

الورم الحميد يكون خصائصه نفس خصائص الخلية الأصلية (Healthy cell)، انقسامات مستمرة بس بطيئة

هون ما يكون
حوليه غشاء

الورم الخبيث : انقسامات الخلية مستمرة بشكل كبير مش متحكم فيها ، تغيرت خصائص الخلية، مشكلته انو ممكن ما يضل بنفس المكان يعني ينتشر، ممكن الخلايا السرطانية تتجمع ع بعضها ع شكل clamp تعمل invasion يعني تبلش تطلع من العضو الرئيسي و تخرج من خلال endothelial cell و من خلال basement membrane و تطلع لل blood circulation, بتالي بتعبر إلى الأجزاء الأخرى من الجسم هاي العملية بسميها (invasion) لما يبلش ينتقل إلى الأجزاء متعددة من الجسم بسميها (metastasis) ، هسا بس توصل other body organs ، هسا يختلف الانتشار حسب نوع السرطان أصلا

يعني capsulated
حوليه غشاء

Neoplasia Introduction

Monogenic :
single المشكلة في
variation
Polygenic : small
عبارة عن
variants طفرات صغيرة بأكثر
من محل

Introduction to neoplasia

السرطان هو السبب الرئيسي الثاني 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.

بعض أنواع السرطان، على سبيل المثال، الأورام اللمفاوية هودجكين والحادة سرطان الدم الليمفاوي قابل للشفاء، في حين أن البعض الآخر مثل سرطان الرئة والبنكرياس له 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.

يكن الأمل الوحيد للسيطرة على السرطان في تعلم المزيد حول سببه ومسبباته المرضية.

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

الغلاف: البيولوجيا الأساسية للأورام؛ طبيعة الحميدة و الأورام الخبيثة، الأساس الجزيئي للأورام التحول، وخصائصها السريرية.

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

Cancer a genetic disorder

السرطان هو اضطراب وراثي ناتج عن طفرات الحمض النووي التي يتم الحصول عليها تلقائياً أو بسبب البيئة إهانات.

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

تغير هذه التغيرات الجينية التعبير أو وظيفة المفتاح الجينات التي تنظم العمليات الخلوية الأساسية، مثل النمو والبقاء والشيخوخة.

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

البروتين هي المفروض مثبطة لنمو

tumor

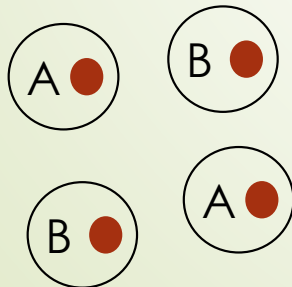
Tumor Clonality

هذه التغييرات الجينية وراثية، وتنتقل إلى الابنة الخلايا عند انقسام الخلايا. نتيجة لذلك، الخلايا التي تؤوي هذه تخضع التعديلات للاختيار الدارويني (بقاء الأصلح).

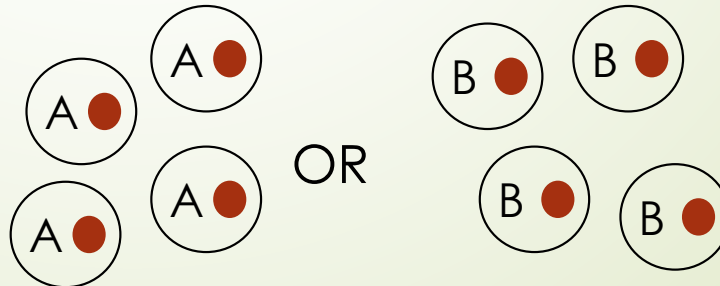
- ➔ These genetic alterations are *heritable*, being passed to daughter cells upon cell division. As a result, cells harboring these alterations are subject to Darwinian selection (survival of the fittest).

لأن المزايا الانتقائية تمنح لخلية واحدة يؤدي في نهاية المطاف إلى ظهور الورم، وجميع الأورام استنساخية (أي ذرية خلية واحدة، استنساخ).

- ➔ 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*).



NORMAL



CANCER

الخلايا السرطانية بتكسب طفرات بتعطيلها ميزات خارقة مقارنة بالخلايا الطبيعية التي حولينها (مثل: انقسام أسرع، عدم الموت الخلوي المبرمج، ومقاومة الإشارات المثبطة). الجسم بصير بيئة تنافسية، ومين اللي بيفوز وييعيش ويتكاثر؟ الخلايا اللي عندها الطفرات الأقوى والأشرس. هاد بالضبط مفهوم Survival of the fittest (بقاء الأصلح/الأقوى)

Hallmarks of Cancer

تراكم الطفرات تؤدي إلى الارتفاع إلى مجموعة من الخصائص التي تم استدعاؤها علامات السرطان.

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

خسارة الاستجابة ل نمو طبيعي الضوابط هي أساسي ل أصل جميع الأورام.

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

الاكتفاء الذاتي في إشارات النمو

Self-sufficiency in growth signals

التهرب من موت الخلايا المبرمج

Evading apoptosis

عدم الحساسية لإشارات مكافحة النمو

Insensitivity to anti-growth signals



تكوين الأوعية الدموية المستدام

Sustained angiogenesis

غزو الأنسجة والانتشار

Tissue invasion & metastasis

إمكانية تكاثر غير محدودة

Limitless replicative potential

Definitions

الأورام تعني "النمو الجديد"؛ ويشار إليها باسم الورم.

- **Neoplasia** means "new growth"; referred to as a tumor.
علم الأورام (الأورام = الورم، والشعاعات = دراسة).
- **Oncology** (oncos= tumor, & logos=study of).
التعريف: الأورام هي كتلة غير طبيعية من الأنسجة، ونمو الذي يتجاوز وغير منسق مع الأنسجة الطبيعية و يستمر بنفس الطريقة المفرطة بعد توقف المحفزات التي أثارت التغيير
- **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.
تتصرف الأورام كطفيليات وتتنافس مع الأنسجة الطبيعية و الخلايا لتلبية احتياجاتها الأيضية، لديها درجة معينة من الاستقلالية (ضبط النفس) وزيادة الحجم بشكل مطرد بغض النظر عن البيئة والحالة الغذائية للمضيف. تعتمد الأورام على المضيف لتغذيتهم وإمدادات الدم.
- **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.
هناك نوعان من الأورام: حميدة وخبيثة، استنادا إلى السلوك السريري المحتمل للأورام.
- **There are two types of tumors: *benign & malignant*,** based on a neoplasm's potential clinical behavior.

Benign tumors

مركزة في مكان معين

تنتج الأورام الحميدة كتلة موضعية:

1. بريء.

2. 3. محلي: لا تنتشر إلى مواقع أخرى،

يمكن إزالته جراحيا بالكامل،

4. ينجو المرضى بشكل عام.

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.

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

- 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.

يشار إليها مجتمعة باسم السرطانات، المستمدة من كلمة لاتينية تعني السلطعون، يلتزمون بأي جزء يمكن الاستيلاء عليه، إنه (من الصعب علاجه).

Malignant tumors

➔ 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

1. Invade (infiltrate) & destroy adjacent structures, غزو (التسلل) وتدمير الهياكل المجاورة،
2. Metastasize i.e spread to distant sites to cause death. الانبثاث أي الانتشار إلى مواقع بعيدة للتسبب في الموت.

*Not all cancers follow such a deadly course.

*لا تتبع جميع أنواع السرطان مثل هذا المسار المميت.

Basic Components of Tumors

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

(الخاليا السرطانية أو الخاليا متنية، والتي تحديد سلوكهم البيولوجي.

(1) the neoplastic cells or the *parenchymal cells*, which determine their *biological behavior*. يعني بناء ع نوعها بعرف إذا الورم حميد او خبيث

(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.

انسجة داعمة، مشتقة من المضيف، غير ورمية، يتكون من النسيج الضام و BV، يحمل الدم العرض وتوفير الدعم لنمو الخاليا متنية والتي تعتبر حاسمة لنمو الورم.

Nomenclature of benign Tumors

بشكل عام، يتم تعيين BT عن طريق إرفاق لاحقة -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

fibrous tissue → fibroma;

cartilage → chondroma, etc.

يمكن أن تكون تسمية T الظهارية الحميدة أكثر تعقيداً:

The nomenclature of benign epithelial T can be more complex:

الورم الحليمي هو BT من الظهارة، ينمو على أي سطح، (على سبيل المثال، الورم الحليمي الحرشفي للجلد = الثآليل).

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

الأورام الغدية هي أورام ظهارية حميدة (1) تنتج أنماط الغدة والأورام (2) المستمدة من الغدد

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

الأورام الغدية الكيسية هي أورام غدية كيسية مجوفة، والتي عادة ما تكون ينشأ في المبيض.

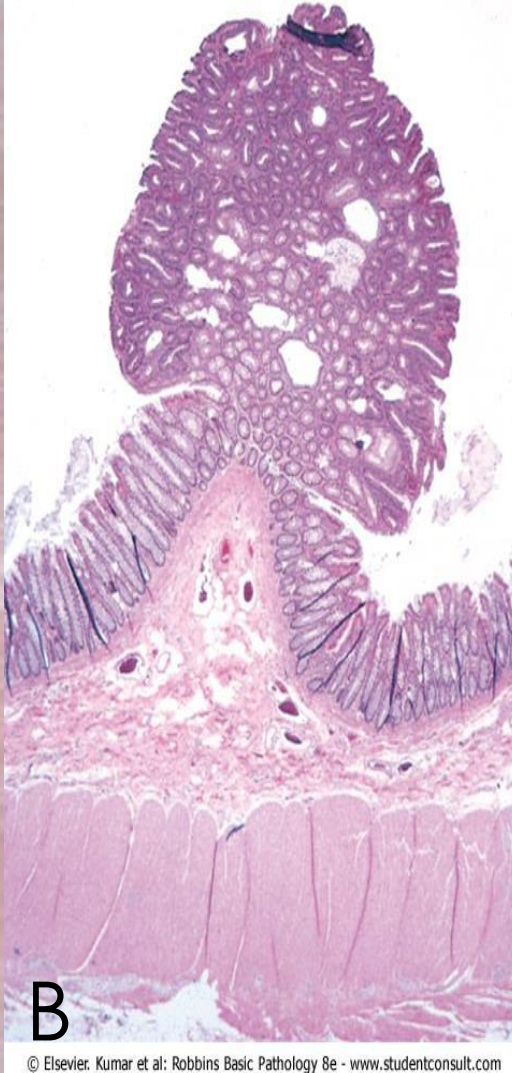
➔ **Cystadenomas** are hollow cystic adenomas, that typically arise in *the ovary*.

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

الأورام الحميدة هي كتل إسقاط بشكل كبير فوق الأسطح المخاطية، تشكيل بنية مرئية بشكل صارخ. يمكن أن تكون الأورام الحميدة حميدة أو خبيث.



A



B

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



C

أ. الورم الحلبي
ب. ورم القولون: الورم الغدي (الورم الحميد) يبرز في القولون

ج. أورام الغدد الكيسية في المبيض.

