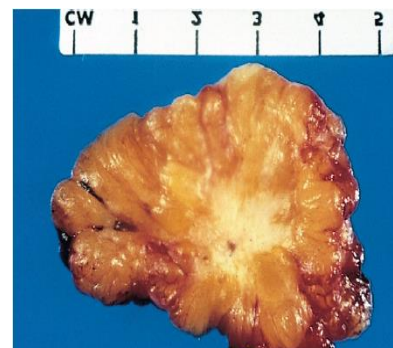


تصاویر

→ ماکروسکوپی و

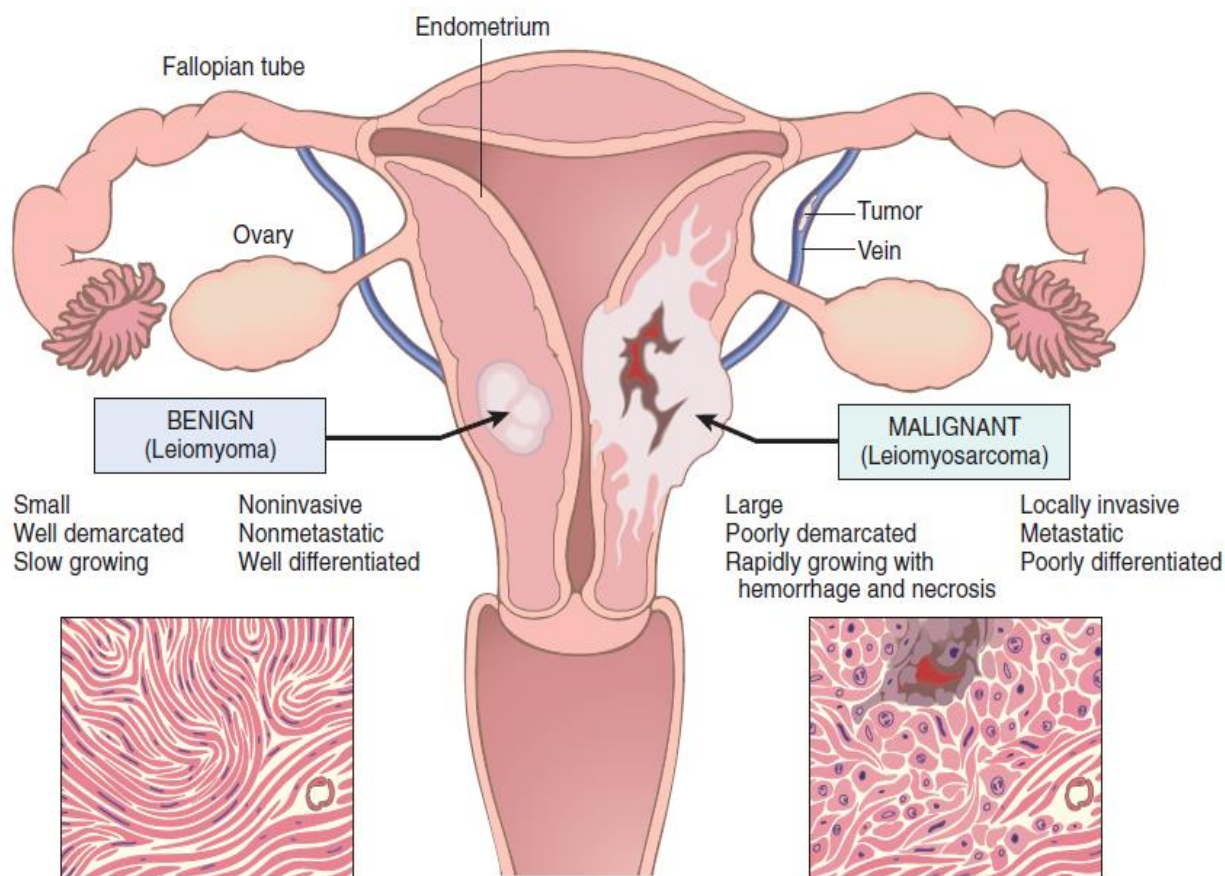
← میکروسکوپی

از آدنوکارسینوم پستان



→ تصویر متاستاز به کبد





در تصویر بالا تفاوت شماتیک یک تومور خوش خیم ماهیچه ی صاف (leiomyoma) با یک تومور بدخیم ماهیچه ی صاف (leiomyosarcoma) در دیواره رحم را با ذکر خصوصیات مشاهده می کنیم.

