

The background features a large, semi-transparent watermark of the Damascus University logo. The logo is circular and contains the university's name in Arabic at the top and bottom, and 'Damascus University' in English at the bottom. In the center, there is a stylized emblem with a sunburst and a central figure.

# المعالجة المناعية للأورام Immunotherapy

أ. د. سهام سليمان

Damascus University

## مقدمة

● تعتمد المعالجة المناعية للأورام على:

❖ قدرتها على تفعيل آليات المقاومة و الدفاع الطبيعية في جسم الانسان المريض.

❖ أو على أدوية طبيعية مشتقة من الفقاريات.

● حاليا هناك فهم أكبر لآليات الجهاز المناعي و دوره في هذه المواجهة من جهة

و فهم أوضح لسلوك الخلية الورمية من جهة ثانية.

● لا بد بداية من الحديث عن أساسيات المناعة الورمية.

● تعمل الجملة المناعية على كشف الجزيئات أو العوامل الممرضة للسوي non self وإزالتها من دون أن يكون لها - في الحالة الطبيعية- أي رد فعل تجاه خلايا الذات self.

● يتميز الجهاز المناعي عن باقي أجهزة الجسم بأن:

❖ خلاياه ليست على تماس ثابت و دائم مع بعضها البعض.

❖ أنّ خلاياه جواله دوما عبر كامل الجسم داخل الجملة الوعائية ( اللمفية و الدموية ) و خارجها.

● إن أي رد فعل مناعي عند الإنسان يتطلب تداخلا و تناغما بين مجموعة من الخلايا - اللمفاويات، البالعات، الأسسات، الحامضات، الخلايا التغصنية dendritic cell و الخلايا البطانية endothelial cell إضافة إلى خلايا أخرى تختلف تسميتها من مكان لآخر.

● تقسم المناعة إلى نوعين:

❖ **المناعة الخلوية:** و تلعب الخلايا اللمفاوية التائية الدور الهام فيها و تعتبر المناعة الخلوية هي الأهم في هذا المجال.

❖ **المناعة الخلطية** ( رد الفعل المناعي المتواسط بالأضداد): و هذا أقل أهمية من المناعة الخلوية في مجال الأورام.

# خلايا الجهاز المناعي

أولا- اللمفاويات التائية:

١. الخلايا التائية المساعدة (CD 4) T Helper

٢. الخلايا التائية الفاتكة (CD 8) T Killer cell

٣. الخلايا التائية الكابتة T suppressor cell

٤. البلاعم Macrophage

ثانيا- الخلايا الفاتكة Natural Killer cells

ثالثا- اللمفاويات البائية ( المناعة المتواسطة بالأضداد)

# خلايا الجهاز المناعي

## أولا- اللمفاويات التائية:

- تتكون من طلائع Precursors في نقي العظام.
- ثم تهاجر في مرحلة النمو الجنيني إلى التيموس لتستكمل تمايزها.
- و تعود لتهاجر باتجاه الأعضاء و العقد اللمفاوية و من هذه المواقع تبدأ تجوالها الوظيفي في الدم المحيطي لتصل إلى كل النسيج في الجسم و بذلك يمكن أن تتلقى تنبيها من أي مستضد ورمي ليتحول عندها إلى هدف لهذه الخلايا.
- تنقسم الخلايا اللمفاوية التائية إلى:

## ١- الخلايا التائية المساعدة ( CD 4 ) T Helper

- تعمل هذه الخلايا على إفراز اللمفوكينات التي تقوم ببحثٍ لمفاويات تائية إضافية و بلاعم و لمفاويات تائية سامة.

## ٢- الخلايا التائية الفاتكة ( CD 8 ) T Killer cell

- تتميز هذه الخلايا بقدرتها على حل الخلايا الورمية.
- حيث أنها مبرمجة وراثيا للتعرف على المستضدات إذ تتفعل و تتكاثر عند تماسها مع المستضد و تقوم بحل الخلايا الورمية عبر ما تفرزه من مواد سامة.