A. Papilloma

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

C. Cystadenomas of the ovary.

Nomenclature of Malignant Tumors

يتبع بشكل أساسي الأورام الحميدة، مع إضافة اللاحقة:

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

العظام، الغضاريف، العضلات، والدهون

–**Sarcoma**, to mesenchymal cells, or

- ساركوما، إلى الخلايا الوسيطة، أو

–**Carcinoma** to epithelial cells, with exceptions

مثل الجلد، بطانة المعدة، والغدد

- سرطان للخلايا الظهارية، مع استثناءات

الأورام الحميدة هي سرطانات تنشأ في الأنسجة الوسيطة أو مشتقاتها ويتم تعيينها من خلال تكوين الأنسجة (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).**

على سبيل المثال: سرطان أصل الأنسجة الليفية هو ساركوما ليفية و الخلايا الغضروفية هي ساركوما غضروفية، وما إلى ذلك.

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

Carcinomas

الأورام السرطانية هي أورام النقيلية من أصل الخلايا الظهارية.

- Carcinomas are metastatic tumors of epithelial cell origin.
- Carcinomas may be classified further into: يمكن تصنيف الأورام السرطانية إلى:
سرطان الخلايا الحرشفية (SCC): السرطان الذي تشبه الخلايا السرطانية الظهارية 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. سرطان غدي: السرطان الذي تكون فيه الخلايا الظهارية تتشكل أو تنمو في أنماط غدية. في بعض الأحيان، يمكن تحديد الأنتسجة أو العضو الأصلي، كما هو الحال في تسمية سرطان الأقتنية الصفراوية، مما يعني أصل من القنوات الصفراوية؛ أو سرطان الخلايا الكلوية؛
- 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;
- Sometimes the T grows in an undifferentiated pattern & must be called poorly differentiated carcinoma. في بعض الأحيان ينمو T في نمط غير متمايز & يجب أن يطلق عليه سرطان ضعيف التمايز.

Mixed tumors

أحادي النسيلة في الأصل.

- All tumors are monoclonal in origin.

ومع ذلك، في بعض الحالات، قد تخضع الخلية الجذعية التمايز المتباين، مما يخلق أورام مختلطة.

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

أفضل مثالين هما:

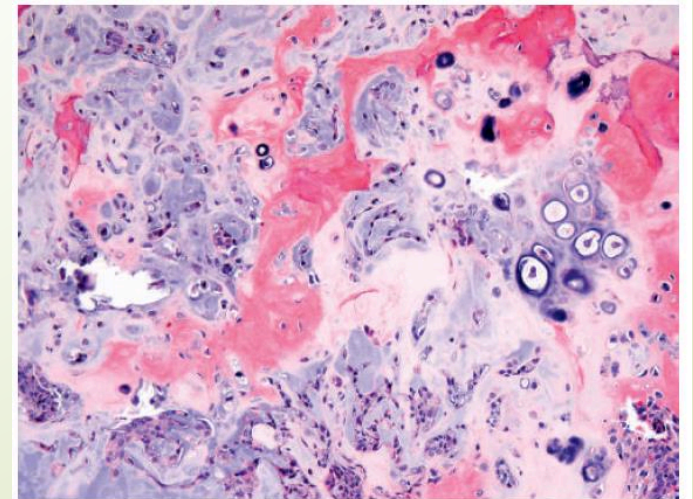
- The best two examples are:

ورم مختلط في الغدة اللعابية (الاسم الأفضل هو الورم الحميد متعدد الأشكال للغدة اللعابية). هذه T تحتوي على مكونات ظهارية واضحة، مع جزر غضروف أو عظم.

- 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 لثدي الأنثى هو T مختلط شائع آخر، يحتوي على عناصر القناة المتكاثرة (الورم الحميد) والليفية انسجة (ورم ليفي).



Special nomenclature

الورم الأرومي: الأورام التي تنشأ في الأنسجة غير الناضجة أو الأنسجة العصبية، معظمها خبيثة [?]

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

e.g. retinoblastoma

على سبيل المثال الورم الأرومي الشبكي

➔ Some tumors attaching the suffix-oma. But malignant

i.e. seminoma, lymphoma, melanoma, mesothelioma

بعض الأورام تعلق على لاحقة أوما. لكن خبيث [?]

أي الورم المنوي، سرطان الغدد الليمفاوية، سرطان الجلد، ورم النقارة المتوسطة

Table 6.1 Nomenclature of Tumors

Tissue of Origin	Benign	Malignant
One Parenchymal Cell Type		
Connective tissue and derivatives	Fibroma Lipoma Chondroma Osteoma	Fibrosarcoma Liposarcoma Chondrosarcoma Osteogenic sarcoma
Endothelium and related cell types		
Blood vessels	Hemangioma	Angiosarcoma
Lymph vessels	Lymphangioma	Lymphangiosarcoma
Mesothelium		Mesothelioma
Brain coverings	Meningioma	Invasive meningioma
Blood cells and related cell types		
Hematopoietic cells		Leukemias
Lymphoid tissue		Lymphomas
Muscle		
Smooth	Leiomyoma	Leiomyosarcoma
Striated	Rhabdomyoma	Rhabdomyosarcoma
Skin		
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
Epithelial lining of glands or ducts	Adenoma Papilloma Cystadenoma	Adenocarcinoma Papillary carcinomas Cystadenocarcinoma
Lung	Bronchial adenoma	Bronchogenic carcinoma
Kidney	Renal tubular adenoma	Renal cell carcinoma
Liver	Liver cell adenoma	Hepatocellular carcinoma
Bladder	Urothelial papilloma	Urothelial carcinoma
Placenta	Hydatidiform mole	Choriocarcinoma
Testicle		Seminoma Embryonal carcinoma
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		
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 حميدة والأورام الخبيثة- علم وبائيات السرطان



CHARACTERISTICS OF BENIGN AND MALIGNANT NEOPLASMS

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

1- التمايز والتشكل،

2- الغزو المحلي،

3- ورم خبيث

(1) Differentiation & Anaplasia

التمايز يعني درجة تشابه الورم الخلايا متنية (الأورام)، إلى خلاياها الطبيعية الأصلية، من الناحية المورفولوجية والوظيفية. (درجة الورم)

- Differentiation means the degree of SIMILARITY of tumor parenchymal (neoplastic) cells, to their normal cells of origin, morphologically & functionally. (*Tumor grade*)

الحميدة: تتكون من خلايا متميزة جيدا تشبه عن كثب نظرائهم العاديين T

- **Benign T:** composed of well-differentiated cells that closely resemble their normal counterparts.

في BT، تكون الفتيلات منخفضة للغاية في العدد وهي ذات شكل طبيعي.

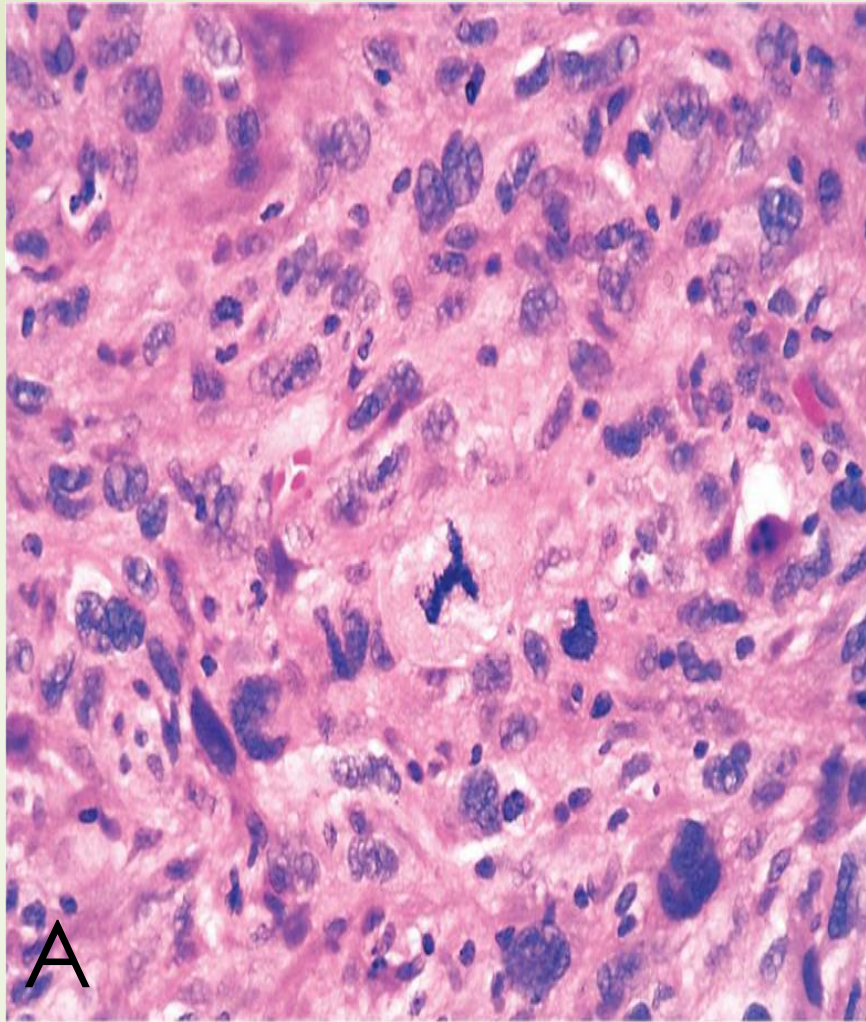
- In BT, mitoses are extremely low in number & are of normal shape.

الخبثية: تتميز بمجموعة واسعة من الخلايا متنية التمايز من، متباين بشكل T ضعيف أو غير T جيد بشكل مدهش من خلال متوسط (بشكل معتدل)، إلى متمايز تماما

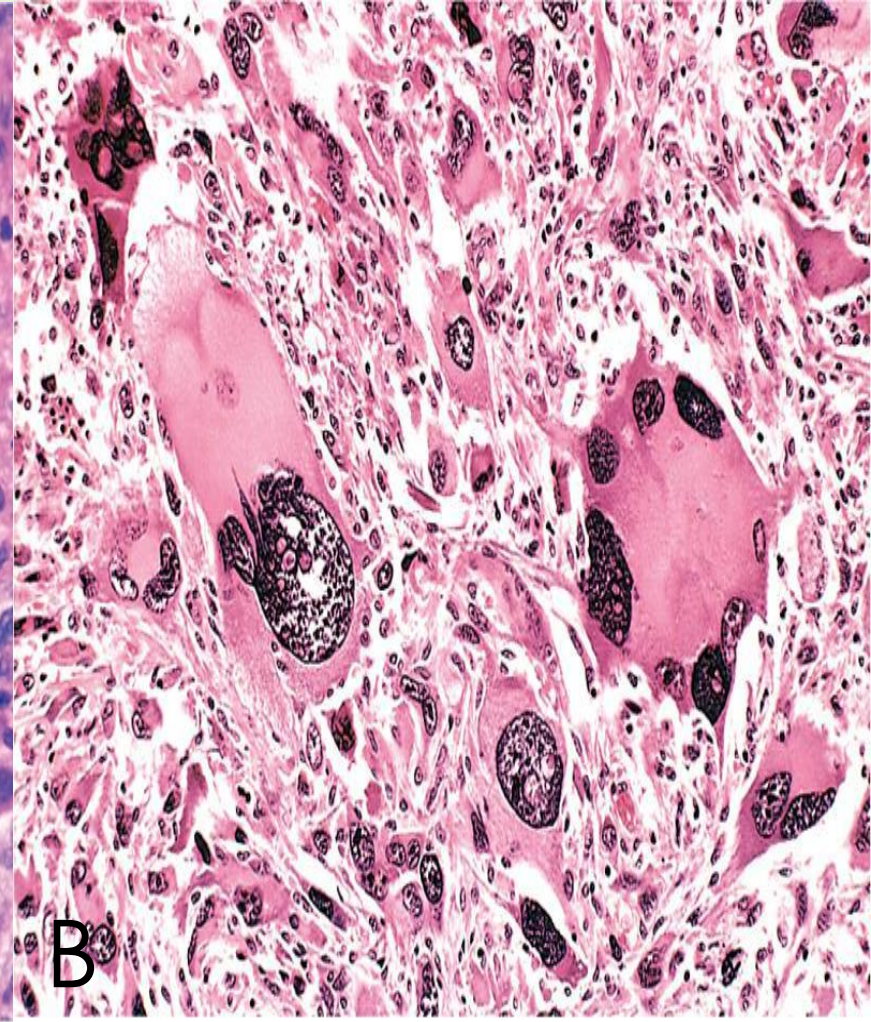
- **Malignant T:** characterized by a wide range of parenchymal cell differentiation from, surprisingly well differentiated through an intermediate (moderately), to poorly or completely undifferentiated T.

