

# Neoplasia

## Introduction



# Introduction to neoplasia

السرطان هو ثاني سبب رئيسي للوفاة في الولايات المتحدة الأمريكية وفي العديد من البلدان الأخرى.

➤ **CANCER** is the **2nd leading cause of death** in the USA & in many other countries.

أنواع السرطان، مثل لمفوما هودجكين وسرطان الدم الليمفاوي الحاد، قابلة للشفاء، بينما أنواع أخرى مثل سرطان الرئة والبنكرياس لها معدل وفيات مرتفع.

➤ Some cancers, e.g., **Hodgkin lymphomas** & **acute lymphocytic leukemia** are **curable**, whereas others such as **cancer of the lung & pancreas** have **high mortality**.

➤ The only hope for controlling cancer lies in learning more about its cause and pathogenesis.

الأمم المتحدة للسيطرة على السرطان يكمن في معرفة المزيد عن سببه وآلية حدوثه.

➤ Cover: basic biology of neoplasia; the nature of benign & malignant tumors, the molecular basis of neoplastic transformation, & their clinical features.

الغلاف: البيولوجيا الأساسية للأورام: طبيعة الأورام الحميدة والخبيثة، والأساس الجزيئي للتحويل الورمي، وخصائصها السريرية.

# Cancer a genetic disorder

- Cancer is a *genetic disorder* caused by *DNA mutations* that are *acquired spontaneously* or *induced* by *environmental insults*.

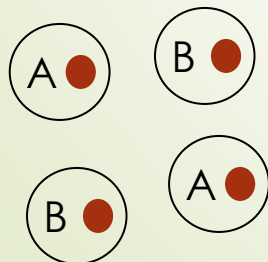
السرطان هو اضطراب وراثي ناتج عن طفرات في الحمض النووي تحدث تلقائياً أو بفعل عوامل بيئية ضارة.

- These genetic changes *alter the expression or function of key genes* that *regulate fundamental cellular processes*, such as *growth, survival, and senescence*.

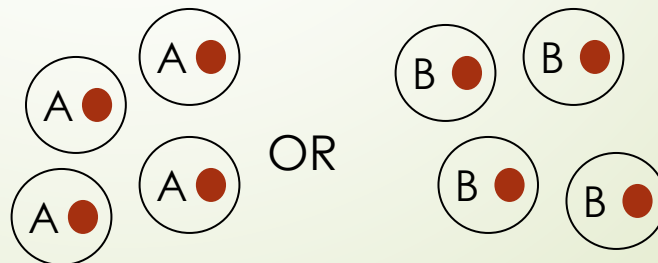
تغير هذه التغيرات الجينية التعبير عن الجينات الرئيسية أو وظيفتها، والتي تُنظم العمليات الخلوية الأساسية، مثل النمو والبقاء والشيخوخة.

# Tumor Clonality

- These genetic alterations are **heritable**, being passed to daughter cells upon cell division. As a result, **cells harboring these alterations are subject to Darwinian selection** (survival of the fittest). هذه التغيرات الجينية قابلة للتوريث، حيث تنتقل إلى الخلايا الوليدة عند انقسام الخلية. ونتيجة لذلك، تخضع الخلايا التي تحمل هذه التغيرات للاختيار الدارويني (بقاء الأصلح).
- **Because the selective advantages are conferred on a single cell that ultimately gives rise to the tumor, all tumors are clonal** (i.e. the progeny of 1 cell, **clonality**). ولأن المزايا الانتقائية تُمنح لخلية واحدة تُنتج الورم في النهاية، فإن جميع الأورام استنساخية (أي ذرية خلية واحدة، استنساخية).

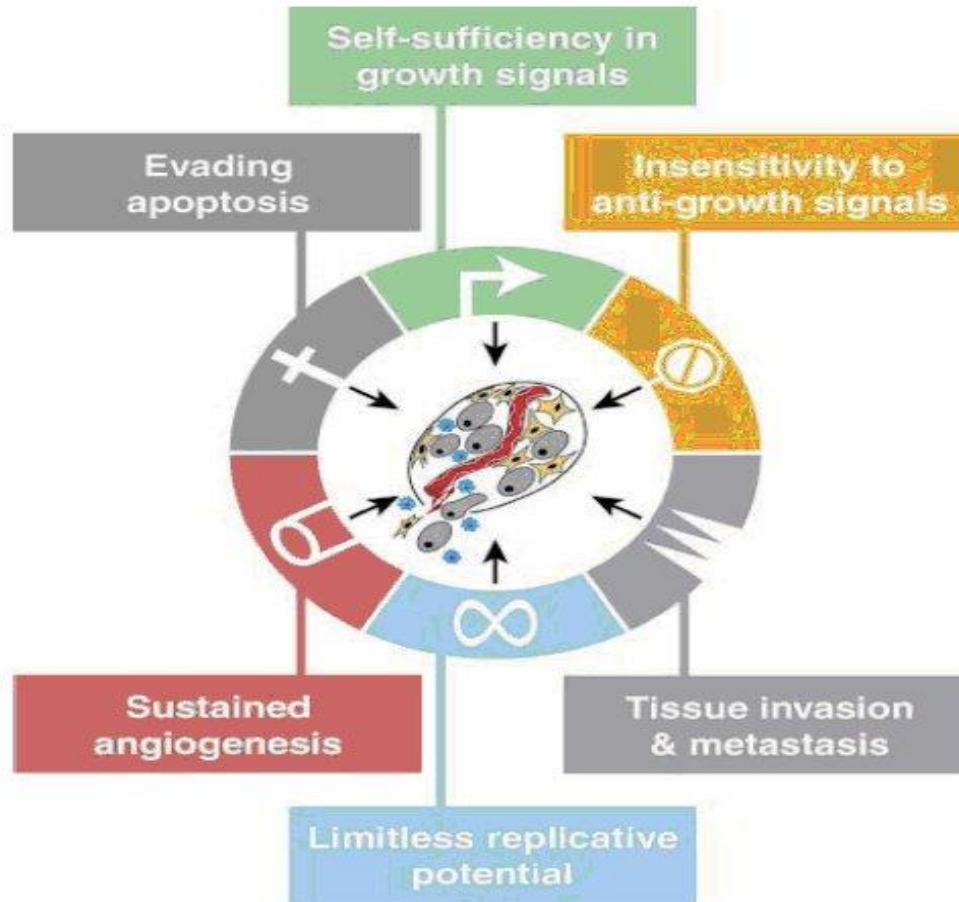


NORMAL



CANCER

# Hallmarks of Cancer



- Accumulation of mutations gives rise to a set of properties that have been called hallmarks of cancer.

يؤدي تراكم الطفرات إلى مجموعة من الخصائص التي تُسمى سمات السرطان.

- Loss of responsiveness to normal growth controls is fundamental to the origin of all tumors.

فقدان الاستجابة لضوابط النمو الطبيعية أمر أساسي لأصل جميع الأورام.

# Definitions

الورم يعني "نمو جديد"، ويُشار إليه بالورم.

- ➔ **Neoplasia** means "new growth"; referred to as a tumor.
- ➔ **Oncology** (oncos= tumor, & logos=study of). علم الأورام (أونكوس = ورم، ولوغوس = دراسة).
- ➔ **Definition:** Neoplasm is an abnormal mass of tissue, the growth of which exceeds & is uncoordinated with that of the normal tissues & persists in the same excessive manner after the cessation of the stimuli which evoked the change. التعريف: الورم هو كتلة غير طبيعية من الأنسجة، يتجاوز نموها نمو الأنسجة الطبيعية ولا يتناسق معه، ويستمر بنفس الطريقة المفرطة بعد توقف المحفزات التي أدت إلى التغيير.
- ➔ **Tumors behave as parasites & compete with normal tissues & cells for their metabolic needs, have a certain degree of autonomy (self-control) & steadily increase in size regardless of their environment & nutritional status of the host. Tumors depend on the host for their nutrition & blood supply.** تتصرف الأورام كطفيليات، وتتنافس مع الأنسجة والهلاميات الطبيعية على احتياجاتها الأيضية، وتتمتع بدرجة معينة من الاستقلالية (التحكم الذاتي)، وتزداد في الحجم باطراد بغض النظر عن بيئتها والحالة التغذوية للمضيف. تعتمد الأورام على المضيف في تغذيتها وإمدادها بالدم.
- ➔ **There are two types of tumors: benign & malignant, based on a neoplasm's potential clinical behavior.**

يوجد نوعان من الأورام: حميدة وخبيثة، وذلك بناءً على السلوك السريري المحتمل للورم.

# Benign tumors

تنتج الأورام الحميدة كتلة موضعية:

Benign tumors produce a localized mass:

1. Innocent.
2. Localized: do not spread to other sites,
3. Can be surgically removed completely,
4. Patients generally survives.

- These tumors may produce serious effects in certain sites (pressure effect e.g. within the brain) or produce hormones, e.g. pheochromocytoma of the adrenal gland.

1. غير ضارة .
2. موضعية: لا تنتشر إلى مواقع أخرى،
3. يمكن إزالتها جراحياً بالكامل.
4. ينجو المرضى عموماً.

قد تُسبب هذه الأورام أثاراً خطيرة في مواقع معينة (تأثير الضغط، على سبيل المثال داخل الدماغ) أو تنتج هرمونات، على سبيل المثال ورم القواتم في الغدة الكظرية.

# Malignant tumors

تُعرف مجتمعةً بالسرطانات، وهي مشتقة من الكلمة اللاتينية التي تعني سرطان البحر، وتلتصق بأي جزء يمكنها الوصول إليه، مما يجعل علاجها صعبًا.

➔ Collectively referred to as **cancers**, derived from the Latin word for **crab**, they adhere to any part that they can **seize on**, it is (**difficult to treat**).

➔ **Malignant Tumors can:** يمكن للأورام الخبيثة أن:

1. تتسلل (تتغلغل) وتدمر الهياكل المجاورة،

1. **Inyade (infiltrate) & destroy adjacent structures,**

2. **Metastasize i.e spread to distant sites to cause death.**

2. تنتشر، أي تنتشر إلى مواقع بعيدة وتسبب الوفاة.

**\*Not all cancers follow such a deadly course.**

\*لا تتبع جميع أنواع السرطان هذا المسار المميت.

# Basic Components of Tumors

جميع الأورام، الحميدة والخبيثة، لها مكونان أساسيان:

➔ All tumors, benign & malignant, have 2 basic components:

(1) الخلايا الورمية أو الخلايا الحشوية، التي تحدد سلوكها البيولوجي.

(1) the neoplastic cells or the *parenchymal cells*, which determine their *biological behavior*.

(2) The supporting, host-derived, *non-neoplastic stroma*, made up of connective tissue & BV, carries the blood supply & provides support for the growth of parenchymal cells & which is crucial to the growth of the neoplasm.

(2) النسيج الضام الداعم، المشتق من المضيف، غير الورمي، والمكون من نسيج ضام وأوعية دموية، يحمل الدم ويوفر الدعم لنمو الخلايا الحشوية، وهو أمر بالغ الأهمية لنمو الورم.

# Nomenclature of benign Tumors

بشكل عام، تُصنف الأورام الحميدة بإضافة اللاحقة -oma إلى نوع الخلية التي ينشأ منها الورم.

In general, BT are designated by attaching the suffix **-oma** to the cell type from which the tumor arises.

A BT arising in **ورم حميد ينشأ في**

**fibrous tissue** → **fibroma**; **cartilage** → **chondroma**, etc.

The nomenclature of benign epithelial T can be more complex:

قد يكون تصنيف الأورام الظهارية الحميدة أكثر تعقيدًا

➔ **Papillomas** are BT of epithelium, growing on any surface, (e.g. squamous cell papilloma of skin=wart).

الأورام الحليمية هي أورام حميدة في الظهارة، تنمو على أي سطح، (مثل الورم الحليمي للخلايا الحرشفية في الجلد = الغؤلول).