### ٣. الخلايا التائية الكابتة T suppressor cell

- تحمل هذه الخلايا CD4 و CD8 غير أنها تفرز لمفوكينات كابتة مثل ( $TGF \beta$ )  
Transforming growth factor  $\beta$  و الانترلوكين ١٠ (IL 10)، تعمل على كبح الجهاز المناعي.
- أي تعمل هذه الخلايا على قطع التيار الكهربائي للجملة المناعية التي تم تفعيلها مناعيا من قبل مستضد ما.
- و هنا نستطيع فهم احدى الثغرات التي يمكن للخلية الورمية الهروب من رقابة الجهاز المناعي و تشكيل الورم أي للورم القدرة على ارسال اشارات كابتة للجهاز المناعي إما مباشرة و إما عبر الخلايا للمفاوية الكابتة.



## ٤- البلاعم Macrophage

- يتمركز على سطحها مستقبلات كل من المتممة C3 و شذفة الغلوبولين المناعي الثابتة FC إضافة إلى جزيء معقد التوافق النسيجي الكبير من النمط الثاني و الذي يعتبر الأهم.
- حيث تقوم البلاعم بدورها الأساسي و هو تقديم المستضدات للمفاويات التائية بغية التعرف عليه.
- إضافة إلى أهمية ما تفرزه هذه الخلايا من مواد قاتلة للخلية مثل أكسيد الآزوت و جذور مفرطة الأكسدة و فوق أكسيد الهيدروجين و قد تفرز عامل نخرة الأورام Tumor necrosis factor (TNF  $\alpha$ )
- كما تطلق البلاعم لمفوكيناتها الخاصة و المفعلة للجهاز المناعي كالإنترفيرون  $\alpha$  و الإنترلوكين 1 (IL 1) و هي تعزز الفعل المناعي من خلال تفعيل بالعات أخرى و لمفاويات تائية توجهها للهدف نفسه.
- تقوم البالعات بدور الناظم لرد الفعل المناعي حيث أنها تفرز مواد كابحة للجهاز المناعي مثل البروستاغلاندين المثبط للمفاويات التائية T و الفاتكة NK.

## ● ثانيا- الخلايا الفاتكة Natural Killer cells

- هي عبارة عن خلايا لمفاوية كبيرة تشكل ١٠-١٥ % من اللمفاويات الجائلة تحمل على سطحها مستضد CD16 و تفتقد إلى CD3 المعرف للتائيات و الغلوبولينات المعرف للباييات.
- تقوم هذه الخلايا بحل العديد من الخلايا الورمية البشرية بما فيها خلايا اللفوما و ابيضاض الدم دون الحاجة إلى التعرف عليها من خلال مستضداتها و ذلك من خلال وجود جزيئات ارتباط .
- يمكن للانترلوكين ٢ أن يرتبط بهذه ال NK و يزيد من تكاثرها فعاليتها في فتك الخلايا الورمية.

## ● ثالثا- اللمفاويات البائية ( المناعة المتواسطة بالأضداد)

- يعتبر دورها صغيرا في الأورام، حيث ترتبط الأضداد بالخلية الورمية بموقع ارتباط خاص على المستضد الذي تظهره الخلية الورمية و يسمى Epitope و بنفس الوقت ترتبط بالمتمة مما يجعل الخلية الورمية على مقربة من المتمة مما ينتج حل غلافها الخلوي و تحطيمها.

# كيف تواجه الخلية الورمية الجملة المناعية؟

أ. آليات تتعلق بالخلية الورمية.

- ١- يمكن أن يكون مستضد الخلية الورمية ضعيف التعبير مما يصعب تمييزها.
- ٢- غياب تعبير معقد التوافق النسيجي من النمط الأول خاصة أو من النمط الثاني كما في الميلانوما.
- ٣- إفراز الخلية المناعية لمواد كابحة للمناعة.

ب. توجد على سطح المفاويات التائية جزيئات مثبّطة لها وهي PD1.

- إن بعض الأورام تبدي جزيئات رابطة ل PD1 و هي PD-L1 و إن التداخل (interaction) بينهما يقلل الإشارات التحريضية للتائيات و بالتالي يمنع الجهاز المناعي من مهاجمة الخلايا الورمية.

ج. يوجد على سطح الخلايا التغصنية مستقبل يسمى B-7 و يرتبط مع أحد مستقبلين على سطح الخلية التائية.