- The undifferentiated cells of MT are called **anaplastic**.

تسمى الخلايا غير المتميزة من MT باللانسيج.



© 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

تظهر الخلايا تعدد الأشكال، أي الاختلافات في الحجم والشكل الخلوي والنووي. ال تحتوي الخلية البارزة في الحقل المركزي على مغزل ثلاثي الأقطاب غير طبيعي.

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.

Anaplastic T من العضلات الهيكلية (rhabdomyosarcoma).

لاحظ العلامة الخلوية و تعدد الأشكال النووية، والنوى الغريبة وفرطة اللون، والخلايا العملاقة للورم.


Differentiation and cell function

كلما كان تمايز الخلية أفضل، كلما كان أكثر اكتمالا إنه يحتفظ بالقدرات الوظيفية الموجودة في وضعها الطبيعي نظرائهم.

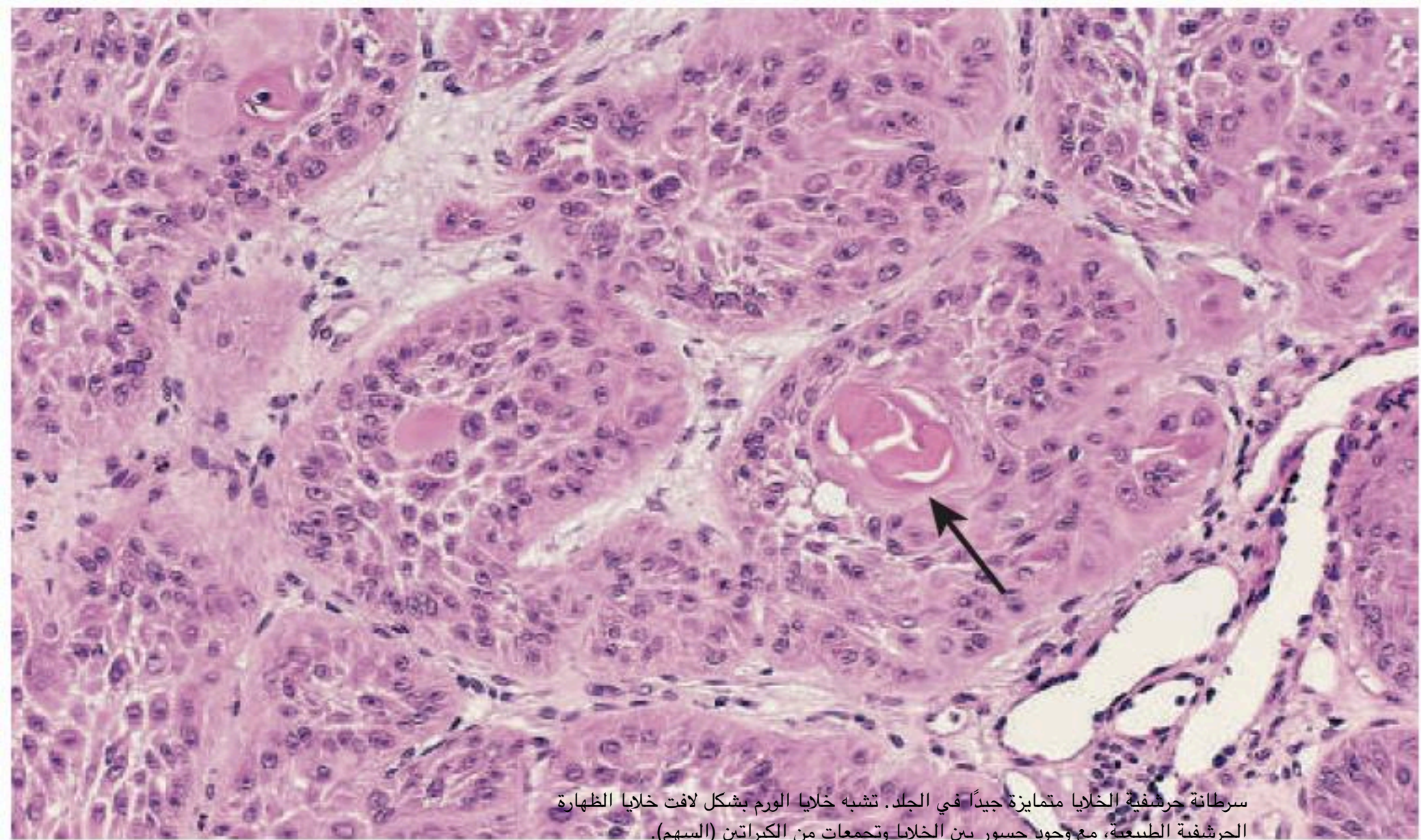
- The better the differentiation of the cell, the more completely it retains the functional capabilities found in its normal counterparts.

كلما كان الورم ينمو بشكل أسرع وأكثر تنسجا، كلما قل احتمال أن يكون لديه نشاط وظيفي متخصص.

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

وحتى سرطان الغدد الصماء المتمايز جيدا غالبا ما تنتج الغدد الهرمونات المميزة ل الأصل، ينتج سرطان الخلايا الحشوية BT  المتمايز جيدا الكيراتين وسرطان الكبد المتمايز جيدا ينتج الصفراء.

- 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.



سرطانة حرشفية الخلايا متميزة جيداً في الجلد. تشبه خلايا الورم بشكل لافت خلايا الظهارة
الحرشفية الطبيعية، مع وجود جسور بين الخلايا وتجمعات من الكيراتين (السهم).

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

معظم BT تنمو ببطء، ومعظم MT تنمو بشكل أسرع بكثير، ينتشر في نهاية المطاف محليا وإلى مواقع بعيدة، مما يسبب الوفاة، ومع ذلك، هناك استثناءات، وبعض BT ينمو بسرعة أكبر من بعض MT.

- **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.

القاعدة، يزداد حجم معظم BT ببطء خلال فترة الأشهر إلى سنوات، ولكن هناك اختلاف في معدل النمو من BT واحد إلى آخر.

- **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.

يرتبط معدل نمو MT بمستوى تمايزهم، أ يميل T سريع النمو إلى التمايز بشكل سيئ، مع بعض استثناءات.

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

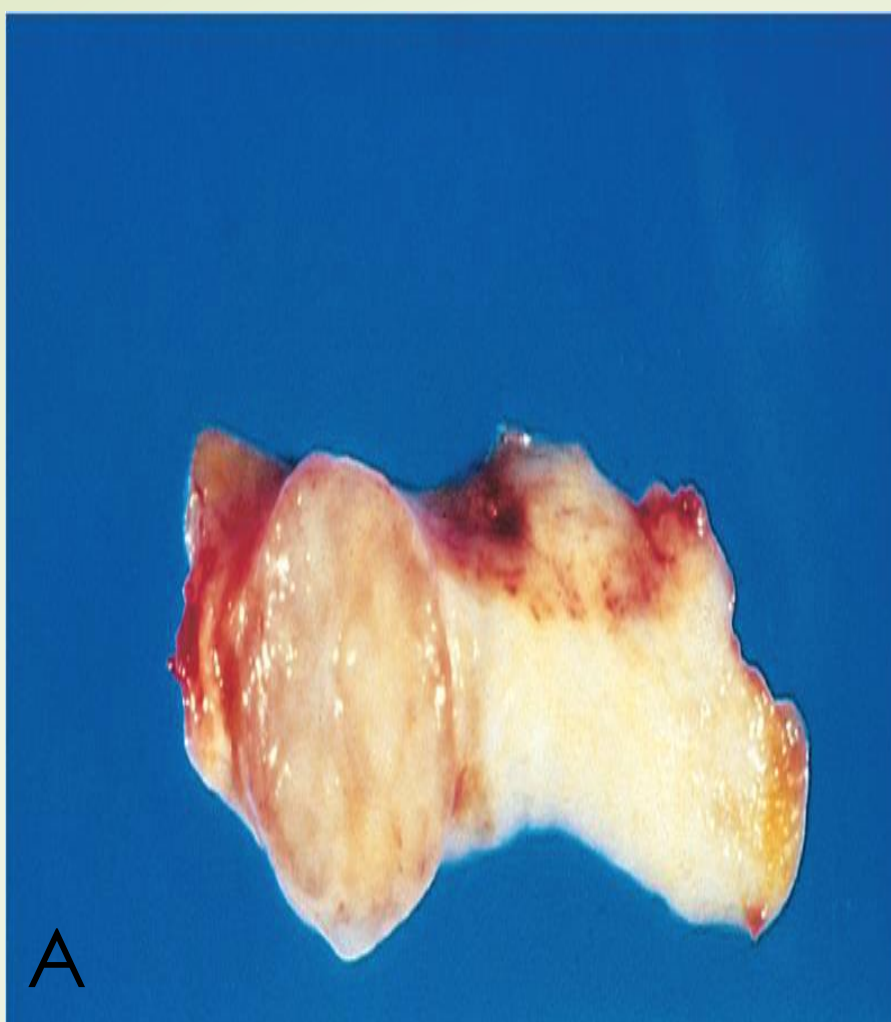
تتضخم معظم أنواع السرطان تدريجيا بمرور الوقت، وبعضها ببطء، آخرون بسرعة، لكن فكرة حدوثها فجأة ليست كذلك صحيح.