Enlargement لنف نود ها در نواحی که تومور اولیه وجود دارد ممکن است باعث نگرانی اتفاق افتادن متاستاز در آنها شود و این توسط هیستوپاتولوژیک تایید یا رد می شود.

Enlargement لنف نود ها همیشه به خاطر متاستاز تومور های بدخیم نیست و گاهی اوقات آنتی ژن های تومورال و یا محصولات نکروتیک نئوپلازم ها می تواند سبب برانگیختگی پاسخ های ایمنی یعنی lymphadenitis و سینوس هیستوسایتوسیس در داخل لنف نود ها شود و لنف نود reactive و یا واکنشی شده با enlargement خودش این نگرانی را ایجاد کند.

در مورد انتشار هماتوژنوز یا انتشار از طریق عروق خونی سلول های تومورال ، سلول های تومورال در اولین بستر مویرگی متوقف شده و ایجاد متاستاز می کنند . کبد و ریه ها شایع ترین بستر های مویرگی هستند که کاشته شدن و متاستاز در آن ها اتفاق می افتد ، در مورد کارسینومای پروستات و تیروئید اولین بستر مویرگی paravertebral plexus است و لذا متاستاز این دو نوع کارسینوم بیشتر در ستون مهره دیده می شود. یا مثلا از آن

جایی که در کلیه ها ارتباط خونی از طریق inferior vena cava یا بزرگ سیاهرگ زیرین به سمت قلب دارد بیشتر متاستاز renal cell carcinoma در سمت راست قلب دیده می شود.

در حال حاضر برای بررسی چرایی ایجاد متاستاز در یک نقطه خاص به مکانیزم آنتی ژن-رئسپتور اشاره می شود . دانشمندان معتقد هستند که برای ایجاد متاستاز در یک ناحیه حتما ریسپتوری در بافت آن ناحیه وجود دارد که آنتی ژن های تومورال را شناسایی می کند و آن سلول تومورال در آن ناحیه خاص settle down می شود و رشد و متاستاز میکند.

اپیدمیولوژی تومور ها :

اینکه چه علیت هایی برای ایجاد cancer وجود دارد و چه فاکتور های محیطی ، نژادی ، فرهنگی و ارثی در ایجاد یک نئوپلازمای خاص اثر دارد آن توسط علم اپیدمیولوژی بررسی می گردد. بیماری های خاصی که می توانند زمینه ساز بعضی از سرطان ها شوند preneoplastic disorders نام دارند و به وسیله علم اپیدمیولوژی مشخص می شوند. و اینکه الان فاکتورهای محیطی را به عنوان علت اصلی بیشتر cancerهای sporadic (تک و توک ، پراکنده ، دوره ای) میدانند به وسیله علم اپیدمیولوژی تشخیص داده شده است مثلا در رژیم غذایی افرادی که cancer گرفتند یک سری چیز های خاص مشترک است و همین عوامل به عنوان predisposing factor مشخص شده اند (مثلا افرادی که دخانیات و الکل مصرف می کنند یک سری cancerها را بیشتر بروز می دهند) .

جدول زیر occupational cancer را توضیح می دهد و اینکه افراد در هر شغلی با چه مواد سرطانزایی در ارتباط هستند که نهایتا آن مواد منجر به چه سرطان هایی را نشان می دهد.