➔ **Adenomas** are benign epithelial neoplasms (1) producing gland patterns and neoplasms (2) derived from glands

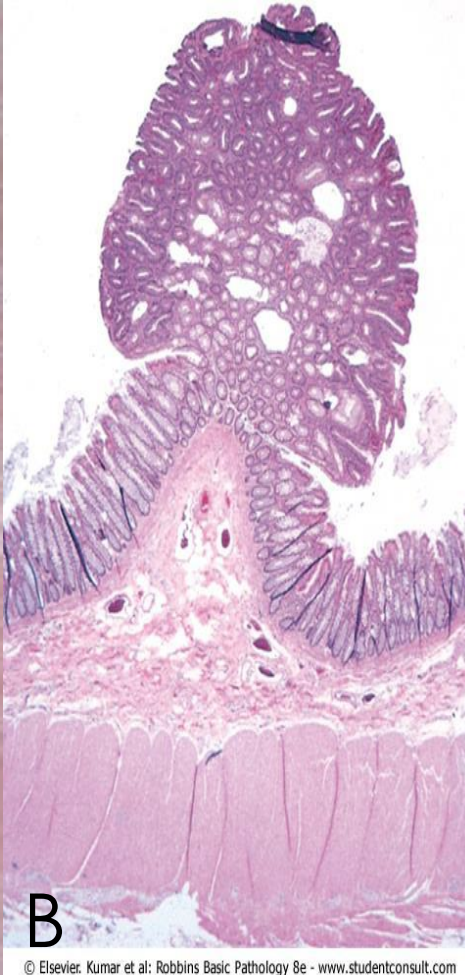
الأورام الغدية هي أورام ظهارية حميدة (1) تنتج أنماطًا غدية وأورام (2) مشتقة من الغدد

➔ **Cystadenomas** are hollow cystic adenomas, that typically arise in *the ovary*.

الأورام الغدية الكيسية هي أورام غدية كيسية مجوفة، تنشأ عادةً في المبيض.

➔ **Polyps** are grossly projecting masses above mucosal surfaces, forming a grossly visible structure. *Polyps can be Benign or Malignant.*

الأورام الحميدة هي كتل بارزة بشكل واضح فوق الأسطح المخاطية، وتشكل بنية مرئية بالعين المجردة. يمكن أن تكون الأورام الحميدة حميدة أو خبيثة.



**A. Papilloma**

**B. Colonic polyp:** glandular tumor (adenoma) is projecting into the colonic lumen

**C. Cystadenomas** of the ovary.

ب. سلية القولون: ورم غددي (ورم غددي) يبرز في تجويف القولون. ج. أورام غدوية كيسية في المبيض.

# Nomenclature of Malignant Tumors

يتبع بشكل أساسي تسمية الأورام الحميدة، مع إضافة اللاحقة:

➔ Essentially follows that of benign tumors, with the addition of the suffix:

– **Sarcoma**, to mesenchymal cells, or ساركوما، للخلايا اللحمية المتوسطة، أو

– **Carcinoma** to epithelial cells, with exceptions -سرطان الخلايا الظهارية، مع استثناءات

الساركوما هي سرطانات تنشأ في الأنسجة اللحمية المتوسطة أو مشتقاتها ويتم تحديدها حسب تكوينها النسيجي (أي نوع الخلية التي تتكون منها).

➔ **Sarcomas are cancers arising in mesenchymal tissue or its derivatives & are designated by their histogenesis** (i.e. the cell type of which they are composed).

➔ Eg: cancer of fibrous tissue origin is a **fibrosarcoma** & of chondrocytes is a **chondrosarcoma, etc.**

على سبيل المثال: سرطان منشأ الأنسجة الليفية هو ساركوما ليفية، وسرطان الخلايا الغضروفية هو ساركوما غضروفية، إلخ.

# Carcinomas

السرطانات هي أورام نقيلية من أصل الخلايا الظهارية.

- **Carcinomas** are **metastatic tumors** of **epithelial cell origin**.  
يمكن تصنيف السرطانات بشكل أكبر إلى:
- **Carcinomas** may be classified further into: سرطان الخلايا الحرشفية (SCC): سرطان تشبه فيه خلايا الورم الظهارة الحرشفية الطبقيّة.
- **Squamous cell carcinomas (SCC)**: cancer in which the tumor cells resemble stratified squamous epithelium.
- **Adenocarcinoma**: cancer in which the epithelial cells form or grow in glandular patterns. السرطان الغدي: سرطان تتشكل فيه الخلايا الظهارية أو تنمو في أنماط غدية.
- Sometimes, the tissue or organ of origin can be identified, as in the designation of **cholangiocarcinoma**, which means an origin from **bile ducts**; or **renal cell carcinoma**; في بعض الأحيان، يمكن تحديد النسيج أو العضو الأصلي، كما هو الحال في تسمية سرطان الأقنية الصفراوية، والذي يعني منشأ من القنوات الصفراوية: أو سرطان الخلايا الكلوية:
- Sometimes the T grows in an **undifferentiated pattern** & must be called **poorly differentiated carcinoma**.

في بعض الأحيان ينمو الورم بنمط غير متميز ويجب تسميته سرطاناً ضعيف التمايز.

# Mixed tumors

جميع الأورام أحادية النسيلة في الأصل.

- All tumors are monoclonal in origin.

ومع ذلك، في بعض الحالات، قد تخضع الخلية الجذعية لتخصص متباين، مما يؤدي إلى تكوين أورام مختلطة.

- In some instances, however, the stem cell may undergo divergent differentiation, creating *mixed tumors*.

أفضل مثالين هما:

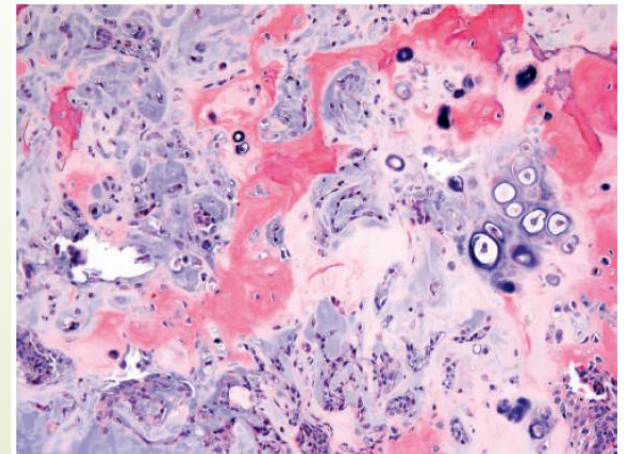
- The best two examples are:

ورم مختلط في الغدة اللعابية (اسم أفضل هو الورم الغدي البلغمي في الغدة اللعابية). تحتوي هذه الأورام على مكونات ظاهرية واضحة، مع جزر من الغضروف أو العظم.

- Mixed tumor of the salivary gland (a better name is *Pleomorphic adenoma* of the salivary gland). These T have obvious epithelial components, with islands of cartilage or bone.

- Fibroadenoma of the female breast is another common mixed T, Containing proliferated ductal elements (adenoma) stroma (fibroma).

الورم الليفي الغدي في ثدي الأنثى هو ورم مختلط شائع آخر، يحتوي على عناصر قنوية متكاثرة (ورم غدي) ونسيج ضام (ورم ليفي).



# Special nomenclature

- **Blastoma**: tumors arising in immature tissue or nervous tissue, most of them are malignant

*e.g.* retinoblastoma

الورم الأرومي: أورام تنشأ في الأنسجة غير الناضجة أو الأنسجة العصبية، ومعظمها خبيث، على سبيل المثال ورم الشبكية

- Some tumors attaching the **suffix-oma**. But malignant

بعض الأورام التي تُلحق بها اللاحقة -oma. لكنها خبيثة

*i.e.* seminoma, lymphoma, melanoma, mesothelioma

أي الورم المنوي، والورم الليمفاوي، والورم الميلانيني، وورم المتوسطة

**Table 6.1 Nomenclature of Tumors**

البي مطلوب من هذا الجدول هو بس السرطانات يلي انشروحت او ذكرت بالسلابيات

<b>Tissue of Origin</b>	<b>Benign</b>	<b>Malignant</b>
<b>One Parenchymal Cell Type</b>		
<b>Connective tissue and derivatives</b>	Fibroma Lipoma Chondroma Osteoma	Fibrosarcoma Liposarcoma Chondrosarcoma Osteogenic sarcoma
<b>Endothelium and related cell types</b>		
Blood vessels	Hemangioma	Angiosarcoma
Lymph vessels	Lymphangioma	Lymphangiosarcoma
Mesothelium		Mesothelioma
Brain coverings	Meningioma	Invasive meningioma
<b>Blood cells and related cell types</b>		
Hematopoietic cells		Leukemias
Lymphoid tissue		Lymphomas
<b>Muscle</b>		
Smooth	Leiomyoma	Leiomyosarcoma
Striated	Rhabdomyoma	Rhabdomyosarcoma
<b>Skin</b>		
Stratified squamous	Squamous cell papilloma	Squamous cell or epidermoid carcinoma
Basal cells of skin or adnexa		Basal cell carcinoma
Tumors of melanocytes	Nevus	Malignant melanoma
<b>Epithelial lining of glands or ducts</b>	Adenoma Papilloma Cystadenoma	Adenocarcinoma Papillary carcinomas Cystadenocarcinoma
<b>Lung</b>	Bronchial adenoma	Bronchogenic carcinoma
<b>Kidney</b>	Renal tubular adenoma	Renal cell carcinoma
<b>Liver</b>	Liver cell adenoma	Hepatocellular carcinoma
<b>Bladder</b>	Urothelial papilloma	Urothelial carcinoma
<b>Placenta</b>	Hydatidiform mole	Choriocarcinoma
<b>Testicle</b>		Seminoma Embryonal carcinoma
<b>More Than One Neoplastic Cell Type—Mixed Tumors, Usually Derived From One Germ Cell Layer</b>		
Salivary glands	Pleomorphic adenoma (mixed tumor of salivary gland)	Malignant mixed tumor of salivary gland
Renal anlage		Wilms tumor
<b>More Than One Neoplastic Cell Type Derived From More Than One Germ Cell Layer—Teratogenous</b>		
Totipotential cells in gonads or in embryonic rests	Mature teratoma, dermoid cyst	Immature teratoma, teratocarcinoma

# Characteristics of Benign and Malignant Tumors- Epidemiology of Cancer

خصائص الأورام الحميدة والخبيثة، وبائيات السرطان



# CHARACTERISTICS OF BENIGN AND MALIGNANT NEOPLASMS

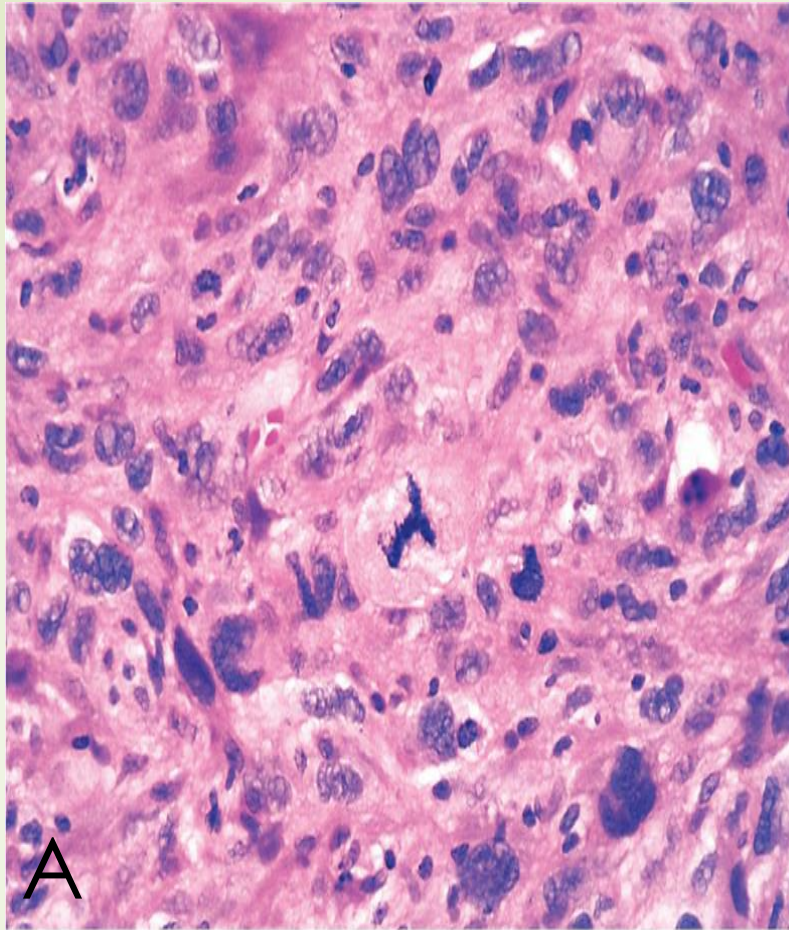
- 1- Differentiation and Anaplasia,
- 2- Local invasion,
- 3- Metastasis