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

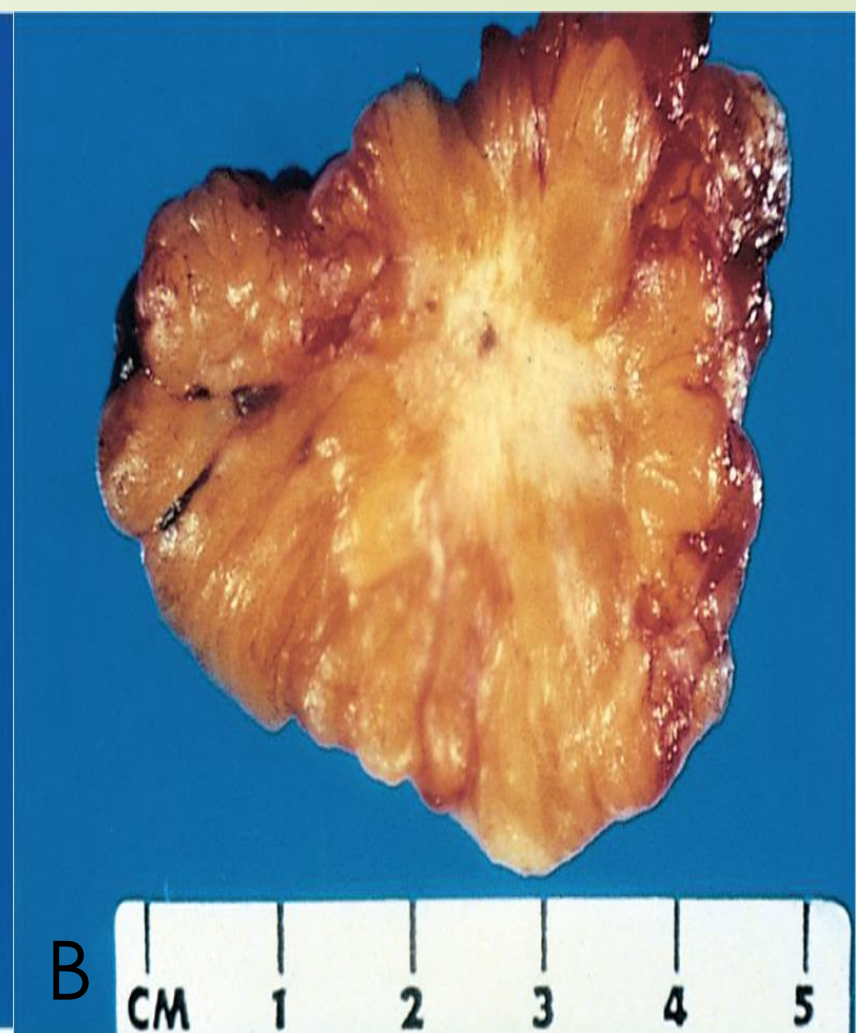
(3) Local Invasion

الورم الحميد: لا يزال موضعيا في أصله

- Benign tumor: remains localized at its origin.
ليس لديها القدرة على التسلل أو الغزو أو ينتقل إلى مواقع بعيدة [?]
- It does not have the capacity to infiltrate, invade, or metastasize to distant sites.
التغليف هو تكوين ليفي مغلق الكبسولة التي تفصل معظم BT عن المضيف المحيط نسيج.
- Encapsulation is the formation of an enclosing fibrous capsule that separates most BT from the surrounding host tissue.
الأورام الخبيثة: تنمو عن طريق التسلل التدريجي، تدمير الغزو، واختراق المحيط نسيج.
- Malignant tumors: grow by progressive infiltration, invasion destruction, and penetration of the surrounding tissue.
يقوم علماء الأمراض الجراحيون بفحص هومش استئصال الأورام للتأكد من خلوها من السرطان الخلايا (هومش واضحة)
- Surgical pathologists carefully examine the margins of resected tumors to ensure that they are devoid of cancer cells (clear margins).



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



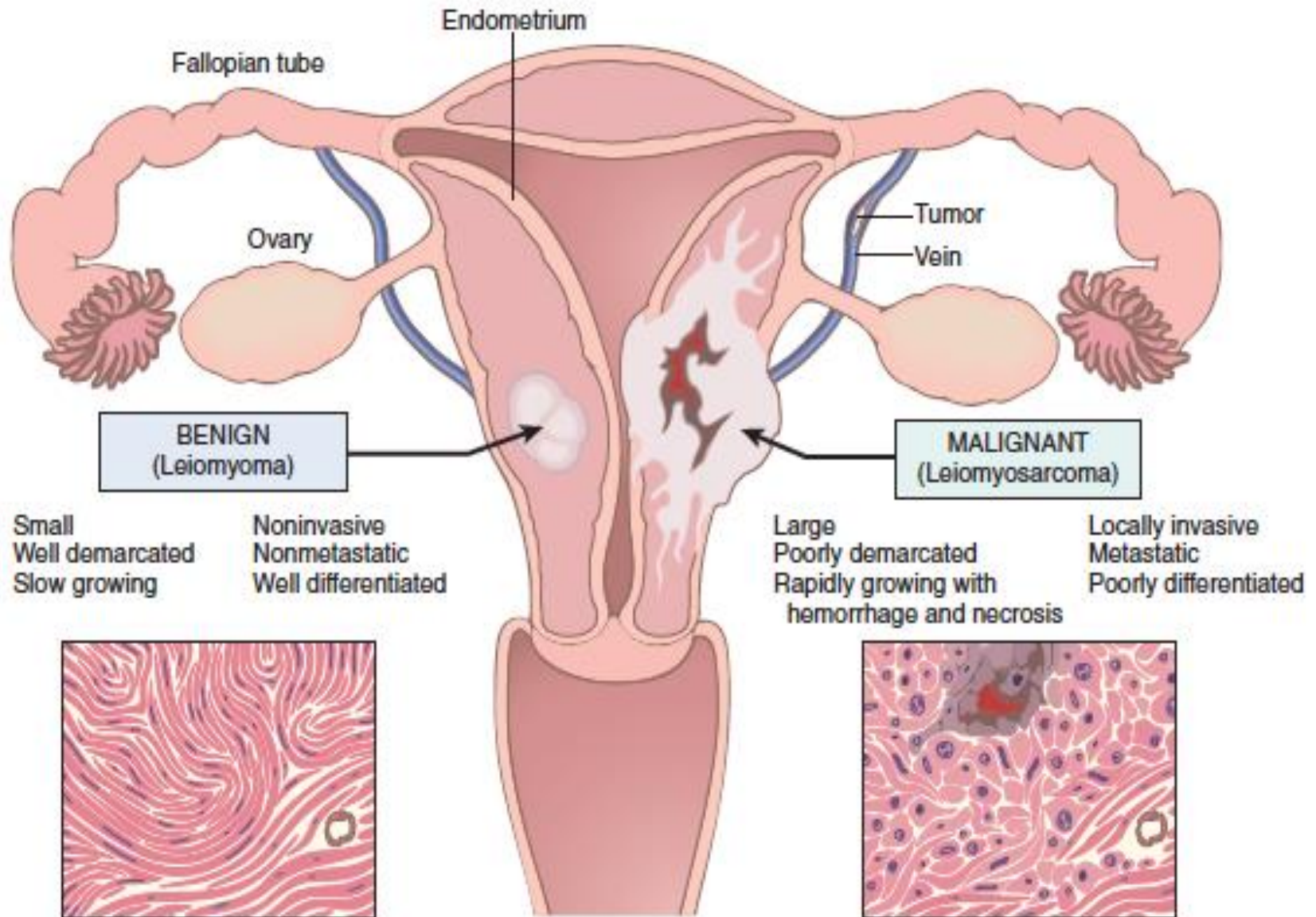
© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

أ. الورم الليفي الغدي للثدي: ورم صغير مغلف بلون تان على اليسار هو تم تحديدها بشكل حاد عن أنسجة الثدي الطبيعية الأكثر بيضاء على اليمين.
ب. الورم غير مغلف، ويتسلل إلى مادة الثدي المحيطة،

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,

Tumors of The Myometrium



(4) Metastasis

الانبثاث يعني تطور الغرسات الثانوية (الانبثاث) منقطع مع الورم الأولي، ربما في الأنسجة البعيدة. (ورم التدرج)

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

ومع ذلك، فإن السرطانات لديها قدرات مختلفة على الانبثاث:

في أحد النقيضين سرطان الخلايا القاعدية في الجلد ومعظم الأورام الأولية من الجهاز العصبي المركزي الغازية للغاية في مواقعها الأساسية الأصلية ولكن نادرا ما ينتشر!

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 الطرف الآخر توجد الأورام اللحمية العظمية التي عادة ما يكون انتشار إلى الرئتين في وقت الاكتشاف الأولي. تقريبا 30% من المرضى الذين تم تشخيصهم حديثا ب T الصلب.

➤ 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.

(باستثناء سرطان الجلد الحشفي والخلايا القاعدية) موجودة سريريا الانبثاث الواضح.

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

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

Metastasis

القاعدة: كلما كان أكثر تنسجا وأكبر T الأساسي، زاد احتمال حدوثه الانبثاث

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

ينتشر T النقيلي عن طريق أحد المسارات الثلاثة:

Metastatic T disseminate by one of three pathways:

(1) Seeding within body cavities

(1) البذر داخل تجاويف الجسم

على سبيل المثال المبيض والمعدة والقولون في التجويف البريتوني

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

(2) Lymphatic spread

(2) الانتشار اللمفاوي

أكثر شيوعا من السرطانات

more typical of carcinomas

(3) Hematogenous spread

(3) الانتشار الدموي

تفضله الأورام اللحمية ولكن السرطانات تستخدمها أيضا.

favored by sarcomas but carcinomas use it as well.

Epidemiology of Cancer

يمكن أن يساهم علم 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.

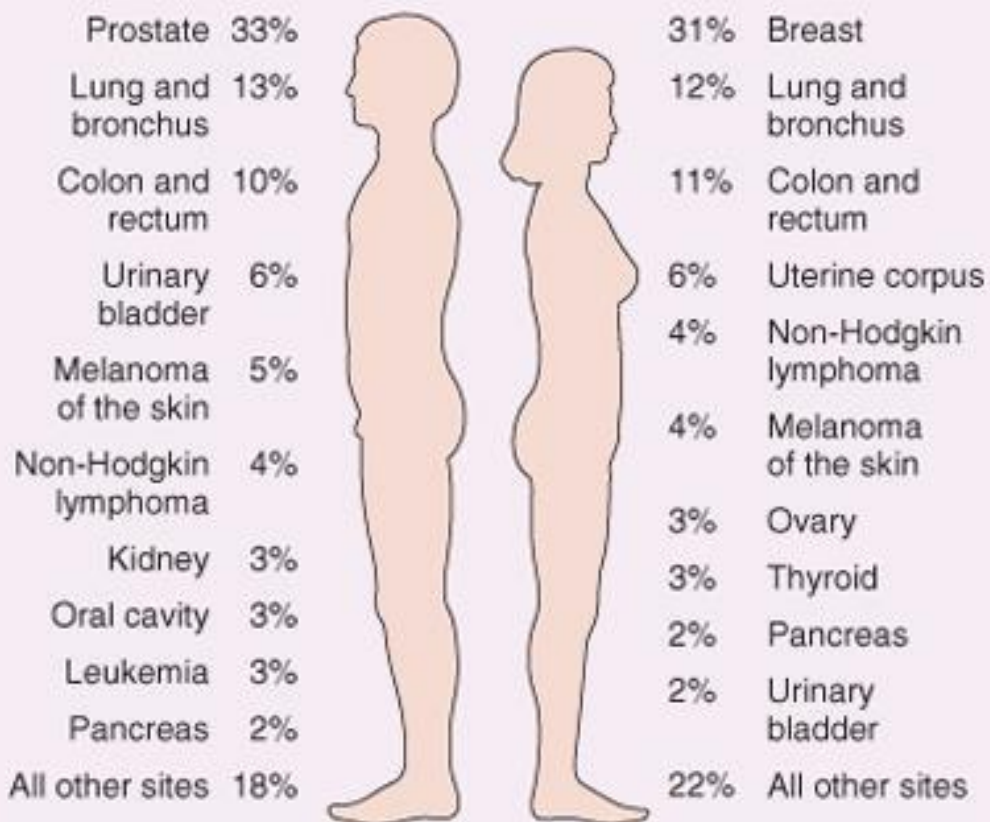
يرتبط تدخين السجائر بسرطان الرئة.