Agent/Group of Agents	Human Cancer Site and Type for Which Reasonable Evidence Is Available	Typical Use/Occurrence
Arsenic and arsenic compounds	Lung, skin, hemangiosarcoma	Byproduct of metal smelting Component of alloys, electrical and semiconductor devices, medications and herbicides, fungicides, and animal dips
Asbestos	Lung, mesothelioma; gastrointestinal tract (esophagus, stomach, large intestine)	Formerly used for many applications because of fire, heat, and friction resistance; still found in existing construction as well as fire-resistant textiles, friction materials (e.g., brake linings), underlayment and roofing papers, and floor tiles
Benzene	Leukemia	Principal component of light oil Many applications exist in printing and lithography, paint, rubber, dry cleaning, adhesives and coatings, and detergents Formerly widely used as solvent and fumigant
Beryllium and beryllium compounds	Lung	Missile fuel and space vehicles Hardener for lightweight compounds metal alloys, particularly in aerospace applications and nuclear reactors
Cadmium and cadmium compounds	Prostate	Uses include yellow pigments and phosphors Found in solders Used in batteries and as alloy and in metal platings and coatings
Chromium compounds	Lung	Component of metal alloys, paints, pigments, and preservatives
Ethylene oxide	Leukemia	Ripening agent for fruits and nuts Used in rocket propellant and chemical synthesis, in fumigants for foodstuffs and textiles, and in sterilants for hospital equipment
Nickel compounds	Nose, lung	Nickel plating Component of ferrous alloys, ceramics, and batteries Byproduct of stainless steel arc welding
Radon and its decay products	Lung	From decay of minerals containing uranium Can be serious hazard in quarries and mines
Vinyl chloride	Angiosarcoma, liver	Refrigerant Monomer for vinyl polymers Adhesive for plastics Formerly used as inert aerosol propellant in pressurized containers

Modified from Stellman JM, Stellman SD: Cancer and workplace. CA Cancer J Clin 46:70-92, 1996, with permission from Lippincott Williams & Wilkins.

به طور کلی با افزایش سن احتمال ابتلا به cancer بیشتر می شود چرا که جهش های سوماتیک در بدن تجمع یافته و سیستم ایمنی هم با افزایش سن تضعیف می گردد . بیشتر مرگ های ناشی از cancer ها در سنین 55 تا 75 سال اتفاق افتاده و cancer های اصلی کشنده در کودکان شامل leukemia و تومور های CNS و lymphoma ها هستند شواهد زیادی نشان می دهد که فاکتور های وراثتی نقشی کم یا غیر مستقیم در ایجاد سرطان ها داشته و این فاکتور ها باعث می شوند که احتمال ابتلا به cancer در حضور یک شرایط محیطی خاص افزایش یابد (مثلا وجود پلی مورفیزم در آنزیم های متابولیزه کننده داروها باعث می شود در افراد سیگاری سرطان ریه احتمال بیشتری یابد).

ضایعات preneoplastic اکتسابی یا precancer ها :

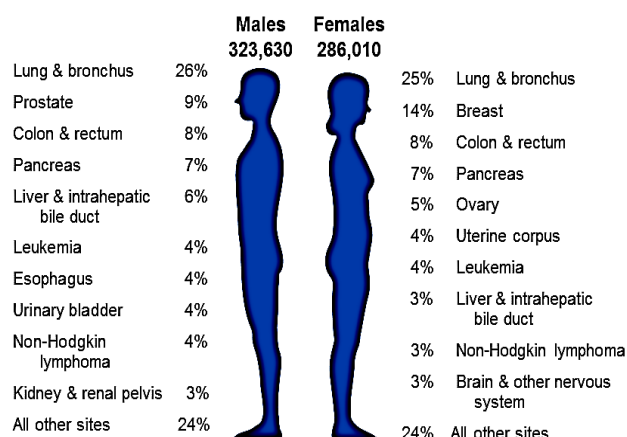
ضایعاتی که ریسک و احتمال بدخیمی را در شرایط محیطی خاص بیشتر می کنند اگر این ضایعات بهبود پیدا کرده یا درجات مختلفی از برگشت را داشته باشند شانس ایجاد بد خیمی هم کمتر می شود. این ضایعات تبدیل به بدخیمی نمی شوند بلکه احتمال بدخیمی شدن را زیاد می کنند. به عنوان مثال وجود dysplasia یا squamous metaplasia در مخاط برنشیول افراد سیگاری ریسک cancer ریه را افزایش می دهد یا dysplasia و endometrial hyperplasia در زنان ریسک فاکتوری برای اندومتریال کارسینوما محسوب می شود ، حضور leukoplakia در حفره دهان یا روی vulva یا در ناحیه شرمگاهی روی penis می تواند ریسک ابتلا به squamous cell carcinoma را افزایش دهد و یا villous adenomas of colon می تواند با colorectal carcinoma مرتبط باشد.