1- التمايز والتحول الخلوي،  
2- الغزو الموضعي،  
3- النقائل

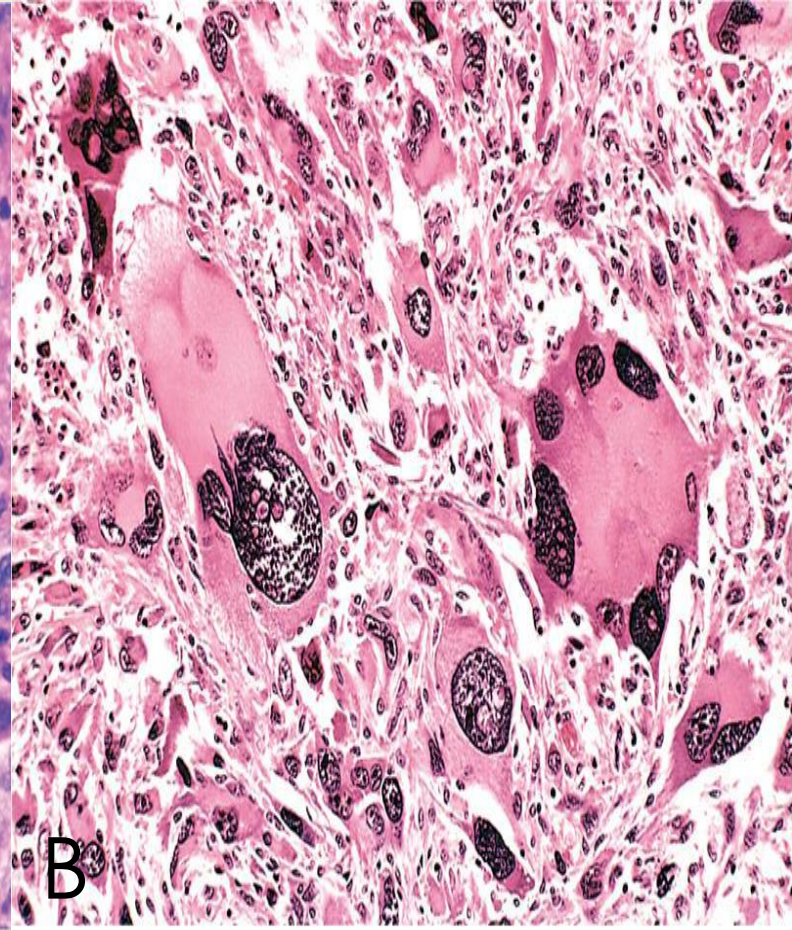
# (1) Differentiation & Anaplasia

- **Differentiation** means the **degree of SIMILARITY** of **tumor parenchymal (neoplastic) cells**, to their **normal cells of origin**, **morphologically & functionally**. (**Tumor grade**)  
- التمايز يعني درجة تشابه خلايا النسيج الحشوي للورم (الورمية) مع خلاياها الطبيعية الأصلية، شكليًا ووظيفيًا. (درجة الورم)
- **Benign T:** composed of **well-differentiated cells** that **closely resemble their normal counterparts**.  
الورم الحميد: يتكون من خلايا متميزة جيدًا تشبه إلى حد كبير نظيراتها الطبيعية.
- In BT, **mitoses are extremely low in number & are of normal shape**.  
في الورم الحميد، تكون الانقسامات الخلوية منخفضة للغاية في العدد وذات شكل طبيعي.
- **Malignant T:** characterized by a **wide range of parenchymal cell differentiation** from, surprisingly **well differentiated** through an **intermediate (moderately)**, to **poorly or completely undifferentiated T**.
- The **undifferentiated cells of MT are called anaplastic**.

الورم الخبيث T: يتميز بنطاق واسع من تمايز الخلايا الحشوية، بدءًا من الخلايا المتميزة بشكل جيد، مرورًا بخلايا متوسطة التمايز، وصولًا إلى الخلايا غير المتميزة أو ضعيفة التمايز. تُسمى الخلايا غير المتميزة في الورم الخبيث T بالخلايا الكشمية.



© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com



© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

## Anaplastic tumor cells

أ. تُظهر الخلايا تعدد الأشكال، أي اختلافات في حجم وشكل الخلية والنواة. الخلية البارزة في الحقل المركزي لها مغزل ثلاثي الأقطاب غير طبيعي.

ب. ورم كشمي في العضلات الهيكلية (ساركوما عضلية مخططة). لاحظ تعدد الأشكال الخلوي والنووي الملحوظ، والنوى الغريبة والمفرطة التصبغ، والخلايا العملاقة الورمية.

A. Cells show pleomorphism, i.e., variations in cellular & nuclear size & shape. The prominent cell in the centerfield has an abnormal tripolar spindle.

B. Anaplastic T of skeletal muscle (rhabdomyosarcoma). Note the marked cellular & nuclear pleomorphism, bizarre & hyperchromatic nuclei, & tumor giant cells.

# Differentiation and cell function

- The better the differentiation of the cell, the more completely it retains the functional capabilities found in its normal counterparts.

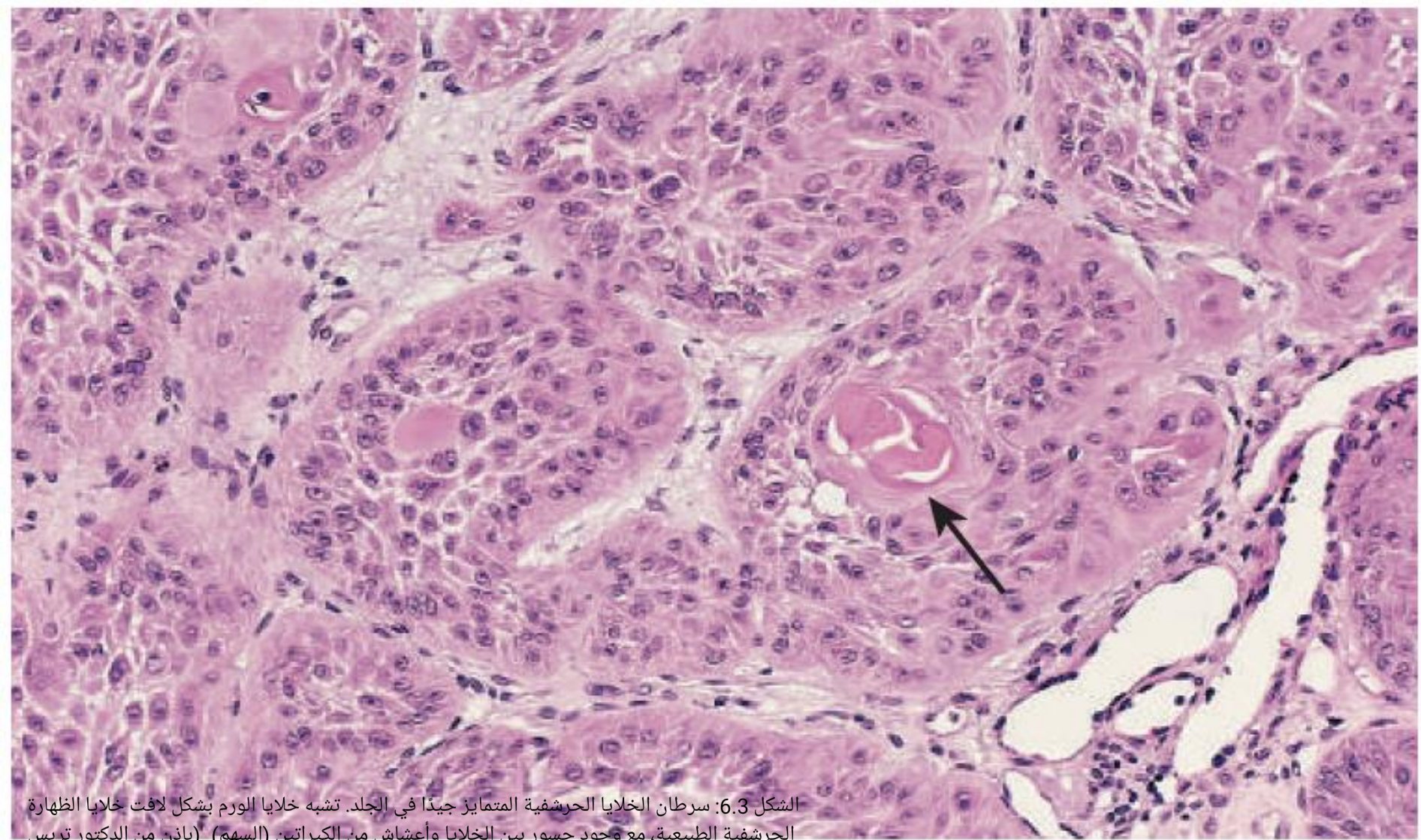
كلما كان تمايز الخلية أفضل، كلما احتفظت بشكل كامل بالقدرة الوظيفية الموجودة في نظيراتها الطبيعية.

- The more rapidly growing & the more anaplastic a tumor is, the less likely it is to have specialized functional activity.

كلما كان الورم أسرع نمواً وأكثر لا تمايزاً، قل احتمال امتلاكه نشاطاً وظيفياً متخصصاً.

- BT &, even well-differentiated carcinoma of the endocrine glands frequently produce the hormones characteristic of their origin, well-differentiated squamous cell carcinoma produces keratin & well-differentiated hepatocellular carcinoma produces bile.

غالبًا ما تنتج أورام الدماغ، وحتى سرطان الغدد الصماء جيد التمايز، الهرمونات المميزة لأصلها، وينتج سرطان الخلايا الحرشفية جيد التمايز الكيراتين، وينتج سرطان الخلايا الكبدية جيد التمايز الصفراء.



الشكل 6.3: سرطان الخلايا الحرشفية المتمايز جيدًا في الجلد. تشبه خلايا الورم بشكل لافت خلايا الظهارة الحرشفية الطبيعية، مع وجود جسور بين الخلايا وأعشاش من الكيراتين (السهم). (بإذن من الدكتور تريس ووريل، قسم علم الأمراض، كلية الطب بجامعة تكساس ساوث وسترن، دالاس، تكساس.)

**Fig. 6.3** Well-differentiated squamous cell carcinoma of the skin. The tumor cells are strikingly similar to normal squamous epithelial cells, with intercellular bridges and nests of keratin (arrow). (Courtesy of Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

# Rate of Growth

- **Most BT grow slowly, & most MT grow much faster, eventually spreading locally & to distant sites, causing death, however, there are exceptions, & some BT grow more rapidly than some MT.**

تنمو معظم أورام الخلايا الجرثومية ببطء، وتنمو معظم الأورام الخبيثة بسرعة أكبر، وتنتشر في النهاية محليًا وإلى مواقع بعيدة، مما يؤدي إلى الوفاة، ومع ذلك، هناك استثناءات، وبعض أورام الخلايا الجرثومية تنمو بشكل أسرع من بعض الأورام الخبيثة.

- **Rule, most BT increase in size slowly over the period of months to years, but there is variation in the rate of growth from one BT to another.**

كقاعدة عامة، تزداد معظم أورام الخلايا الجرثومية في الحجم ببطء على مدى أشهر إلى سنوات، ولكن هناك تباين في معدل النمو من ورم خلايا جرثومية إلى آخر.

- **MT growth rate correlates with their level of differentiation, a rapidly growing T tend to be poorly differentiated, with some exceptions.**

يرتبط معدل نمو الأورام الخبيثة بمستوى تمايزها، وتميل الأورام سريعة النمو إلى أن تكون ضعيفة التمايز، مع بعض الاستثناءات.

- **Most cancers progressively enlarge over time, some slowly, others rapidly, but the idea that they occur suddenly is not true.**

تتضخم معظم السرطانات تدريجيًا بمرور الوقت، بعضها ببطء والبعض الآخر بسرعة، لكن فكرة حدوثها فجأة غير صحيحة.

## (3) Local Invasion

ورم حميد: يبقى موضعياً في منشئه.