- Cigarette smoking is associated with lung cancer.
- 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.

حدوث سرطان القولون والأنماط الغذائية في الغرب أدى العالم وأفريقيا إلى الاعتراف بأن الدهون والألياف الغذائية قد يكون المحتوى مهما في التسبب في سرطان القولون.

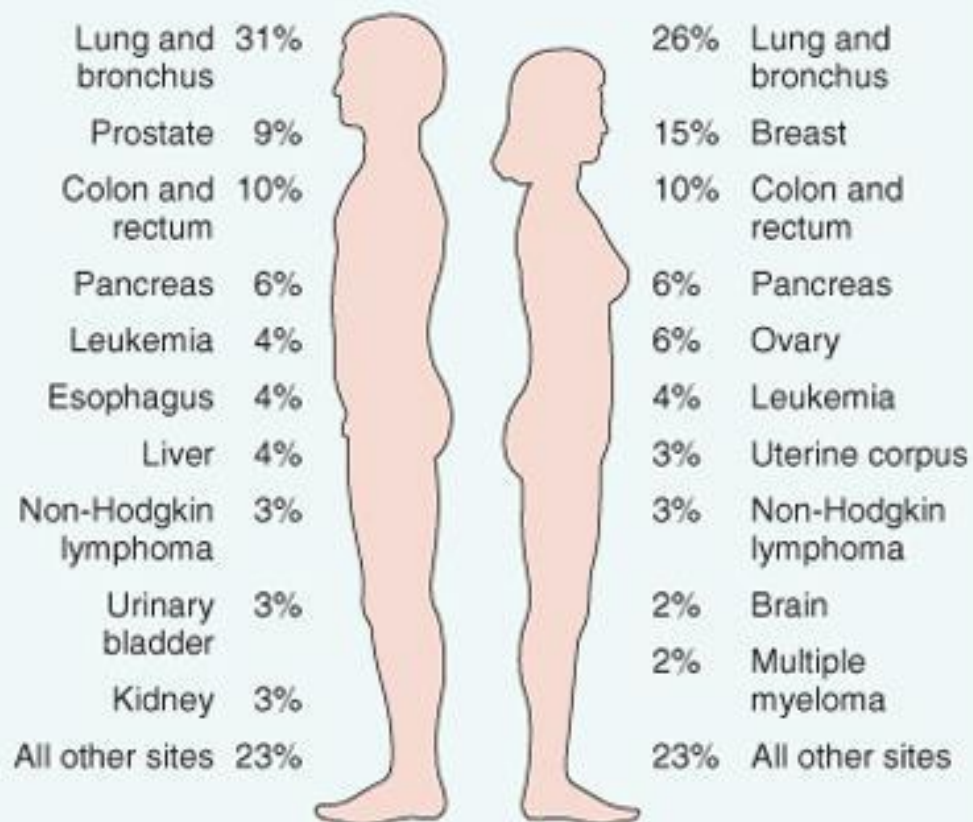
Cancer Incidence

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

الأورام الشائعة \ محركها الأساسي بيئي وليس وراثي جيني.

سرطان الكبد \ شائع جداً في إفريقيا وناذر في أمريكا.

سرطان المعدة \ شائع جداً في اليابان (7 أضعاف أمريكا).

سرطان عنق الرحم \ مرتبط بيئياً وسلوكياً بالإصابة بفيروس HPV العوامل البيئية هي المحدد السائد لمعظم السرطانات المتفرقة الشائعة مقارنة بالعوامل الوراثية

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

الدليل على النحو التالي

- The evidence is as follows:
سرطان الكبد نادر نسبياً في الولايات المتحدة الأمريكية ولكنه الأكثر السرطان المميت 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.

على العكس من ذلك، فإن معدل الوفيات بسبب سرطان المعدة لدى الرجال والنساء هو أعلى 7 مرات في اليابان منه في الولايات المتحدة الأمريكية.

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

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

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

المواد المسرطنة البيئية كثيرة، بما في ذلك أشعة الشمس والسجائر التدخين، واستهلاك الكحول المزمن.

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

يرتبط سرطان عنق الرحم بالعمر عند الجماع الجنسي الأول و عدد الشركاء الجنسيين (يشير إلى دور الفيروس السرطاني، فيروس الورم الحليمي البشري)

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

Age

بشكل عام، يزداد تواتر الإصابة بالسرطان مع تقدم العمر.

تحدث معظم وفيات السرطان بين سن 55 و75 عاما؛ يمكن تفسير ارتفاع معدل الإصابة مع تقدم العمر من خلال:

- 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:

تراكم الطفرات الجسدية،

(1) Accumulation of somatic mutations,

(2) انخفاض الكفاءة المناعية التي تصاحب الشيخوخة

(2) Decline in immune competence that accompanies aging.

يسبب السرطان حوالي 10% من جميع الوفيات بين الأطفال الأصغر سنا أكثر من 15 عاما، وأبرزها سرطان الدم، أورام المركزية الجهاز العصبي والأورام اللمفاوية والليمفوما العظمية.

- 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.

Heredity

معظم أنواع السرطان متقطعة، ولكن بعضها عائلي. الاستعداد للوراثة قد تكون السرطانات:

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

جسمي مهيمن → طفرة في الجينات المثبطة للسرطان (على سبيل المثال. BRCA 1، p53، RB، و2)

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

متنحية جسمية → عيوب وراثية في إصلاح الحمض النووي

- Autosomal recessive → inherited defects in DNA repair

تميل السرطانات العائلية إلى أن تكون ثنائية وتنشأ في وقت مبكر من الحياة من السرطانات المتقطعة نظرائهم.

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

ليس أكثر من 5% إلى 10% من جميع أنواع السرطانات البشرية عائلية

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

Neoplasia

Etiology of Cancer

Carcinogenesis: the molecular basis of cancer

مسببات السرطان

التسرطن: الأساس الجزيئي للسرطان

Etiology of Cancer: Carcinogenic Agents

المواد المسرطنة الإشعاعية

■ Radiation Carcinogens

- 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.

المواد الكيميائية المسرطنة

■ Chemical Carcinogens

- 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 إلكتروفيل عالية التفاعل تلف الحمض النووي بشكل مباشر، مما يؤدي إلى الطفرات والسرطان في نهاية المطاف. على سبيل المثال، عوامل الأكلية المستخدمة في العلاج الكيميائي.

Viral and Microbial Oncogenesis

Oncogenic Viruses

الفيروسات السرطانية للحمض النووي الريبي:

(I) RNA Oncogenic Viruses:

فيروس سرطان الدم بالخلايا التائية البشرية من النوع 1 (HTLV-1) → سرطان الدم بالخلايا التائية سرطان الغدة الليمفاوية،

- ➔ Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) → T-cell leukemia/lymphoma,

الفيروسات السرطانية للحمض النووي (II):

(II) DNA Oncogenic Viruses:

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

- ➔ Human Papillomavirus (HPV) → cervical cancer.

فيروس إبشتاين بار EBV → سرطان الغدة الليمفاوية بوركيت، سرطان الغدة الليمفاوية هودجكين

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

فيروس التهاب الكبد B HBV → سرطان الكبد (HCV الحمض النووي الريبي يسبب الفيروس سرطان الكبد أيضا).

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

Bacterial Infection

عدوى بكتيرية

عدوى الملوية البوابية → سرطان المعدة الغدي.

- H. pylori infection → gastric adenocarcinoma

الميكروب المسبب	نوع المادة الوراثية / التصنيف	السرطان المرتبط به (Target Cancer)
HTLV-1	RNA Virus	T-cell leukemia / lymphoma
HPV	DNA Virus	Cervical cancer
EBV	DNA Virus	Burkitt & Hodgkin's lymphoma
HBV (and HCV)	DNA (HCV is RNA)	Hepatocellular carcinoma (HCC)
H. pylori	Bacteria (بكتيريا)	Gastric adenocarcinoma

Table 6.3 Chronic Inflammatory States and Cancer

Pathologic Condition	Associated Neoplasm(s)	Etiologic Agent
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 التغييرات إلى أكثر من جين واحد.

- There has to be a change to DNA, alterations occur to more than one gene.

يجب أن يتسبب التغيير في نمو الخلايا و سلوك

- The change must cause an alteration in cell growth and behavior.

يجب أن يكون التغيير غير قاتل وأن ينتقل إلى الابنة الخلايا.

- The change must be non-lethal and be passed onto daughter cells.

تحدث التغييرات الجينية في 4 فئات من الجينات التنظيمية العادية

Genetic alterations occur in 4 Classes of Normal Regulatory Genes

1. Growth-promoting proto-oncogene 1. الجين الورمي الأولي المروج للنمو
2. Growth-inhibiting tumor suppressor genes 2. الجينات المثبطة للورم المثبطة للنمو
3. Apoptosis-regulating genes 3. الجينات المنظمة لموت الخلايا المبرمج
4. DNA repair genes 4. جينات إصلاح الحمض النووي