آیا تومور های خوش خیم می توانند تغییرات بدخیمی ایجاد کنند ؟

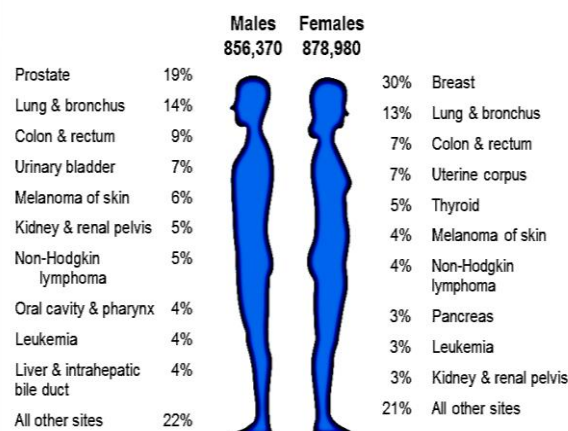
بله می توانند ولی با درصدهای متفاوت به عنوان مثال adenomas کولون وقتی رشد می کند 50 درصد شانس برای بدخیم شدن دارد اما برخلاف آن تغییرات بدخیمی شدن در leiomyoma دیواره رحم بسیار نادر است.

دو شکل زیر مربوط به نرخ شیوع و مرگ و میر سرطان ها در آمریکا در سال 2018 است .

Estimated Cancer Deaths in the US in 2018



Estimated New Cancer Cases* in the US in 2018



جدول cancer های مرتبط با تغییرات ژنتیکی خاص را نشان می دهد تغییراتی ژنتیکی که مستقیماً با سندرم ها و cancerها مرتبط اند و بر اساس نوع (autosomal dominant و autosomal recessive) تقسیم بندی می شوند و همچنین نشان میدهد که کدام ژن ها تحت تاثیر قرار گرفته اند و کدام بدخیمی ها ایجاد می شوند.

Table 5-3 Inherited Predisposition to Cancer

Autosomal Dominant Cancer Syndromes	
Gene(s)	Inherited Predisposition
<i>RB</i>	Retinoblastoma
<i>TP53</i>	Li-Fraumeni syndrome (various tumors)
<i>p16INK4A</i>	Melanoma
<i>APC</i>	Familial adenomatous polyposis/colon cancer
<i>NF1, NF2</i>	Neurofibromatosis 1 and 2
<i>BRCA1, BRCA2</i>	Breast and ovarian tumors
<i>MEN1, RET</i>	Multiple endocrine neoplasia 1 and 2
<i>MSH2, MLH1, MSH6</i>	Hereditary nonpolyposis colon cancer
<i>PATCH</i>	Nevoid basal cell carcinoma syndrome
Autosomal Recessive Syndromes of Defective DNA Repair	
Xeroderma pigmentosum	
Ataxia-telangiectasia	
Bloom syndrome	
Fanconi anemia	
Familial Cancers of Uncertain Inheritance	
Breast cancer (not linked to <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i>)	
Ovarian cancer	
Pancreatic cancer	