- **Benign tumor**: remains localized at its origin.
- It does not have the capacity to infiltrate, invade, or metastasize to distant sites.

ليس لديه القدرة على التسلل أو الغزو أو الانتشار إلى مواقع بعيدة.

- **Encapsulation** is the formation of an enclosing fibrous capsule that separates most BT from the surrounding host tissue.

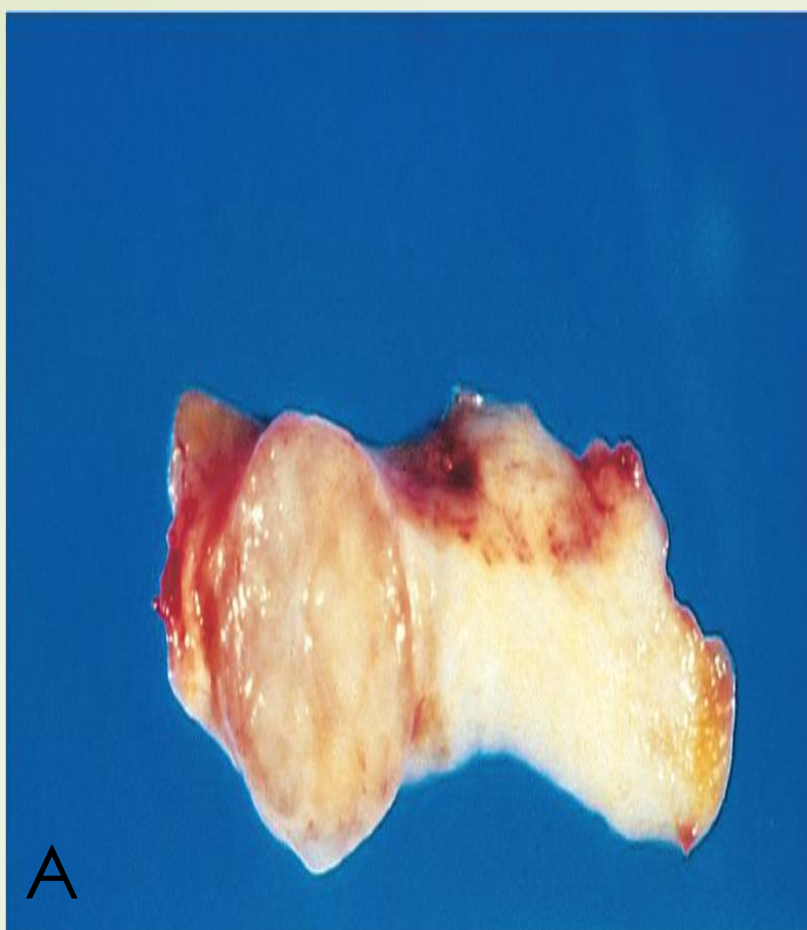
التغليف هو تكوين كبسولة ليفية محيطة تفصل معظم أورام الدماغ عن أنسجة المضيف المحيطة.

- **Malignant tumors**: grow by progressive infiltration, invasion destruction, and penetration of the surrounding tissue.

الأورام الخبيثة: تنمو عن طريق التسلل التدريجي والغزو والتدمير واختراق الأنسجة المحيطة.

- Surgical pathologists carefully examine the margins of resected tumors to ensure that they are devoid of cancer cells (clear margins).

يفحص أخصائيو علم الأمراض الجراحية بعناية هوامش الأورام المستأصلة للتأكد من خلوها من الخلايا السرطانية (هوامش نظيفة).



© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com



© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

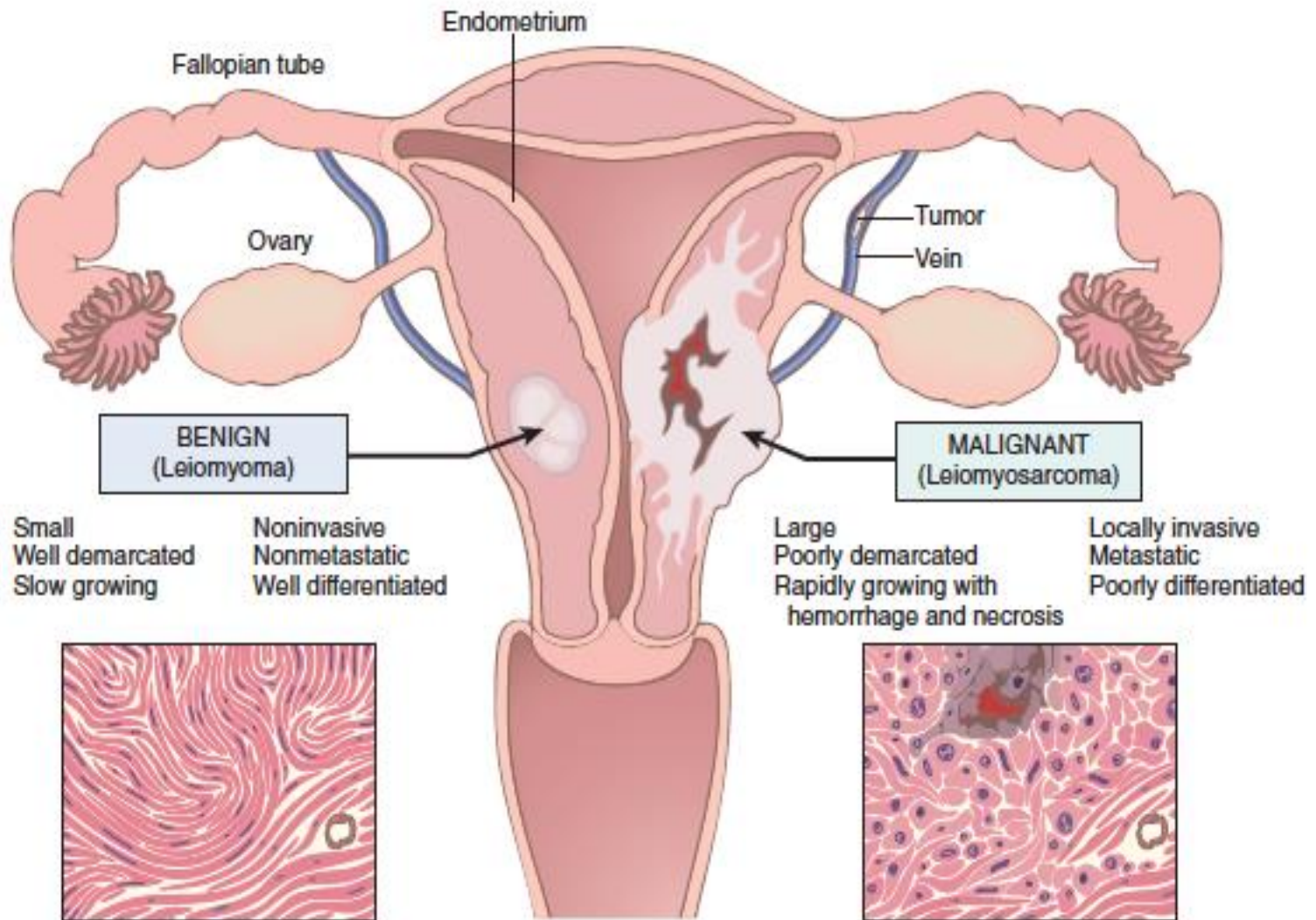
أ. ورم ليفي غدي في الثدي: ورم صغير مغلف ذو لون بني فاتح على اليسار، محدد بوضوح عن نسيج الثدي الطبيعي الأكثر بيضاء على اليمين.

A. Breast Fibroadenoma: Encapsulated, tan-colored small tumor on the left is sharply demarcated from the whiter, normal breast tissue on the right.

B. The tumor is nonencapsulated, infiltrating the surrounding breast substance,

ب. الورم غير مغلف، ويتغلغل في نسيج الثدي المحيط،

# Tumors of The Myometrium



## (4) Metastasis

تعني النقائل تطور زرعات ثانوية (نقائل) منفصلة عن الورم الأولي، ربما في أنسجة بعيدة. (تصنيف الورم)

**Metastasis** means the development of secondary implants (metastases) discontinuous with the primary tumor, possibly in remote tissues. (**Tumor staging**)

ومع ذلك، فإن للسرطانات قدرات مختلفة على الانتشار:

However, cancers have different abilities to metastasize:

➤ At one extreme are basal cell carcinoma of the skin & most primary tumors of the CNS that are highly invasive in their primary sites of origin but rarely metastasize!

في أحد طرفي النقيض يوجد سرطان الخلايا القاعدية للجلد ومعظم الأورام الأولية للجهاز العصبي المركزي التي تكون شديدة الغزو في مواقع منشئها الأولية ولكنها نادرًا ما تنتشر!

➤ At the other extreme are osteogenic sarcomas which usually have metastasized to the lungs at the time of initial discovery. Approximately 30% of newly diagnosed patients with solid T.

في الطرف الآخر توجد ساركوما العظام التي عادة ما تكون قد انتشرت إلى الرئتين وقت الاكتشاف الأولي. ما يقرب من 30% من المرضى الذين تم تشخيصهم حديثًا بأورام صلبة T.

(excluding skin squamous & basal cell carcinomas) present with clinically evident metastases.

(باستثناء سرطان الخلايا الحرشفية وسرطان الخلايا القاعدية في الجلد) تظهر نقائل واضحة سريريًا.

➤ An additional 20% have occult (hidden) metastases at the time of diagnosis.

20% إضافية لديهم نقائل خفية (مخفية) وقت التشخيص.

# Metastasis

القاعدة: كلما كان الورم الأولي أكثر لا تمايزًا وأكبر حجمًا، زادت احتمالية انتشاره

- Rule: the more anaplastic & the larger the primary T, the more likely it is to metastasize

تنتشر الأورام النقيلية عبر إحدى ثلاث مسارات:

## Metastatic T disseminate by one of three pathways:

### (1) Seeding within body cavities

(1) الانتشار داخل تجاويف الجسم،

على سبيل المثال، من المبيض والمعدة والقولون إلى التجويف البريتوني

E.g. ovary, stomach & colon into peritoneal Cavity

### (2) Lymphatic spread

(2) الانتشار اللمفاوي،

more typical of carcinomas

وهو أكثر شيوعًا في السرطانات.

### (3) Hematogenous spread

favoured by sarcomas but carcinomas use it as well.

(3) الانتشار الدموي

مفضل لدى الأورام اللحمية، لكن السرطانات تستخدمه أيضًا.

# Epidemiology of Cancer

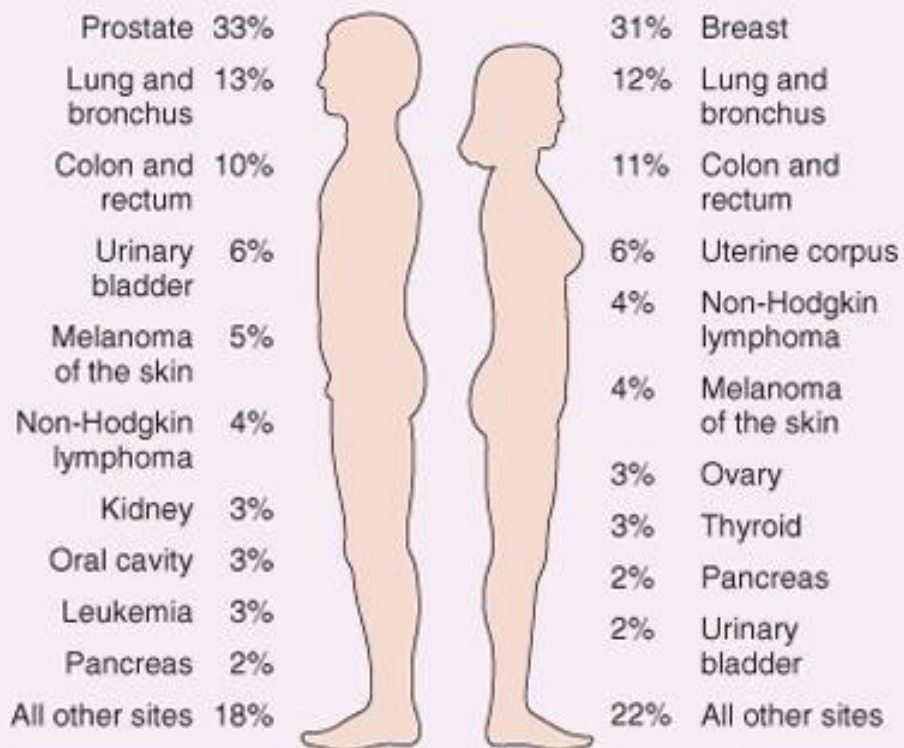
يمكن أن تساهم وبائيات السرطان بشكل كبير في معرفة أصل السرطان. على سبيل المثال،  
Cancer epidemiology can contribute substantially to the knowledge about the origin of cancer. E.g.