ما حكمت عنهم أشي

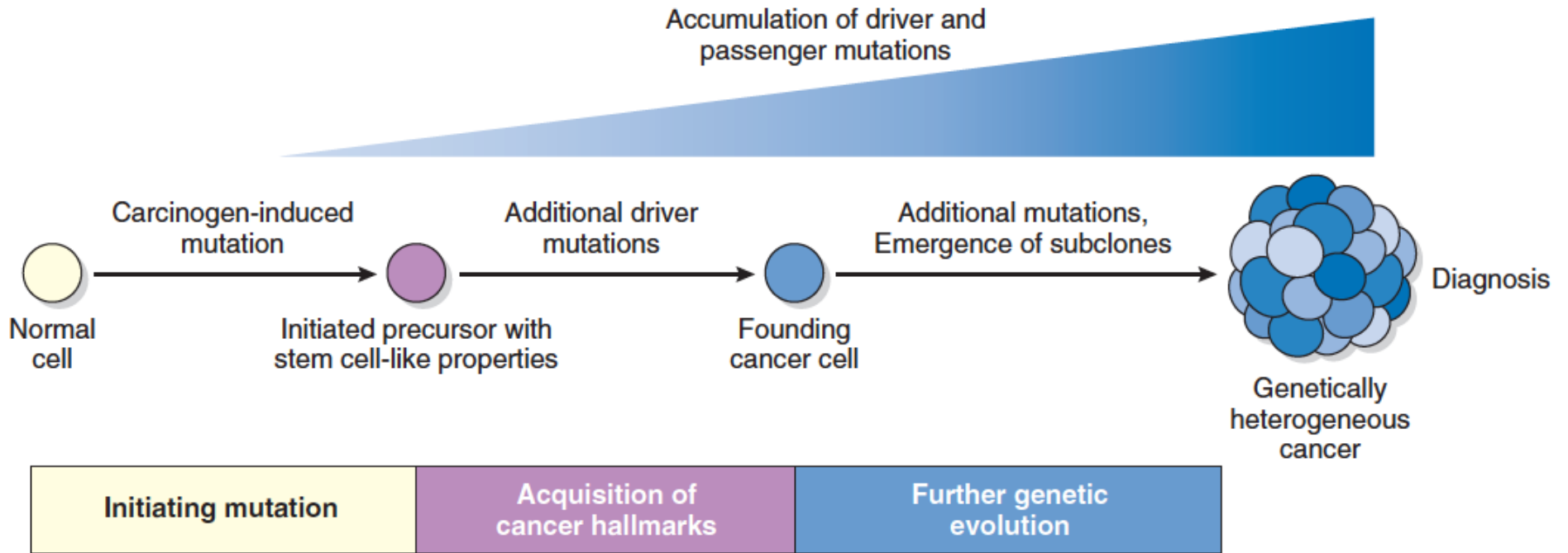
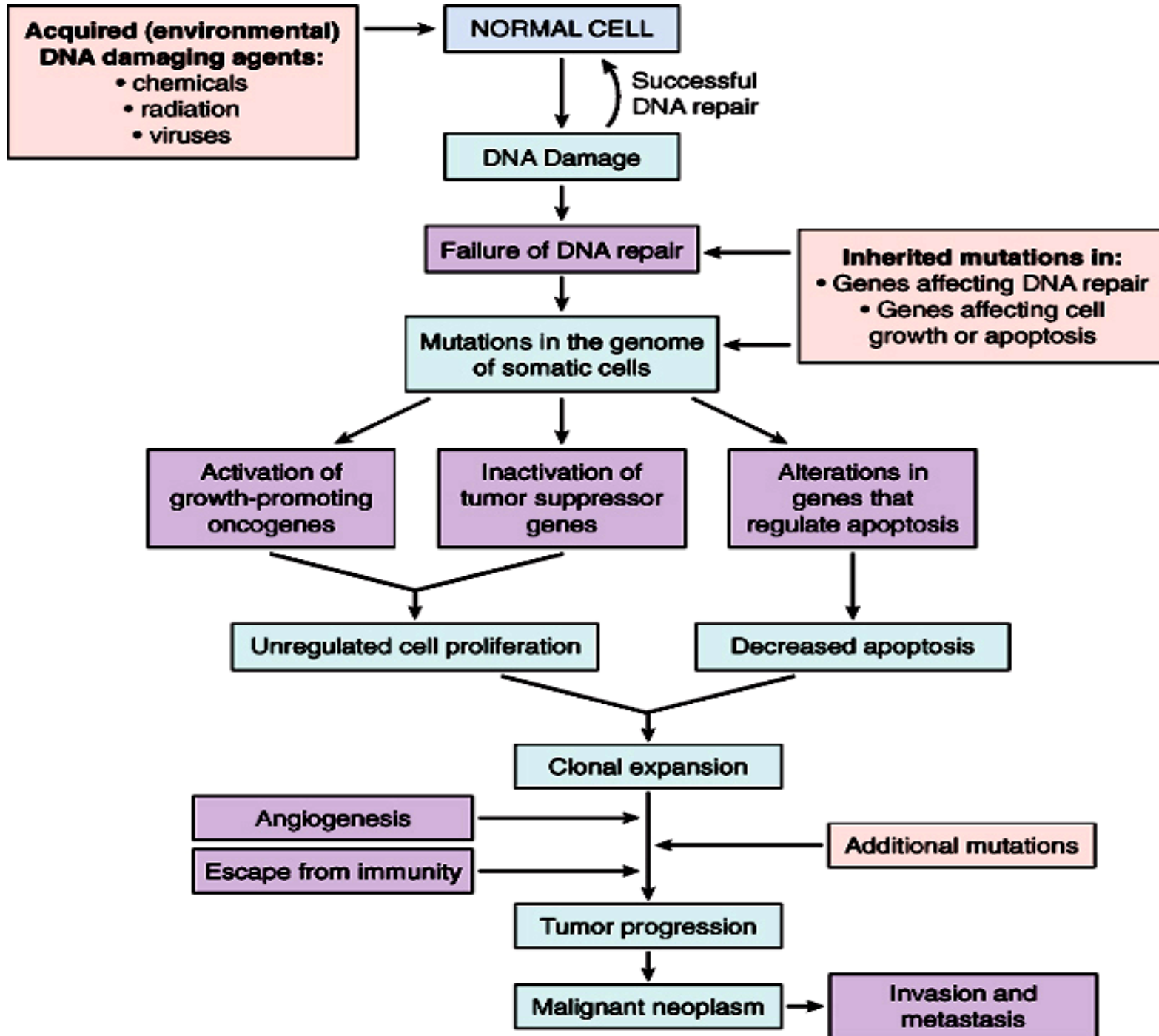


Fig. 6.16 Development of cancer through stepwise accumulation of complementary driver mutations. The order in which various driver mutations occur is usually unknown and may vary from tumor to tumor.

لا حول لا قوة إلا بالله

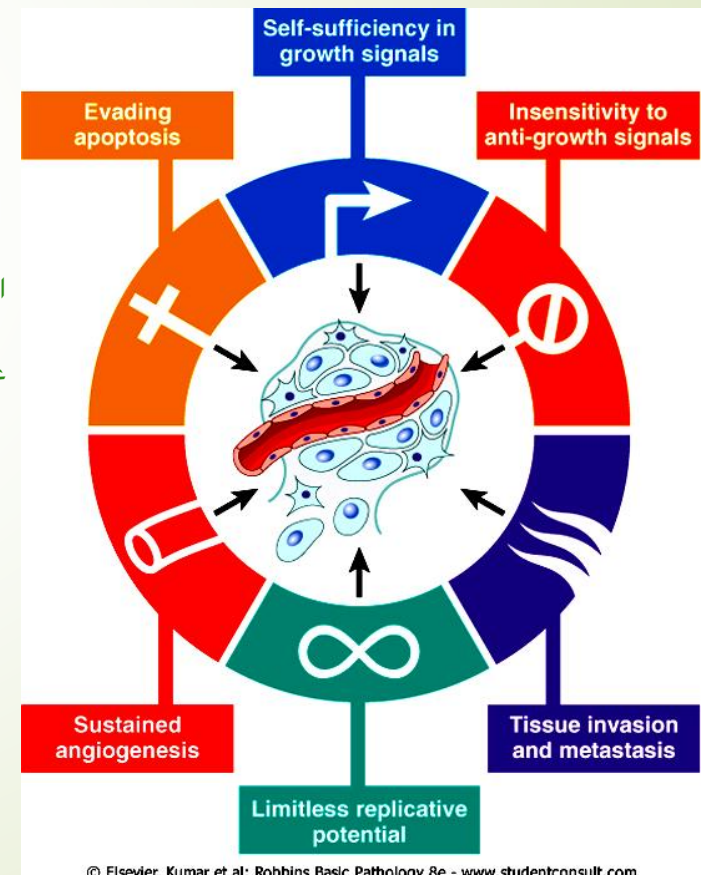
Molecular Basis of Cancer



Molecular Basis of Cancer: hallmarks of cancer

ست علامات مميزة للسرطان. تكتسب معظم الخلايا السرطانية هذه الخصائص أثناء تطورها عادة عن طريق الطفرات في الجينات ذات الصلة
Six hallmarks of cancer. Most cancer cells acquire these properties during their development typically by mutations in the relevant genes

- Self-sufficiency in growth signals. الاعتماد الذاتي في إشارات النمو.
 - Insensitivity to growth-inhibitory signals. عدم الحساسية لمثبطات النمو إشارات.
 - Evasion of apoptosis. التهرب من موت الخلايا المبرمج.
 - Defects in DNA repair. عيوب في إصلاح الحمض النووي.
 - Limitless replicative potential. إمكانات تكرارية غير محدودة.
 - Sustained angiogenesis. تكوين الأوعية الدموية المستدام.
 - Ability to invade and metastasize. القدرة على الغزو والانتثاث.
 - تغيير مهم آخر للورم التطور هو الهروب من الحصانة.
- Another important change for tumor development is *the escape from immunity*.



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

الجينات السرطانية الأولية: الجينات الخلوية الطبيعية التي منتجاتها تعزز تكاثر الخلايا.

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

الجينات المسرطنة: نسخة متحولة من الجينات المسرطنة الأولية التي تعمل بشكل مستقل دون الحاجة إلى النمو الطبيعي- تعزز الإشارات. الأليات المهيمنة

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

Protein products of oncogenes:

1. Growth factors. 1. عوامل النمو.
2. Growth factor receptors. 2. مستقبلات عامل النمو.
3. Signal transducing proteins. 3. بروتينات تحويل الإشارة.
4. Nuclear transcription proteins 4. بروتينات النسخ النووي
5. Cyclins and cyclin-dependent kinases (CDKs). 5. السيكلين والكينازات المعتمدة على السيكلين (CDKs)

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

هو المراقب المركزي للإجهاد في الخلية و يمكن p53 [?] تنشيطه عن طريق نقص الأكسجين، الجين الوراثي غير المناسب الإشارة، أو تلف الحمض النووي

p53 Gene: Guardian of the Genome

➔ p53 is the central monitor of stress in the cell and can be activated by anoxia, inappropriate oncogene signaling, or DNA damage.

المنشط في التعبير والنشاط من p53 يتحكم [?] الجينات المشاركة في اعتقال دورة الخلية، وإصلاح الحمض النووي، الشيخوخة الخلوية، والموت المبرمج

➔ Activated p53 controls the expression and activity of genes involved in cell cycle arrest, DNA repair, cellular senescence, and apoptosis.

يؤدي تلف الحمض النووي إلى تنشيط p53 بواسطة الفسفرة.

➔ DNA damage leads to activation of p53 by phosphorylation.

إذا تعذر إصلاح تلف الحمض النووي، فإن p53 يحفز الشيخوخة الخلوية أو موت الخلايا المبرمج.

➔ If DNA damage cannot be repaired, p53 induces cellular senescence or apoptosis.

من الأورام البشرية، 70% لديهم فقدان متماثل الزيجوت من ص53.

➔ **Of human tumors, 70% have a homozygous loss of 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.

يسمح الإصلاح الناجح للحمض النووي للخلايا للمضي قدما في دورة الخلية:

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

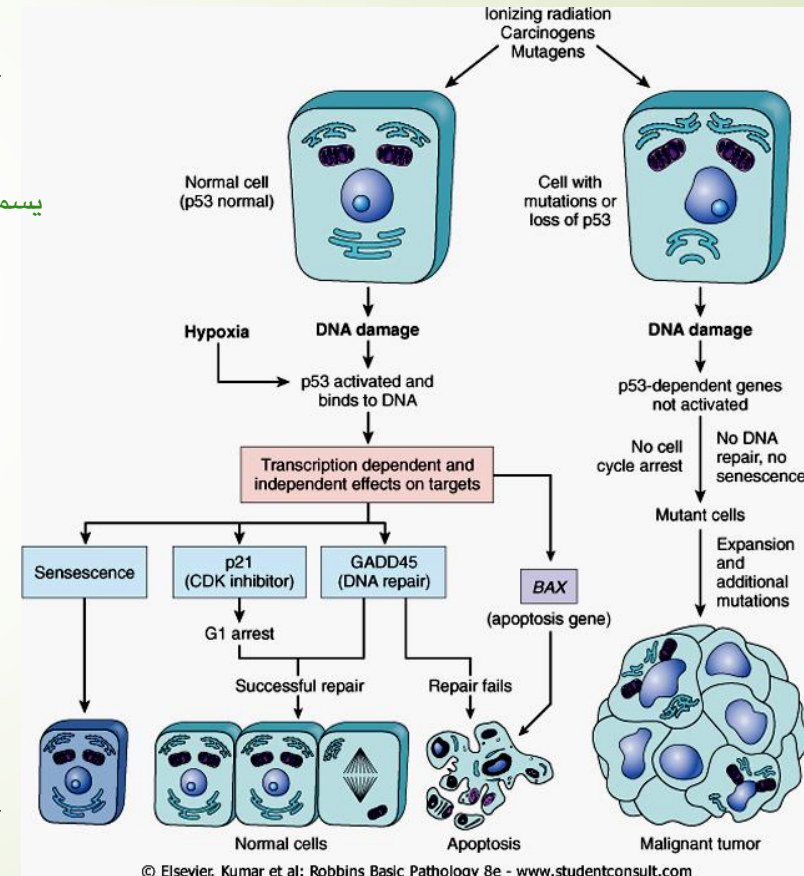
إذا فشل إصلاح الحمض النووي، يتم تشغيل p53 إما موت الخلايا المبرمج أو الشيخوخة.