❖ المستقبل الأول هو CD28 و ارتباطهما يؤدي إلى تفعيل الخلية التائية.

❖ المستقبل الآخر هو CTLA4 و ارتباطهما يؤدي إلى تثبيط الخلية التائية.

● إن ارتباط B-7 مع أحدهما يتعلق بمستوى B-7 .

● بعض الأورام تسبب نقصا في مستقبلات B-7 الموجود على سطح الخلايا

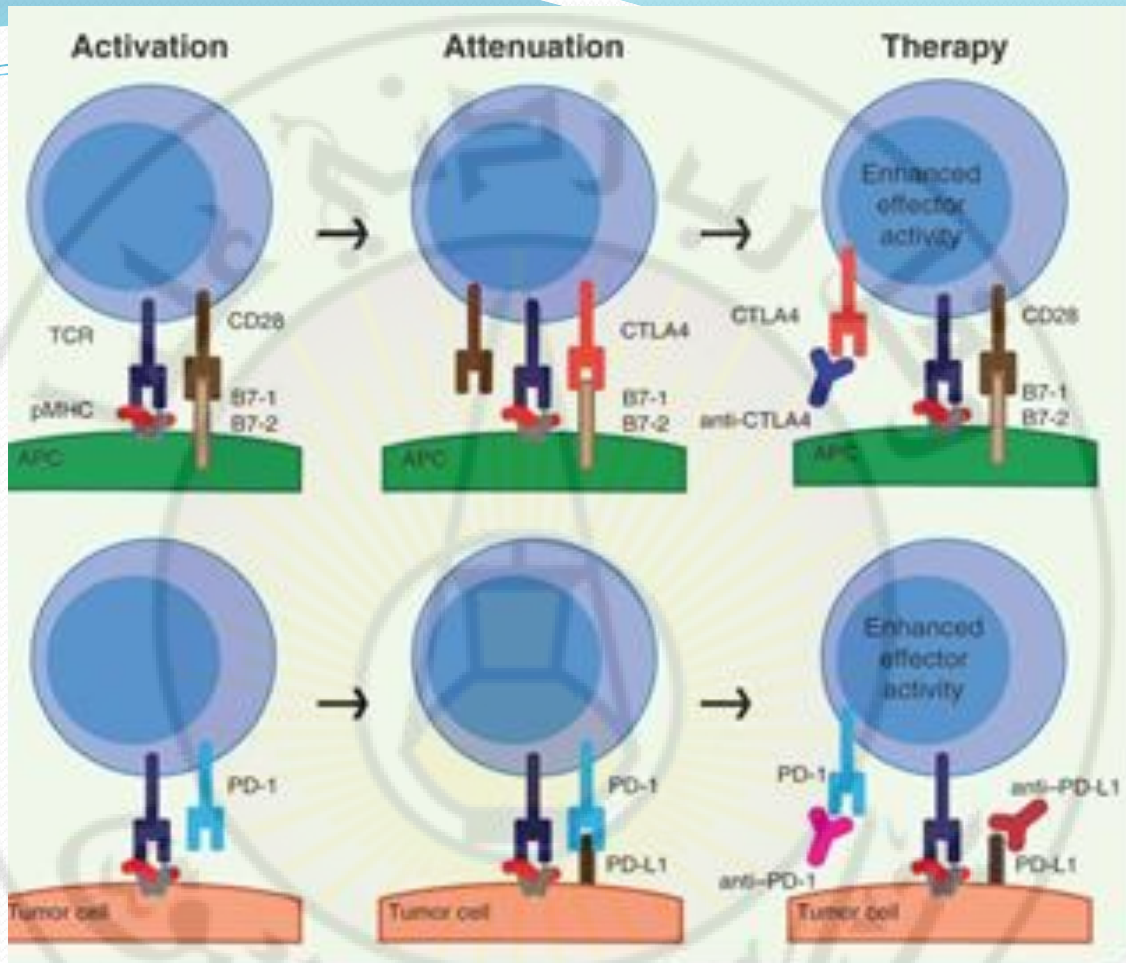
المقدمة للمستضد مؤدية إلى ارتباط خاص بالمستقبل المثبط CTLA-4 على

الخلايا التائية أكثر من ارتباطه بالمستقبل المحرض CD28. النتيجة النهائية هي

إنقاص تفعيل الخلايا التائية عند التعرف على مستضدات الأورام.