- Cigarette smoking is associated with lung cancer. يرتبط تدخين السجائر بسرطان الرئة.
- Incidence of colon cancer & dietary patterns in the Western world & Africa led to the recognition that dietary fat & fiber content may be important in the causation of colonic cancer.

- أدى انتشار سرطان القولون والأنماط الغذائية في العالم الغربي وأفريقيا إلى إدراك أن محتوى الدهون والألياف الغذائية قد يكون مهمًا في التسبب في سرطان القولون.

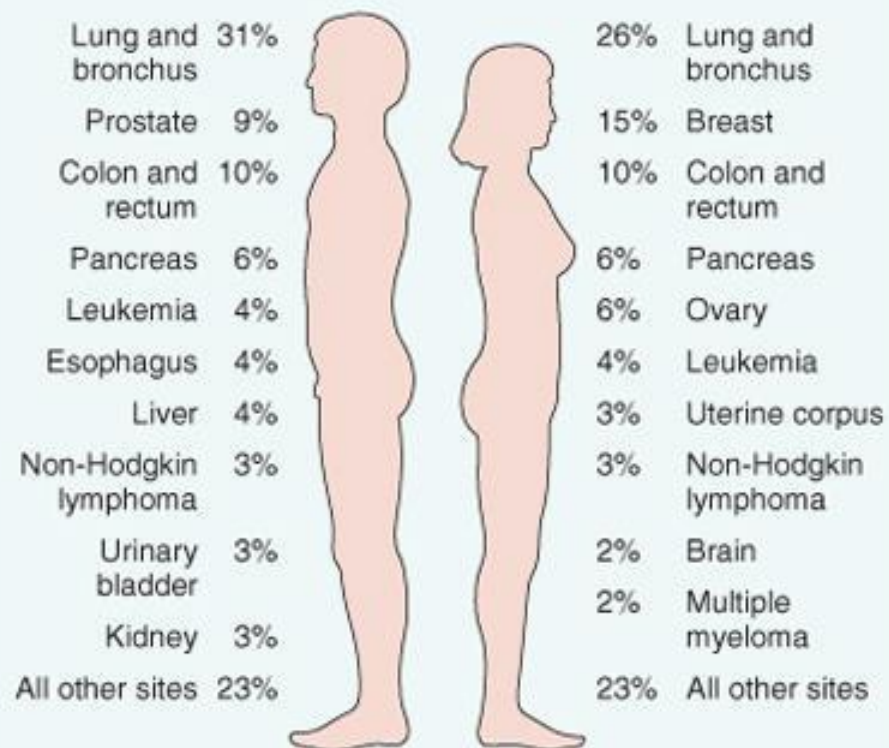
# Cancer Incidence

A. 2006 ESTIMATED CANCER INCIDENCE BY SITE AND SEX\*



\* Excluding basal and squamous cell skin cancers and carcinoma in situ (except urinary bladder)

B. 2006 ESTIMATED CANCER DEATHS BY SITE AND SEX



# Geographic & Environmental Factors

العوامل البيئية هي المحدد الرئيسي لأكثر أنواع السرطانات المتفرقة شيوعًا مقارنة بالعوامل الوراثية.

- Environmental factors are the predominant determinant of the most common sporadic cancers compared to heritable factors.

الأدلة كما يلي:

- The evidence is as follows:

سرطان الكبد نادر نسبيًا في الولايات المتحدة الأمريكية ولكنه السرطان الأكثر فتكًا بين العديد من السكان الأصليين الأفارقة.

- liver carcinoma is relatively infrequent in the USA but is the most lethal cancer among many African native populations.

- Conversely, the death rate for stomach carcinoma in men & women is 7 times higher in Japan than in the USA.

على النقيض من ذلك، فإن معدل الوفيات بسبب سرطان المعدة لدى الرجال والنساء أعلى بسبع مرات في اليابان منه في الولايات المتحدة الأمريكية.

- *Nearly all the evidence indicates that these geographic differences are environmental rather than genetic in origin.*

تشير جميع الأدلة تقريبًا إلى أن هذه الاختلافات الجغرافية بيئية وليست وراثية في الأصل.

- Environmental carcinogens are many, including sunlight, cigarette smoking, & chronic alcohol consumption.

المواد المسرطنة البيئية كثيرة، بما في ذلك ضوء الشمس وتدخين السجائر واستهلاك الكحول المزمن.

- Cervical cancer is linked to age at first sexual intercourse & the number of sex partners (pointing to a role of oncogenic virus, HPV).

يرتبط سرطان عنق الرحم بسن أول ممارسة جنسية وعدد الشركاء الجنسيين (مما يشير إلى دور الفيروس المسبب للأورام، فيروس الورم الحليمي البشري).

# Age

بشكل عام، يزداد معدل الإصابة بالسرطان مع التقدم في السن.

- In general, the frequency of cancer **increase with age**.
- Most cancer mortality occurs between ages **55 & 75** years; the rising incidence with age may be explained by the:

تحدث معظم وفيات السرطان بين سن 55 و75 عامًا: يمكن تفسير ارتفاع معدل الإصابة مع التقدم في السن بما يلي:

- (1) **Accumulation of somatic mutations**, (1) تراكم الطفرات الجسدية،
- (2) **Decline in immune competence that accompanies aging**.

(2) انخفاض كفاءة المناعة الذي يصاحب الشيخوخة.

- Cancer causes about 10% of all deaths among children younger than 15 years, most notably leukemia, tumors of the central nervous system, lymphomas, and bone sarcomas.

يُسبب السرطان حوالي 10% من وفيات الأطفال دون سن 15 عامًا، وأبرزها سرطان الدم (اللوكيميا)، وأورام الجهاز العصبي المركزي، والأورام اللمفاوية، وسرطان العظام.

# Heredity

معظم السرطانات متفرقة، لكن بعضها عائلي. قد يكون الاستعداد للإصابة بالسرطانات الوراثية:

- Most cancers are sporadic, but some are familial. Predisposition to hereditary cancers may be:

سائد جسمي < طفرة في جينات كابطة للسرطان (مثل RB، p53، BRCA 1 و2)

- Autosomal dominant → mutation in cancer suppressor genes (e.g. RB, p53, BRCA 1 & 2)

- Autosomal recessive → inherited defects in DNA repair

متنحي جسمي → عيوب وراثية في إصلاح الحمض النووي

- Familial cancers tend to be bilateral and arise earlier in life than their sporadic counterparts.

تميل السرطانات العائلية إلى أن تكون ثنائية الجانب وتظهر في وقت مبكر من الحياة مقارنة بنظيراتها المتفرقة.

- no more than 5% to 10% of all human cancers are familial

لا تزيد نسبة السرطانات العائلية عن 5% إلى 10% من جميع السرطانات البشرية

# Neoplasia

Etiology of Cancer

Carcinogenesis: the molecular basis of cancer



# Etiology of Cancer: Carcinogenic Agents

يتسبب الإشعاع المؤين في تكسر الكروموسومات، وعمليات الانتقال، وبشكل أقل شيوعاً، الطفرات النقطية، مما يؤدي إلى تلف جيني وتسرطن.

## ■ Radiation Carcinogens مواد مسرطنة إشعاعية

- Ionizing radiation causes chromosome breakage, translocations, and, less frequently, point mutations, leading to genetic damage and carcinogenesis.
- UV rays lead to mutations giving rise to squamous cell carcinomas and melanomas of the skin.

تؤدي الأشعة فوق البنفسجية إلى طفرات تؤدي إلى ظهور سرطانات الخلايا الحشرقية وسرطانات الجلد الميلانينية.

## ■ Chemical Carcinogens المواد المسرطنة الكيميائية

- Chemical carcinogens have highly reactive electrophile groups that directly damage DNA, leading to mutations and eventually cancer. e.g., alkylating agents used for chemotherapy.

تحتوي المواد المسرطنة الكيميائية على مجموعات كليكتروفيلية شديدة التفاعل تتلف الحمض النووي بشكل مباشر، مما يؤدي إلى طفرات وفي النهاية إلى السرطان. على سبيل المثال، عوامل الأكللة المستخدمة في العلاج الكيميائي.

# Viral and Microbial Oncogenesis

الفيروسات المسببة للأورام

## Oncogenic Viruses

(I) RNA Oncogenic Viruses: ( فيروسات RNA المسببة للأورام: )

فيروس ابيضاض الدم الليمفاوي للخلايا التائية البشرية  
من النوع 1 (HTLV-1) → ابيضاض الدم الليمفاوي  
للخلايا التائية/الورم الليمفاوي،

➔ Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) → T-cell leukemia/lymphoma,  
فيروسات DNA المسببة للأورام:

(II) DNA Oncogenic Viruses:

فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) < سرطان عنق الرحم.

➔ Human Papillomavirus (HPV) → cervical cancer.

فيروس إبشتاين بار EBV → سرطان  
الغدة الليمفاوية بيركيت

➔ Epstein Barr Virus EBV → Burkitt lymphoma, Hodgkin's lymphoma

➔ Hepatitis B Virus HBV → hepatocellular carcinoma (HCV an RNA virus causes HCC too).

، سرطان الغدة الليمفاوية هودجكين. فيروس التهاب الكبد B HBV < سرطان الخلايا الكبدية  
(فيروس التهاب الكبد C، وهو فيروس RNA، يسبب سرطان الخلايا الكبدية أيضًا).

## Bacterial Infection

عدوى بكتيرية

H. pylori infection → gastric adenocarcinoma.

عدوى الملوية البوابية → سرطان غدي معدي.

**Table 6.3 Chronic Inflammatory States and Cancer**

<b>Pathologic Condition</b>	<b>Associated Neoplasm(s)</b>	<b>Etiologic Agent</b>
Asbestosis, silicosis	Mesothelioma, lung carcinoma	Asbestos fibers, silica particles
Inflammatory bowel disease	Colorectal carcinoma	
Lichen sclerosis	Vulvar squamous cell carcinoma	
Pancreatitis	Pancreatic carcinoma	Alcoholism, germ line mutations (e.g., in the trypsinogen gene)
Chronic cholecystitis	Gallbladder cancer	Bile acids, bacteria, gallbladder stones
Reflux esophagitis, Barrett esophagus	Esophageal carcinoma	Gastric acid
Sjögren syndrome, Hashimoto thyroiditis	MALT lymphoma	
Opisthorchis, cholangitis	Cholangiocarcinoma, colon carcinoma	Liver flukes ( <i>Opisthorchis viverrini</i> )
Gastritis/ulcers	Gastric adenocarcinoma, MALT lymphoma	<i>Helicobacter pylori</i>
Hepatitis	Hepatocellular carcinoma	Hepatitis B and/or C virus
Osteomyelitis	Carcinoma in draining sinuses	Bacterial infection
Chronic cervicitis	Cervical carcinoma	Human papillomavirus
Chronic cystitis	Bladder carcinoma	Schistosomiasis

Adapted from Tlsty TD, Coussens LM: Tumor stroma and regulation of cancer development, *Ann Rev Pathol Mech Dis* 1:119, 2006.

# How do Tumors Develop?

يجب أن يكون هناك تغيير في الحمض النووي، وتحدث تغييرات في أكثر من جين واحد.