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

في الخلايا التي بها فقدان أو طفرات p53، تلف الحمض النووي لا يحفز الخلية اعتقال الدورة أو إصلاح الحمض النووي، و تتكاثر الخلايا التالفة وراثيا، مما يؤدي في نهاية المطاف إلى خبيثة الأورام.

- 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.

تنشيط p53 الطبيعي بواسطة الحمض النووي- العوامل الضارة أو عن طريق نقص الأكسجة يؤدي إلى اعتقال دورة الخلية في G1 و تحريض إصلاح الحمض النووي.



التهرب من

موت الخلايا المبرمج

(3) Evasion of Apoptosis

- MDM2 encodes an inhibitor of p53.

يقوم MDM2 بتثبيط p53.

هذه البروتينات تقوم بعمل "بلوك" كامل وتمنع الـ BAX/BAK من ثقب الميتوكوندريا، وبالتالي تمنع خروج السييتوكروم سي نهائياً

الحالة الطبيعية :

1 يتحفز الـ p53 response أو بروتينات الاستشعار مثل BIM.

2 تقوم هذه المستشعرات بتنشيط البروتينات الموالية للموت: BAX و BAK.

3 تقوم BAX/BAK بعمل ثقب في جدار الميتوكوندريا، مما يؤدي إلى خروج بروتين يسمى سييتوكروم سي (Cytochrome c) إلى السيتوبلازم.

4 يرتبط السييتوكروم سي ببروتين APAF-1 لتنشيط إنزيمات القطع والتشريح الخلوي المسماة كاسباز 9 (Caspase 9) ثم كاسباز 3 (Caspase 3)، والتي تقوم بهضم الخلية وتدميرها تماماً (Apoptosis).

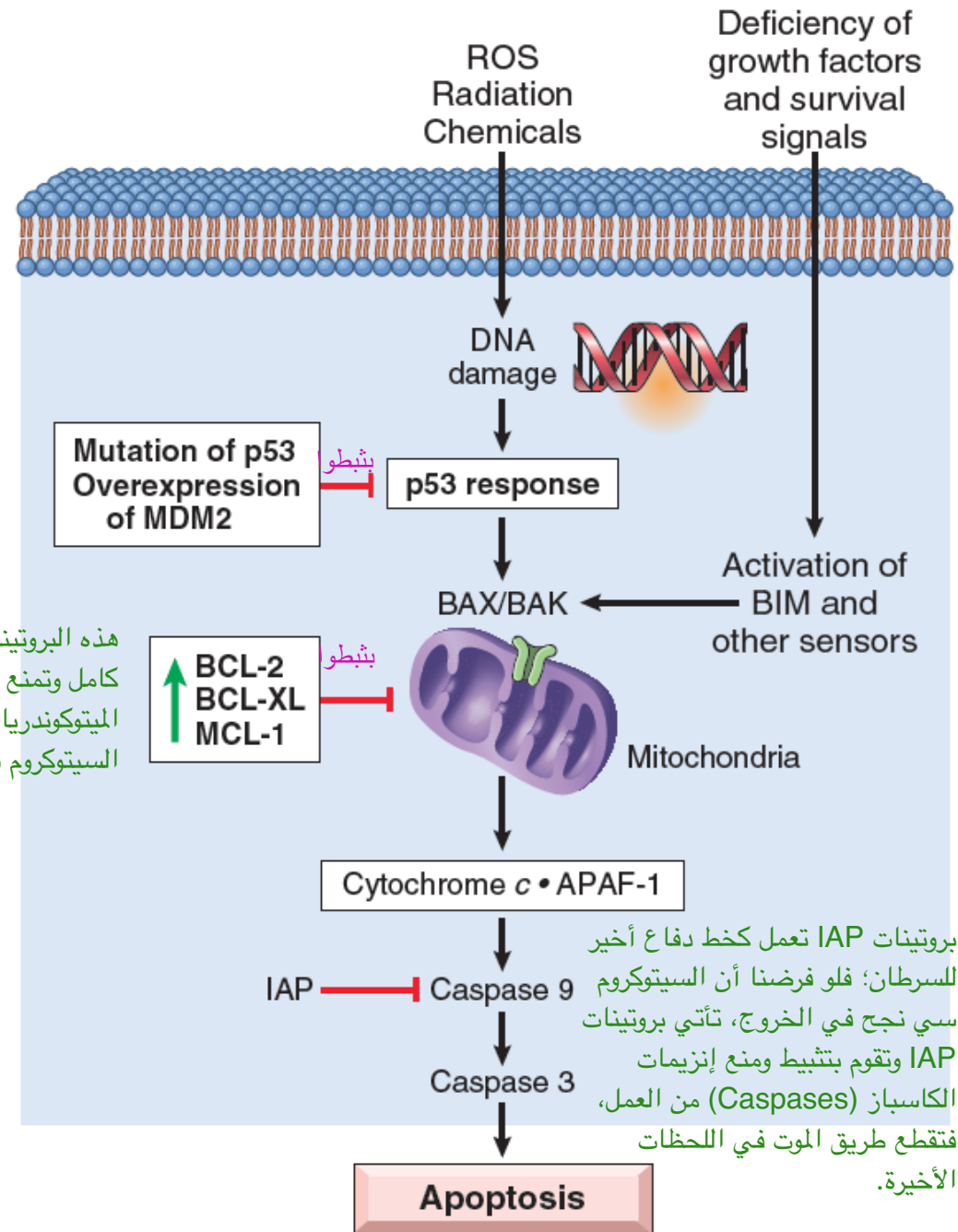


Fig. 6.25 Intrinsic pathway of apoptosis and major mechanisms used by tumor cells to evade cell death. (1) Loss of p53, either through mutation or through antagonism by MDM2. (2) Reduced egress of cytochrome c from mitochondria as a result of upregulation of anti-apoptotic factors such as BCL2, BCL-XL,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

(4) Limitless Replicative Potential

في الخلايا الطبيعية، التي تقتقر إلى التعبير عن التيلوميراز، التيلوميرات المختصرة الناتجة عن انقسام الخلايا في نهاية المطاف تنشيط نقاط تفتيش دورة الخلية، مما يؤدي إلى الشيخوخة و وضع حد لعدد الانقسامات التي قد تخضع لها الخلية

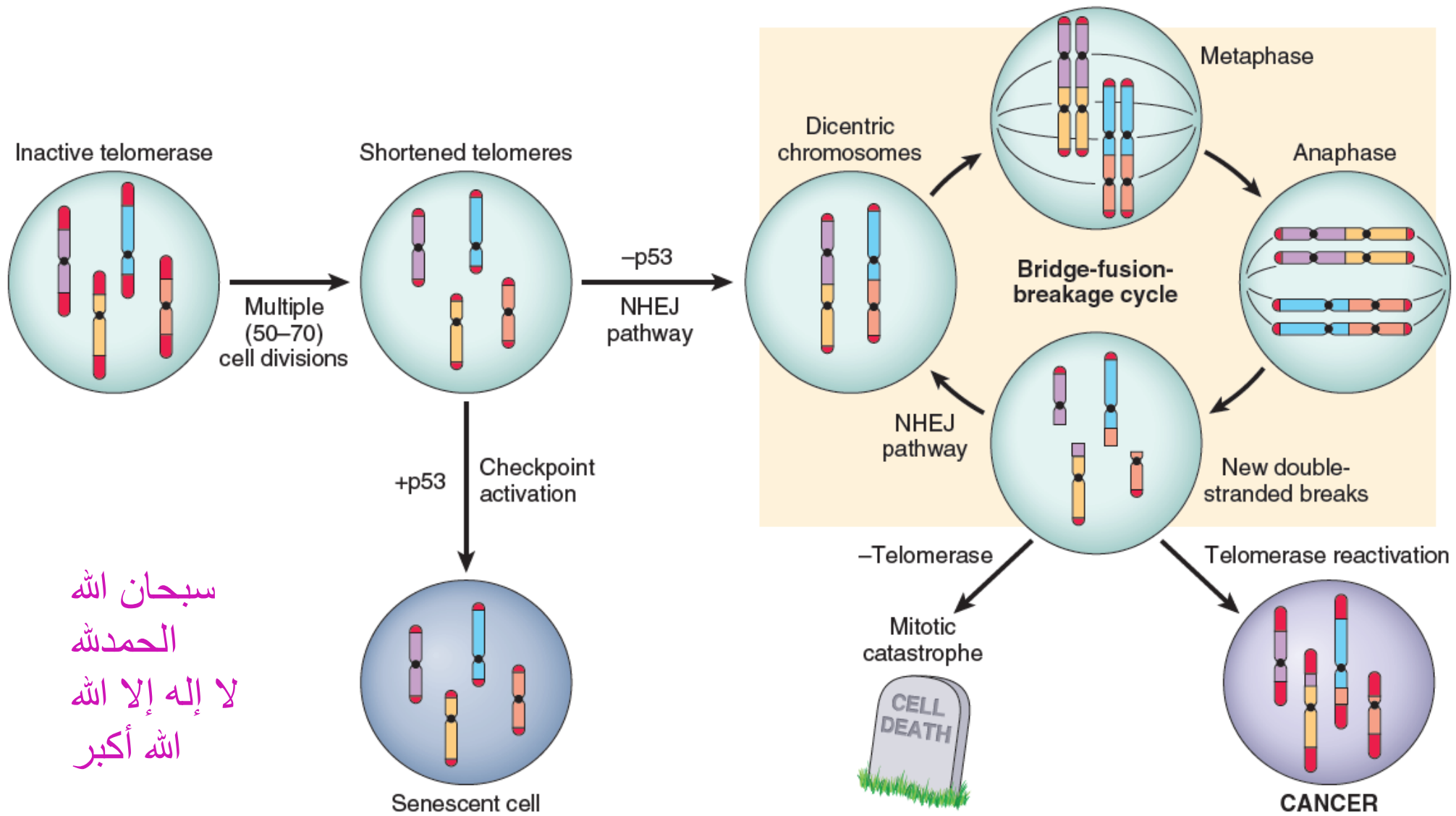
- ➔ In normal cells, which lack expression of telomerase, the shortened telomeres generated by cell division eventually activate cell cycle checkpoints, leading to senescence and placing a limit on the number of divisions a cell may undergo.

في الخلايا التي لديها نقاط تفتيش معطلة، مسارات إصلاح الحمض النووي يتم تنشيطها بشكل غير مناسب بواسطة التيلوميرات المختصرة، مما يؤدي إلى عدم استقرار الكروموسومات الهائل والأزمة الانقسامية.