● يطلق على التداخل بين PD1 و PDL1 و التداخل بين CTLA-4 و B7 اسم

نقاط التفتيش checkpoint (الشكل ١).



الشكل ١. يوضح حالة الخلية التائية. بحالة التفعيل: في حال ارتباط مستقبل CD28 على سطح الخلية التائية مع مستقبل B7 على سطح الخلية المقدمة للمستضد و في حال عدم ارتباط PD1 مع رابطته المقابل على سطح الخلية الورمية. بحالة التثبيط: عند ارتباط مستقبل CTLA-4 على سطح الخلية التائية مع مستقبل B7 على سطح الخلية المقدمة للمستضد و في حال ارتباط PD1 على سطح الخلية التائية مع رابطته المقابل PD-L1 على سطح الخلية الورمية. و يبين الاستخدامات السريرية لهذه المفاهيم.

# المعالجة المناعية للسرطان Cancer Immunotherapy

● و تقسم إلى معالجة مناعية منفعة و معالجة مناعية فاعلة.

● **المعالجة المناعية المنفعة Passive immunotherapy**

● و يتم فيها حقن مواد مقوية للمناعة تقوم بقتل الخلايا الورمية أو إبطاء نموها.

● و لها عدة أنواع:

أ- العلاج بالأضداد

ب- العلاج الخلوي التلاؤمي (Adoptive Cellular Therapy ACT)

ت- مستقبلات المستضدات المركبة (Chimeric antigen receptors CAR)



## أ. العلاج بالأضداد:

- ترتبط الأضداد بالمستضدات الورمية و تفعل الآليات الدفاعية للمضيف، مثل البلاعم أو نظام المتممة و التي تحطم الخلايا الورمية.
- على سبيل المثال، الضد النوعي لـ CD20 الموجود على الخلايا البائية، و يستعمل في علاج أورام الخلية البائية بالمشاركة مع العلاج الكيميائي.
- من الممكن استخدام أضداد أخرى وحيدة النسيلة في العلاج، تعمل من خلال إيقاف نقل إشارة عامل النمو (مثل مضادات HER2/Neu لسرطان الثدي أو الأضداد التي تستهدف مستقبلات EGFR لأورام مختلفة). أو عن طريق تثبيط اصطناع الأوعية مثل الأضداد التي تستهدف عامل النمو الوعائي البطاني لأورام القولون و أورام أخرى.

## ب. العلاج الخلوي التلاؤمي (Adoptive Cellular Therapy ACT)

- من الممكن أن تعزل الخلايا التائية من الورم أو من رشاحة الورم، و يتم إكثارها مخبريا و يعاد حقنها لنفس المريض.
- من المحتمل أن تتضمن اللمفاويات التائية خلايا تائية سامة للخلايا CTLs، و التي تكتشف الخلايا الورمية و تدمرها.
- تم تجريبه في علاج عدة أنماط من السرطانات الانتقالية.

## ج. مستقبلات المستضدات المركبة (Chimeric antigen receptors CAR)

- و هي مستقبلات تتعرف على المستضدات الورمية و يتم إدخالها بشكل جيني على اللمفاويات التائية عند المريض، ثم يتم إكثار هذه الخلايا خارج الجسم ليعاد نقلها للمريض.
- أظهرت هذه العلاجات فعالية ملحوظة في بعض الأبيضايات.

## المعالجة المناعية الفاعلة

- يمكن تعزيز استجابة الجهاز المناعي ضد الخلايا الورمية بإعطاء اللقاح بمستضدات الورم أو بإيقاف الآليات التي تثبط المناعة ضد الورم.
- ولها عدة أنواع:
  - أ- التلقيح (vaccination)
  - ب- حصر نقاط التفتيش (checkpoint blockade)
  - ت- العلاج بالسيتوكينات