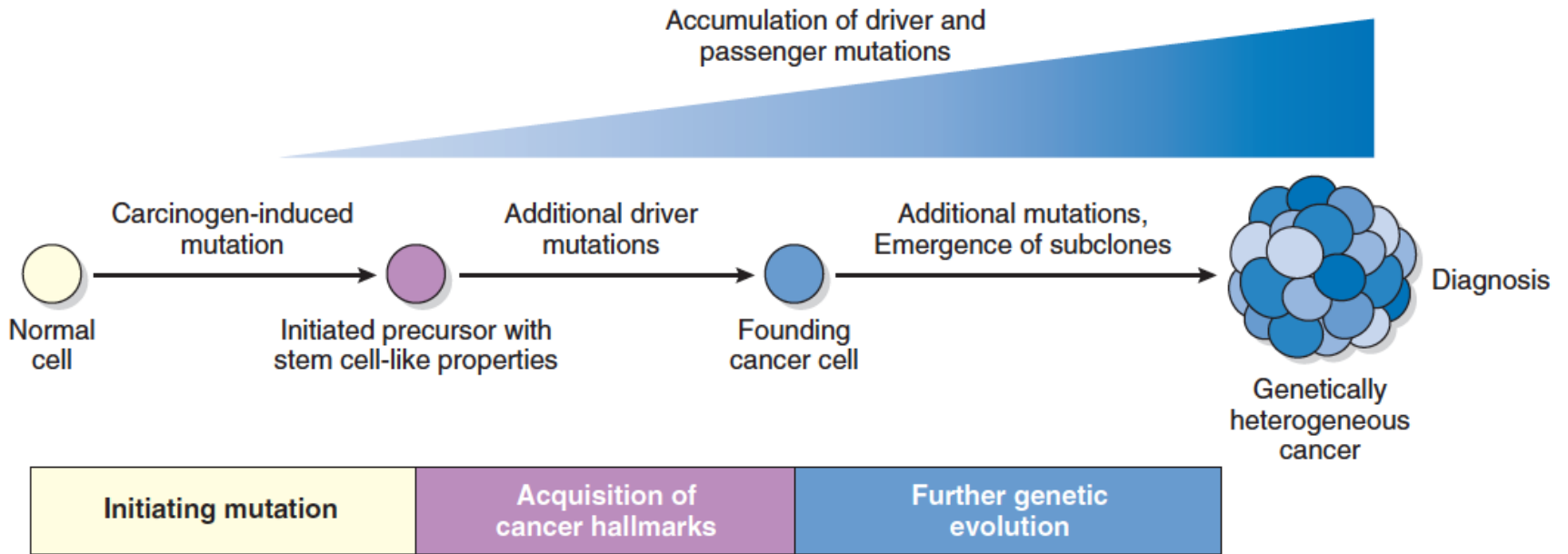
- There has to be a **change to DNA**, alterations occur to **more than one gene**.
- The change must cause an **alteration in cell growth and behavior**.  
يجب أن يتسبب التغيير في تغيير في نمو الخلايا وسلوكها.
- The change must be **non-lethal** and be **passed onto daughter cells**.  
يجب أن يكون التغيير غير مميت وأن ينتقل إلى الخلايا الوليدة.

## Genetic alterations occur in 4 Classes of Normal Regulatory Genes

1. **Growth-promoting proto-oncogene**
2. **Growth-inhibiting tumor suppressor genes**
3. **Apoptosis-regulating genes**
4. **DNA repair genes**

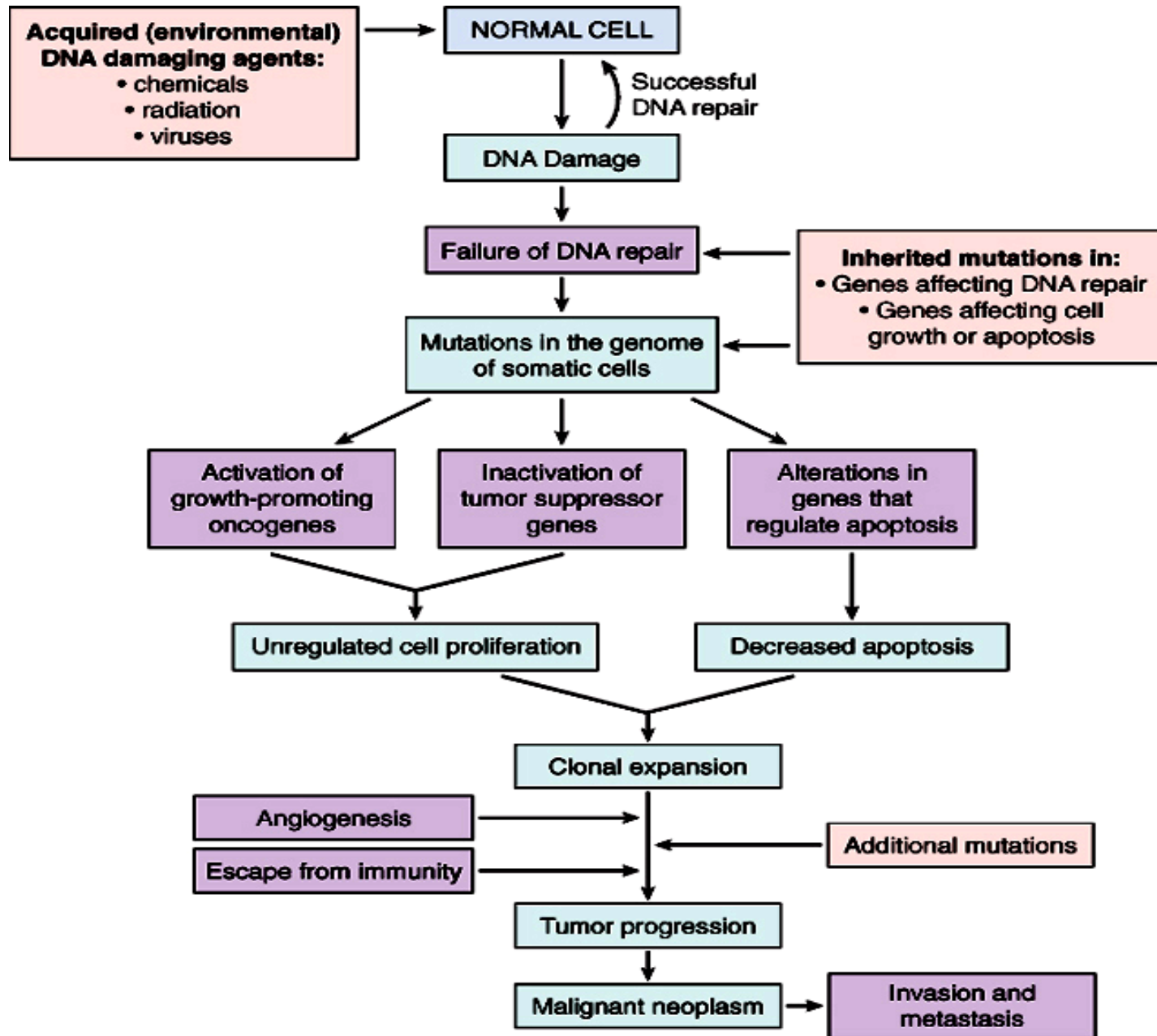
تحدث التغييرات الجينية في 4 فئات من الجينات التنظيمية الطبيعية:

1. جين أولي محفز للنمو
2. جينات كابطة للأورام مبطنة للنمو
3. جينات منظمة للاستماتة
4. جينات إصلاح الحمض النووي



**Fig. 6.16** Development of cancer through stepwise accumulation of complementary driver mutations. The order in which various driver mutations occur is usually unknown and may vary from tumor to tumor.

# Molecular Basis of Cancer



# Molecular Basis of Cancer: hallmarks of cancer

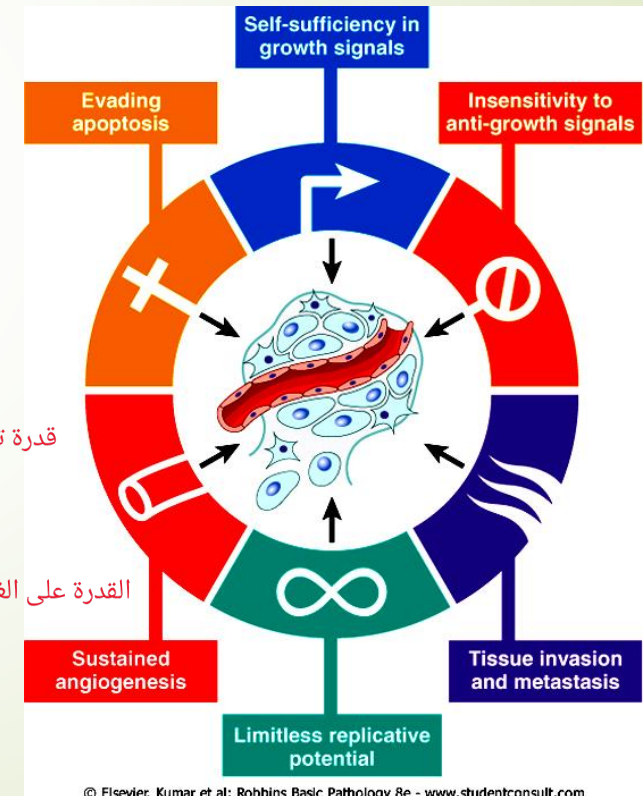
ست سمات مميزة للسرطان. تكتسب معظم الخلايا السرطانية هذه الخصائص أثناء تطورها، عادةً عن طريق طفرات في الجينات ذات الصلة

Six hallmarks of cancer. Most cancer cells acquire these properties during their development typically by mutations in the relevant genes

الاعتماد الذاتي في إشارات النمو.

- Self-sufficiency in growth signals.
- Insensitivity to growth-inhibitory signals. عدم الحساسية لإشارات تثبيط النمو.
- Evasion of apoptosis. التهرب من موت الخلايا المبرمج.
- Defects in DNA repair. عيوب في إصلاح الحمض النووي.
- Limitless replicative potential. قدرة تكاثرية غير محدودة.
- Sustained angiogenesis. تكوين أوعية دموية مستدام.
- Ability to invade and metastasize. القدرة على الغزو والانتشار.

• Another important change for tumor development is *the escape from immunity*.  
• تغيير مهم آخر لتطور الورم هو الهروب من المناعة.



# (1) Self-sufficiency in growth signals (Oncogenes and cancer)

الجينات الأولية الورمية: جينات خلوية طبيعية تعزز منتجاتها تكاثر الخلايا.

**Proto-Oncogenes:** normal cellular genes whose products promote cell proliferation.

**Oncogenes:** mutant version of proto-oncogenes that function autonomously without the requirement for normal growth-promoting signals. Dominant alleles

الجينات الورمية: نسخة متحولة من الجينات الورمية الأولية التي تعمل بشكل مستقل دون الحاجة إلى إشارات طبيعية محفزة للنمو. الأليلات السائدة

## Protein products of oncogenes:

1. Growth factors.
2. Growth factor receptors.
3. Signal transducing proteins.
4. Nuclear transcription proteins
5. Cyclins and cyclin-dependent kinases (CDKs).

منتجات بروتينية من الجينات الورمية:

1. عوامل النمو.
2. مستقبلات عوامل النمو.
3. بروتينات نقل الإشارة
4. بروتينات النسخ النووي
5. السيكلينات والكينيزات المعتمدة على السيكلين (CDKs).

## (2) Insensitivity to growth-inhibitory signals (Cancer suppressor genes)

### p53 Gene: Guardian of the Genome

الجين: حارس الجينوم p53

- p53 is the central monitor of stress in the cell and can be activated by anoxia, inappropriate oncogene signaling, or DNA damage. يُعد p53 المراقب المركزي للإجهاد في الخلية، ويمكن تنشيطه عن طريق نقص الأكسجين، أو إشارات الجينات الورمية غير المناسبة، أو تلف الحمض النووي.
- Activated p53 controls the expression and activity of genes involved in cell cycle arrest, DNA repair, cellular senescence, and apoptosis. يتحكم البروتين p53 المنشط في التعبير عن الجينات المشاركة في توقف دورة الخلية، وإصلاح الحمض النووي، والشيخوخة الخلوية، والاستماتة، ونشاطها.
- DNA damage leads to activation of p53 by phosphorylation. يؤدي تلف الحمض النووي إلى تنشيط p53 عن طريق الفسفرة.
- If DNA damage cannot be repaired, p53 induces cellular senescence or apoptosis. إذا تعذر إصلاح تلف الحمض النووي، فإن p53 يحفز الشيخوخة الخلوية أو الاستماتة.
- Of human tumors, 70% have a homozygous loss of p53. من بين الأورام البشرية، 70% منها تعاني من فقدان متماثل للجين p53.

# The role of p53 in maintaining the integrity of the genome

- Activation of normal *p53* by DNA-damaging agents or by hypoxia leads to cell cycle arrest in G1 and induction of DNA repair.