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

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

تعيد الخلايا السرطانية تنشيط التيلوميراز، وبالتالي تجنب الانقسام كارثة وتحقيق الخلود.



سبحان الله
الحمده لله
لا إله إلا الله
الله أكبر

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

(5) Development of Sustained Angiogenesis

الأوعية الدموية للأورام ضرورية ل النمو ويتم التحكم فيه من خلال التوازن بين العوامل [?] الوعائية والمضادة للأوعية الدموية التي هي ينتجها الورم والخلايا القشرية.

- 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 α)** which in turn activates vascular endothelial growth factor VEGF.

نقص الأوكسجين

يؤدي نقص الأوكسجة إلى تكوين الأوعية الدموية من خلال الإجراءات من نقص الأوكسجة - العامل المستحث 1 (HIF1 α) الذي بدوره ينشط عامل النمو البطاني الوعائي فيغف.

(6) Ability to invasion and metastasis

القدرة على غزو الأنسجة، السمة المميزة ل الورم الخبيث، يحدث في أربع خطوات

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

- loosening of cell-cell contacts,
- degradation of ECM,
- attachment to novel ECM components,
- and migration of tumor cells.

تخفيف جهات الاتصال بين الخلايا [?]

تدهور إدارة المحتوى في المؤسسة،

التعلق بمكونات إدارة المحتوى في المؤسسة [?]

الجديدة،

وهجرة الخلايا السرطانية [?]

Invasion and Metastasis

الغزو والانتثاث هما من السمات البيولوجية الخبيثة الأورام.

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

■ إنها السبب الرئيسي للمراضة المرتبطة بالسرطان وهلاك

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

الفهم الواضح لأصل الانتثاث هو أمر رئيسي أهمية إدارة مرضى السرطان و تطوير علاجات فعالة لمنع انتشار الورم.

➔ 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.

السلسلة النقيلية: مرحلتين

➔ The metastatic cascade: Two phases

■ غزو المصفوفة خارج الخلية.

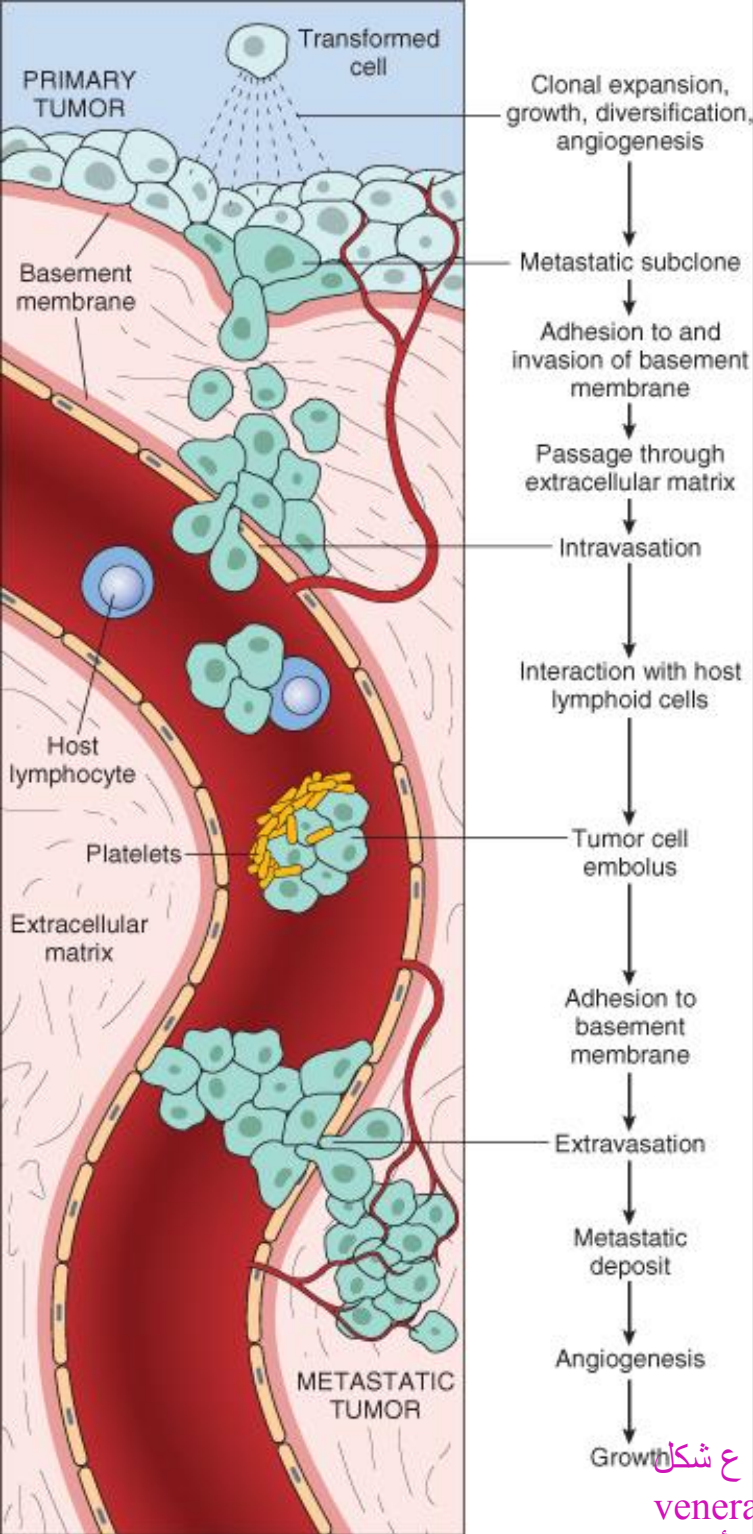
- Invasion of Extracellular Matrix.

■ نشر الأوعية الدموية وتوجه الخلايا السرطانية.

- Vascular Dissemination and Homing of Tumor cells.

Invasion and Metastasis

Steps of Invasion



- loss of tumor cell-cell adhesion.

فقدان التصاق الخلايا السرطانية.

- invasion of basement membrane and

• غزو الغشاء القاعدي و مصفوفة خارج الخلية

extracellular matrix

الالتزام بالمصفوفة.

- adherence to the matrix.

• إفراز الإنزيمات المحللة للبروتين.

- secretion of proteolytic enzymes.

• حركة الخلية.

- cell locomotion.

غزو الأوعية الدموية والمفاوية.

- invasion of blood vessels and lymphatics.

- circulating tumor cells.

الخلايا السرطانية المتداولة.

- formation of tumor clumps.

• تكوين كتل الورم.

- adhesion to endothelium.

• الالتصاق بالبطانة.

• اختراق الغشاء القاعدي

- penetration of basement membrane.

اول اشي tumor المتكون بده يعبر من endothelial cell بعدها basement membrane بعدين يطلع ع شكل
clamps بعدها يفرز adhesive molecule و يلتصق endothelial cell هسا بعمل veneration for
other basement membrane و يبيلش يتكاثر في أعضاء أخرى

Invasion of epithelial basement membranes by tumor cells

تتفصل الخلايا السرطانية عن بعضها البعض بسبب انخفاض الالتصاق

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

ثم تفرز الإنزيمات المحللة للبروتين (البروتياز)، مما يؤدي إلى تدهور الطابق السفلي غشاء.

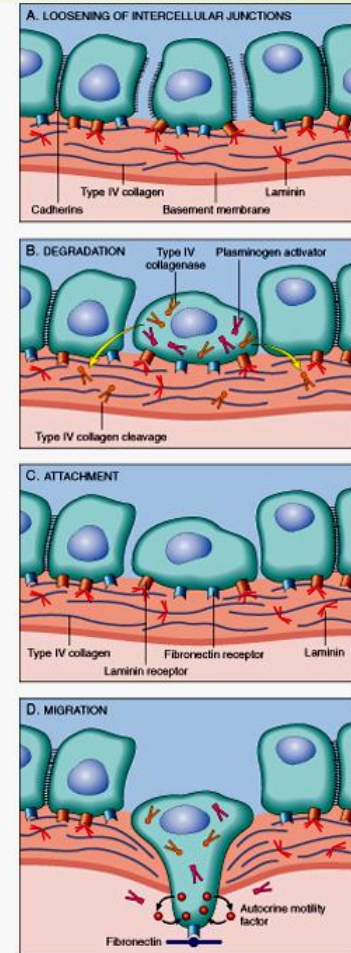
- ❑ Then secrete proteolytic enzymes (proteases), degrading the basement membrane.

يتطلب غزو ECM نشاطا التدهور الأنزيمي ل ECM المكونات.

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

تداخل الخلايا السرطانية و الهجرة تتبع.

- ❑ Tumor cell intravasation and migration follow.



Vascular Dissemination and Homing of Tumor Cells

بمجرد دخول الدورة الدموية، تكون الخلايا السرطانية بشكل خاص عرضة للتدمير من قبل الفطرية والتكيفية الدفاعات المناعية.

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

داخل الدورة الدموية، تميل الخلايا السرطانية إلى التجمع في كتل

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

الاستقرار والتوقف (Arrest): تتوقف الكتلة عن الحركة من خلال الالتصاق بالخلايا المبطنة للأوعية الدموية (Endothelium).

القبض على انسداد الورم وانبثه في المسافة البعيدة تتضمن المواقع الالتصاق [?] بالبطانة، تليها عن طريق التقدم من خلال الغشاء القاعدي

2 الخروج (Extravasation): بعد الالتصاق، تخترق الخلايا السرطانية جدار الوعاء الدموي عبر العبور والتقدم من خلال الغشاء القاعدي (Basement membrane) لتصل إلى النسيج الجديد

- 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.

المشاركة في هذه العمليات هي الالتصاق الجزيئات (الإنترغرين، مستقبلات اللامينين) و إنزيمات تحلل البروتين.

Mechanism of Organ Tropism

لأن الخطوة الأولى في الانتباث هي الالتصاق بالبطانة، قد تحتوي الخلايا السرطانية على جزيئات التصاق التي 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.

تختلف الخلايا البطانية للأسرة الوعائية للأنسجة المختلفة

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

في التعبير عن الروابط لجزيئات الالتصاق.

الكيموكينات لها دور مهم جدا في تحديد الأنسجة المستهدفة للانتباث.

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

في بعض الحالات، قد تكون الأنسجة المستهدفة غير متساهلة البيئة/التربة غير المواتية، إذا جاز التعبير، من أجل النمو من شتلات الورم. على سبيل المثال، على الرغم من ذلك بشكل جيد- نادرا ما تكون العضلات الهيكلية الوعائية هي موقع الانتباث.

- 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.

TREATMENT

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

عملية جراحية.

العلاج الإشعاعي.

العلاج الكيميائي.

العلاج المناعي [?]

العلاج الهرموني.

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

- Pneumonia.
- Cachexia.
- Renal failure.
- Bleeding.
- Severe anemia, thrombocytopenia.
- Infections.
- Hypercoagulability.
- Pain is more of a devastating symptom than a complication...has to be controlled.

الالتهاب الرئوي.

دنف [?]

الفشل الكلوي [?]

ينزف [?]

فقر الدم الحاد، نقص الصفائح.

العدوى.

فرط التخثر [?]

الألم هو أعراض مدمرة أكثر من كونه [?]

المضاعفات... يجب السيطرة عليها.