## أ. التلقيح (vaccination)

- أحد الأمثلة على استخدام اللقاحات ضد الأورام هو إعطاء لقاح العصيات السلّية المضعفة (BCG) لعلاج سرطان المثانة في الموضع In situ و السطحي T<sub>1</sub> حيث ترتبط الغلوكوبروتينات السطحية للعصيات مع الخلايا البشرية و تعمل كمستضدات فتثير استجابة مناعية تؤدي إلى تحريض البالعات و اللمفاويات التائية و الخلايا القاتلة الطبيعية.
- كما يوجد أنماط أخرى من اللقاحات كبروتينات مأشوبة أو لقاح الخلايا التغصنية حيث يتم تكثير الخلايا التغصنية للمريض في أنبوب المختبر ثم يتم تعريضها لخلايا ورمية أو مستضدات ورمية محددة، و يؤمل بأن تقلد هذه الخلايا التغصنية الحاملة للمستضدات الورمية السبيل الطبيعي وتعمل اللمفاويات السامة ضد الخلايا الورمية.

## • اللقاحات المضادة للفيروسات

• كما يمكن الوقاية من الأورام المحدثة بسبب فيروسات ورمية بإعطاء اللقاحات المضادة لهذه الفيروسات.

• مثل اللقاح ضد التهاب الكبد ب (و هو سبب أحد أنواع سرطان الكبد) و الفيروس الحليمي البشري ( سبب سرطان عنق الرحم ).

• و تقي هذه اللقاحات من الإصابة بالفيروسات و تعطى للأفراد قبل أن يصابوا و بالتالي تمنع حدوث المرض.

## ب. حصر نقاط التفتيش (checkpoint blockade)

- إن المبدأ الأساسي في هذه الاستراتيجية يقوم على تعزيز الاستجابة المناعية عند المضيف عن طريق إحصار الإشارات المثبطة للمفاويات و بالتالي إزالة الكبح عن الاستجابة المناعية.
- تم تطوير عدة أدوية من مثبطات PD1 و الرابط المقابل له PDL-1 للاستخدام السريري في الأورام مثل الميلانوما، سرطان الرئة غير صغير الخلايا، سرطان الخلية الكلوية، سرطان المثانة ، سرطانات الرأس و العنق. و نذكر من مثبطات PD1 دوائي بيمبوليزوماب Pembrolizumab و نيفولوماب Nivolumab، و من مثبطات PDL1: اتيزيلوزوماب Atezolizomab و افيلوماب Avelumab.
- وقد تمت الموافقة على عدة أضداد لـ CTLA-4 لعلاج الميلانوما و غيرها مثل ابيليموماب Ipilimumab.

## ج. العلاج بالسيتوكينات

- و هي بروتينات تتواسط بين الخلايا و الخلايا المجاورة لها أو الخلايا البعيدة عنها و قد تعزز السابتوكينات الاستجابات المناعية للأورام عن طريق تفعيل الخلايا للمفاوية.
- أول سيتوكين استخدم في هذه الطريقة هو الانترلوكين ٢ (IL-2) و أهم استخداماته السريرية في علاج الميلانوما و علاج سرطان الكلية. و لكن استخدامه السريري محدود بسبب التأثيرات السمية الشديدة الناتجة عن الجرعات العالية المطلوبة لتفعيل الخلايا التائية المضادة للورم.
- و من الأمثلة عن السابتوكينات، الانترفيرونات و أهمها انترفيرون ألفا.
- كما توجد العديد من السيتوكينات المستخدمة في العلاج الجهازى و العلاج بالحقن الموضعي للأورام، لكن أغلب النتائج غير مشجعة حتى الآن.



# مسيبات الأورام

أ.د. سهام سليمان

أمراض الدم والأورام

Damascus University



Tobacco smoking



Alcohol



Excess body weight



Age

# CANCER RISK FACTORS



Genetics



Unhealthy food



Radiation



Sun exposure

# مسببات الأورام

- ١- العوامل الإشعاعية.
- ٢- العوامل الفيروسية.
- ٣- العوامل الكيميائية.
- ٤- العوامل الهرمونية.