□ Successful repair of DNA allows cells to proceed with the cell cycle;

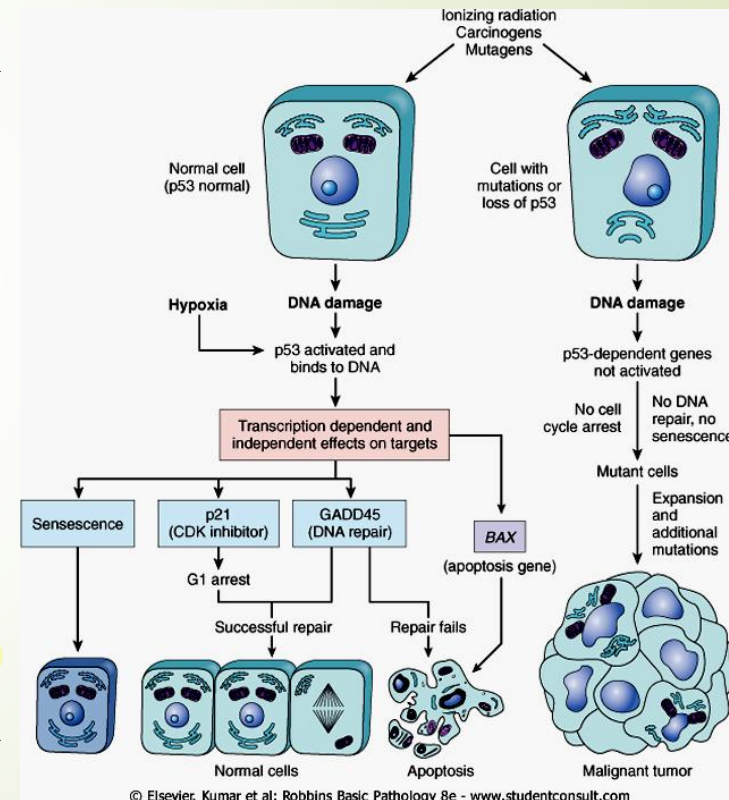
يسمح الإصلاح الناجح للحمض النووي للخلايا بمواصلة دورة الخلية:

□ If DNA repair fails, *p53* triggers either apoptosis or senescence.

إذا فشل إصلاح الحمض النووي، فإن *p53* يحفز إما موت الخلايا المبرمج أو الشيخوخة.

□ In cells with loss or mutations of *p53*, DNA damage does not induce cell cycle arrest or DNA repair, and genetically damaged cells proliferate, giving rise eventually to malignant neoplasms.

يؤدي تنشيط *p53* الطبيعي بواسطة عوامل تلف الحمض النووي أو نقص الأكسجين إلى توقف دورة الخلية في G1 وتحفيز إصلاح الحمض النووي.

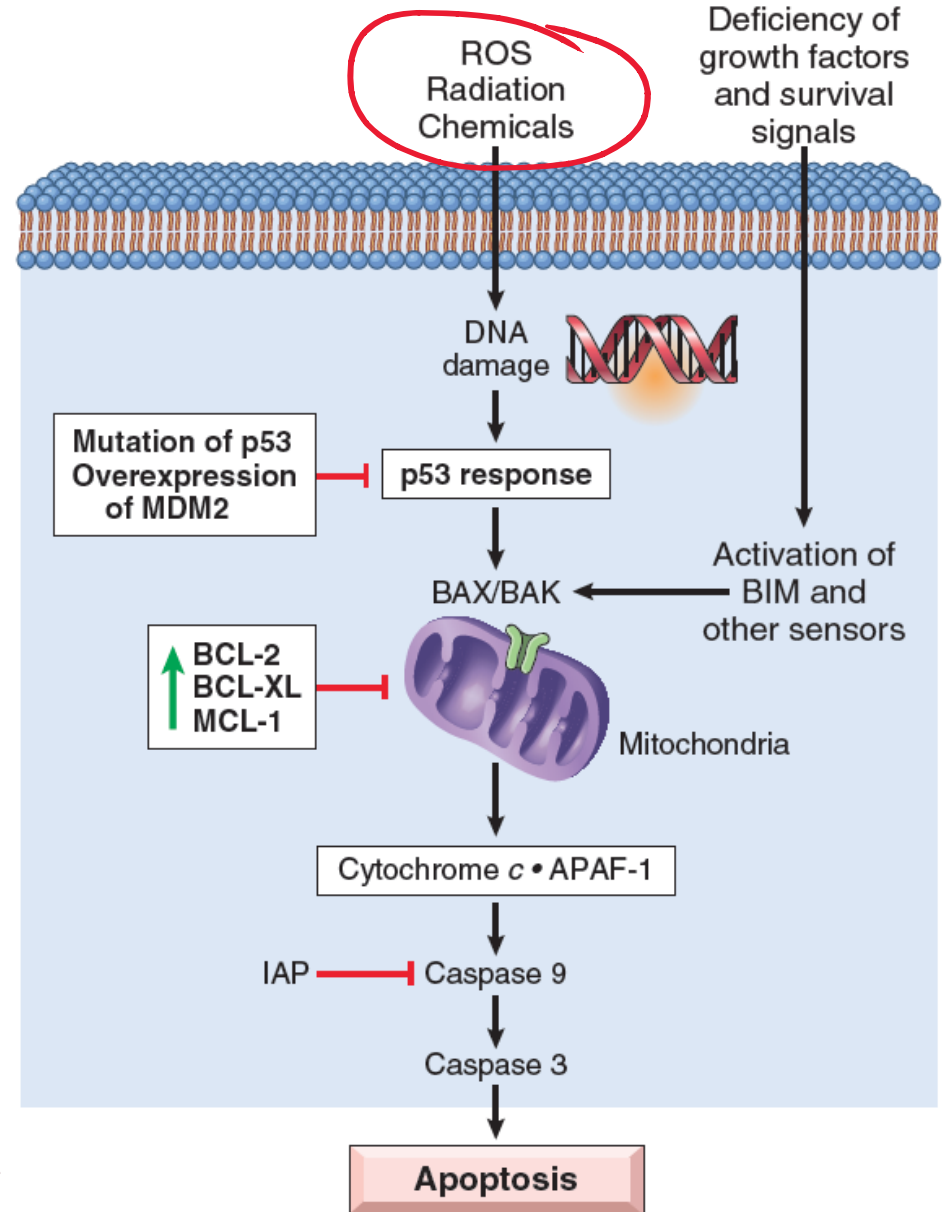


في الخلايا التي تعاني من فقدان أو طفرات في *p53*، لا يؤدي تلف الحمض النووي إلى توقف دورة الخلية أو إصلاح الحمض النووي، وتتكاثر الخلايا التالفة وراثيًا، مما يؤدي في النهاية إلى أورام خبيثة.

# (3) Evasion of Apoptosis

- MDM2 encodes an inhibitor of p53.

يشفر MDM2 مثبطًا لـ p53.



**Fig. 6.25** Intrinsic pathway of apoptosis and major mechanisms used by tumor cells to evade cell death. (1) Loss of p53, either through mutation or through antagonism by MDM2. (2) Reduced egress of cytochrome c from mitochondria as a result of upregulation of anti-apoptotic factors such as BCL2, BCL-XL, and MCL-1. IAP, Inhibitor of apoptosis.

الشكل 6.25 المسار الداخلي لموت الخلايا المبرمج والآليات الرئيسية التي تستخدمها الخلايا السرطانية لتجنب موت الخلايا. (1) فقدان p53، إما من خلال الطفرة أو من خلال التثبيط بواسطة MDM2. (2) انخفاض خروج السيبتوكروم ج من الميتوكوندريا نتيجة لزيادة تنظيم العوامل المضادة لموت الخلايا المبرمج مثل BCL2 و BCL-XL و MCL-1. IAP، مثبط موت الخلايا المبرمج.

## (4) Limitless Replicative Potential

- In normal cells, which lack expression of telomerase, the shortened telomeres generated by cell division eventually activate cell cycle checkpoints, leading to senescence and placing a limit on the number of divisions a cell may undergo.

في الخلايا الطبيعية، التي تفتقر إلى التعبير عن التيلوميراز، فإن التيلوميرات القصيرة الناتجة عن انقسام الخلية تُنشط في النهاية نقاط تفتيش دورة الخلية، مما يؤدي إلى الشيخوخة ويضع حدًا لعدد الانقسامات التي يمكن أن تخضع لها الخلية.

- In cells that have disabled checkpoints, DNA repair pathways are inappropriately activated by shortened telomeres, leading to massive chromosomal instability and mitotic crisis.

في الخلايا التي تم تعطيل نقاط التفتيش فيها، يتم تنشيط مسارات إصلاح الحمض النووي بشكل غير مناسب بواسطة التيلوميرات القصيرة، مما يؤدي إلى عدم استقرار كروموسومي هائل وأزمة انقسامية.

- Tumor cells reactivate telomerase, thus staving off mitotic catastrophe and achieving immortality.

تعيد الخلايا السرطانية تنشيط التيلوميراز، وبالتالي تتجنب الكارثة الانقسامية وتحقق الخلود.

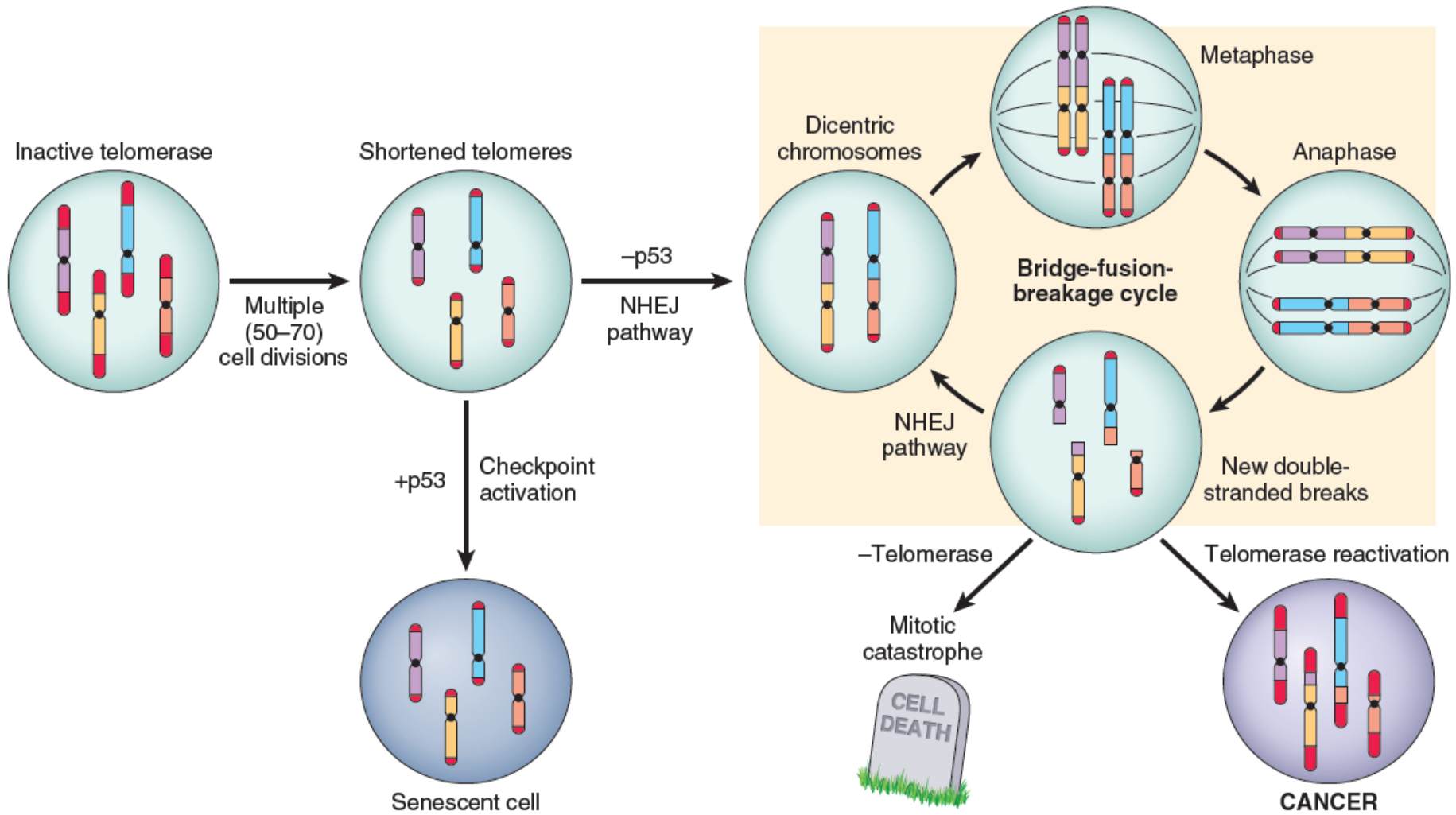


Fig. 6.26 Escape of cells from replicative senescence and mitotic catastrophe caused by telomere shortening.

# (5) Development of Sustained Angiogenesis

يُعد تكوين الأوعية الدموية في الأورام ضروريًا لنموها، ويتم التحكم فيه من خلال التوازن بين عوامل تكوين الأوعية الدموية وعوامل تثبيط تكوين الأوعية الدموية التي تنتجها خلايا الورم والخلايا السدىية.

- ➔ Vascularization of tumors is essential for their growth and is controlled by the balance between angiogenic and anti-angiogenic factors that are produced by tumor and stromal cells.
- ➔ Hypoxia triggers angiogenesis through the actions of Hypoxia-inducible factor 1 (HIF1 $\alpha$ ) which in turn activates vascular endothelial growth factor VEGF.

يحفز نقص الأكسجين تكوين الأوعية الدموية من خلال عمل عامل نقص الأكسجين القابل للتحفيز 1 (HIF1)، والذي بدوره ينشط عامل نمو بطانة الأوعية الدموية VEGF.

## (6) Ability to invasion and metastasis

تحدث القدرة على غزو الأنسجة، وهي سمة مميزة للخباثة، في أربع خطوات:

The ability to invade tissues, a hallmark of malignancy, occurs in four steps:

➔ loosening of cell-cell contacts,

ارتخاء الروابط بين الخلايا،

➔ degradation of ECM,

وتدهور المصفوفة خارج الخلية،

➔ attachment to novel ECM components,

الالتصاق بمكونات جديدة للمصفوفة خارج الخلية،

➔ and migration of tumor cells.

وهجرة الخلايا السرطانية.

# Invasion and Metastasis

يُعدّ الغزو والانتشار من السمات البيولوجية المميزة للأورام الخبيثة.

➤ *Invasion and metastasis are biologic hallmarks of malignant tumors.*

- They are the major cause of cancer-related morbidity and mortality.

وهي السبب الرئيسي للمراضة والوفيات المرتبطة بالسرطان.

➤ A clear understanding of *the origin of metastasis* is of major importance for the management of cancer patients and the development of effective therapies to prevent tumor spread.

يُعدّ الفهم الواضح لأصل الانتشار ذا أهمية بالغة لإدارة مرضى السرطان وتطوير علاجات فعالة لمنع انتشار الورم.

➤ The metastatic cascade: Two phases

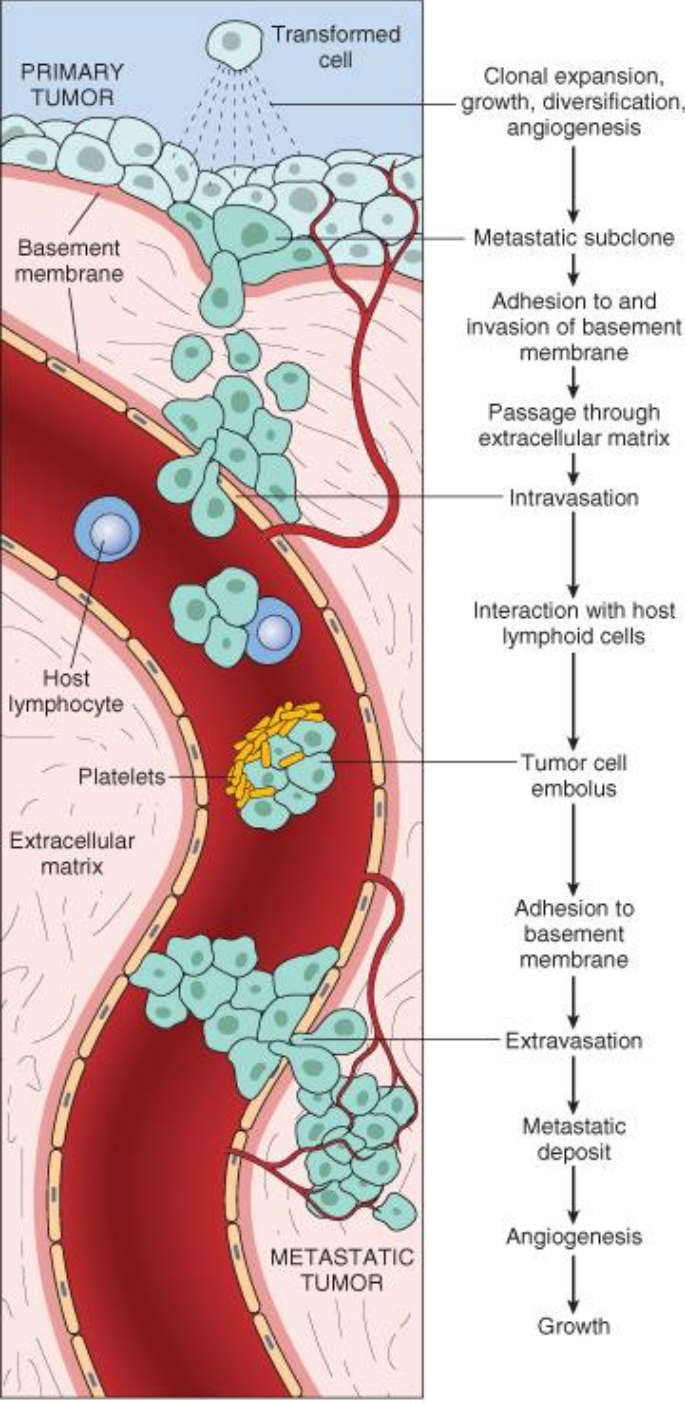
سلسلة الانتشار: مرحلتان

- Invasion of Extracellular Matrix.

غزو المصفوفة خارج الخلية.

- Vascular Dissemination and Homing of Tumor cells.

الانتشار الوعائي وتوطين الخلايا السرطانية.



# Invasion and Metastasis

## Steps of Invasion

1. loss of tumor cell-cell adhesion. فقدان الالتصاق بين خلايا الورم.
2. invasion of basement membrane and extracellular matrix غزو الغشاء القاعدي و المادة خارج الخلية
3. adherence to the matrix. الالتصاق بالمادة.
4. secretion of proteolytic enzymes. إفراز الإنزيمات المحللة للبروتين.
5. cell locomotion. حركة الخلية.
6. invasion of blood vessels and lymphatics. غزو الأوعية الدموية واللمفاوية.
7. circulating tumor cells. خلايا الورم المنتشرة.
8. formation of tumor clumps. تكوين كتل ورمية.
9. adhesion to endothelium. الالتصاق بالبطانة.
10. penetration of basement membrane. اختراق الغشاء القاعدي.

# Invasion of epithelial basement membranes by tumor cells

❑ Tumor cells detach from each other because of reduced adhesiveness.

تنفصل الخلايا السرطانية عن بعضها البعض بسبب انخفاض الالتصاق.

❑ Then secrete proteolytic enzymes (proteases), degrading the basement membrane.

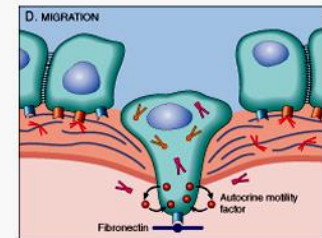
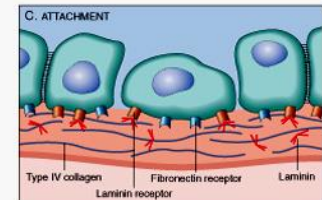
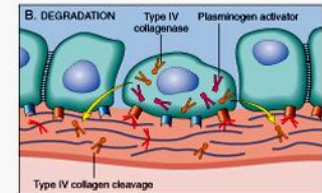
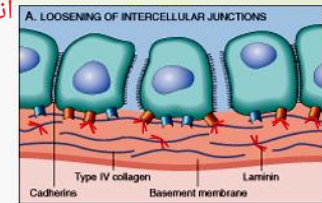
ثم تفرز إنزيمات محللة للبروتين (بروتيازات)، مما يؤدي إلى تحلل الغشاء القاعدي.

❑ Invasion of the ECM requires active enzymatic degradation of the ECM components.

يتطلب غزو المصفوفة خارج الخلية تحللًا إنزيميًا نشطًا لمكونات المصفوفة خارج الخلية.

❑ Tumor cell intravasation and migration follow.

يتبع ذلك دخول خلايا الورم إلى الأوعية الدموية وهجرتها.



# Vascular Dissemination and Homing of Tumor Cells

الانتشار الوعائي وتوطن الخلايا السرطانية

- ➔ Once in the circulation, tumor cells are particularly vulnerable to destruction by innate and adaptive immune defenses.

بمجرد دخولها الدورة الدموية، تصبح الخلايا السرطانية عرضة بشكل خاص للتدمير بواسطة الدفاعات المناعية الفطرية والتكيفية.

- ➔ Within the circulation, tumor cells tend to aggregate in clumps.

داخل الدورة الدموية، تميل الخلايا السرطانية إلى التجمع في كتل.

يتضمن توقف وتسلسل الصمات الورمية في مواقع بعيدة الالتصاق بالبطانة، يليه التقدم عبر الغشاء القاعدي.

- ➔ Arrest and extravasation of tumor emboli at distant sites involve adhesion to the endothelium, followed by progression through the basement membrane.

- Involved in these processes are adhesion molecules (integrins, laminin receptors) and proteolytic enzymes.

تشارك في هذه العمليات جزيئات الالتصاق (الإنترغرينات، ومستقبلات اللامينين) والإنزيمات المحللة للبروتين.

# Mechanism of Organ Tropism

نظرًا لأن الخطوة الأولى في التنسل هي الالتصاق بالبطانة الداخلية للأوعية الدموية، فقد تحتوي الخلايا السرطانية على جزيئات التصاق يتم التعبير عن روابطها بشكل تفضيلي على الخلايا البطانية للعضو المستهدف.

- Because the **first step in extravasation is adhesion to the endothelium**, tumor cells may have **adhesion molecules** whose **ligands are expressed preferentially** on the endothelial cells of the target organ.

- The **endothelial cells of the vascular beds of various tissues differ in their expression of ligands for adhesion molecules.**

تختلف الخلايا البطانية للأوعية الدموية في الأنسجة المختلفة في تعبيرها عن روابط جزيئات الالتصاق.

- **Chemokines** have a very important role in **determining the target tissues for metastasis.**

تلعب الكيموكينات دورًا مهمًا للغاية في تحديد الأنسجة المستهدفة للانتشار.

- In some cases, the target tissue may be a **non-permissive environment/unfavorable soil**, so to speak, for the growth of tumor seedlings. For example, although well-vascularized, **skeletal muscles** are **rarely the site of metastases.**

في بعض الحالات، قد يكون النسيج المستهدف بيئة غير مواتية/تربة غير مناسبة، إن صح التعبير، لنمو الخلايا السرطانية. على سبيل المثال، على الرغم من أن العضلات الهيكلية غنية بالأوعية الدموية، إلا أنها نادرًا ما تكون موقعًا للانبات.

# TREATMENT

- Surgery.
- Radiotherapy.
- Chemotherapy.
- Immunotherapy.
- Hormone-therapy.

الجراحة.  
العلاج الإشعاعي.  
العلاج الكيميائي.  
العلاج المناعي.  
العلاج الهرموني.

# What Are The Final Complications Of Malignancy (Causes Of Death)

- Pneumonia. الالتهاب الرئوي.
- Cachexia. الهزال.
- Renal failure. الفشل الكلوي.
- Bleeding. النزيف.
- Severe anemia, thrombocytopenia. فقر دم حاد، نقص الصفيحات.
- Infections. العدوى.
- Hypercoagulability. فرط التخثر.
- Pain is more of a devastating symptom than a complication...has to be controlled. الألم هو عرض مدمر أكثر من كونه مضاعفة... يجب السيطرة عليه.