# العوامل الإشعاعية

- - أشعة غاما.
- - الأشعة السينية.
- - الأشعة فوق البنفسجية.
- - الضوء المرئي.
- - الأشعة تحت الحمراء.
- - الموجات الدقيقة.
- - الموجات الراديوية



## العوامل الإشعاعية

- تبين حدوث ابيضاضات الدم عند الناجين من هيروشيما وناغازاكي وتشيرنوبل، خلال فترة كمون قصيرة وصلت إلى ٧-٥ سنوات.
- سرطان الدرق وسرطانات الدم، ويعد نقي العظام من الأنسجة الحساسة جداً للأشعة.
- كما وقد تحدث بعض السرطانات بعد فترة كمون قد تصل إلى ١٥ سنة بعد التعرض للإشعاعات
- ومثال على ذلك: سرطان الجلد، الرئة، الورم النقوي العديد وسرطان الثدي والمعدة، وفي بعض الحالات تصل فترة الكمون إلى ٤٠ سنة.



## العوامل الإشعاعية

○ بالنسبة لسرطان الجلد: شوهد بكثرة عند العاملين في  
المسرعات الخطية

○ وكذلك كثرة أورام الرئة عند عمال المناجم وخاصة  
مناجم اليورانيوم واستنشاق غاز الرادون التي تطلق  
أشعة ألفا ذات التأثير التراكمي للسرطان.



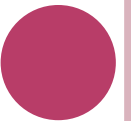
# العوامل الإشعاعية

## ○ الأشعة فوق البنفسجية

الأشعة تهاجم الأنزيمات والآليات التي تقوم بإصلاح الـ DNA

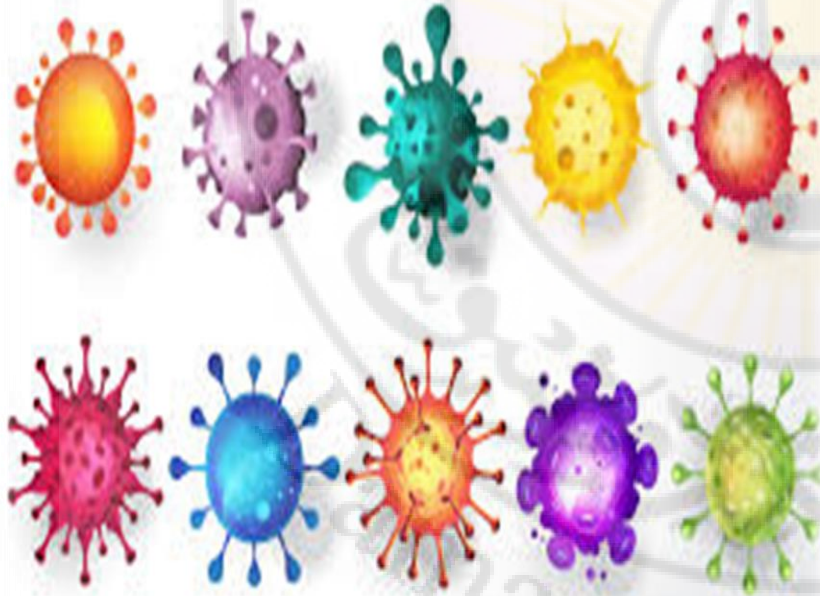
○ تعد سرطانات الجلد من الشرطانات الأكثر شيوعاً ، حيث يقدر حدوثها في الولايات المتحدة بـ ٥٠٠,٠٠٠ حالة جديدة سنوياً.

○ وتحدث السرطانة القاعدية أكثر من السرطانة الشائكة.



# الفيروسات

من الثابت وجود علاقة وثيقة بين بعض الأورام والإصابة بالفيروسات.



وتقسم الفيروسات إلى:

○ فيروسات RNA

○ فيروسات DNA





# الفيروسات

فيروسات RNA:

- أهمها - الفيروسات القهقرية البشرية Human retroviruses
- -فيروس ابيضاض الخلية الثابتة Human T-cell – Leukemic virus
- - فيروس نقص المناعة المكتسب HIV



# الفيروسات

فيروسات الـDNA:

- فيروس ابشتاين بار Epstein-Barr Virus
- فيروس التهاب الكبد B
- فيروس الورم الحليمي البشري HPV



# ***Infectious Agents Associated with the Development of Lymphoid Malignancies***

*Infectious Agent*

*Lymphoid Malignancy*

Epstein-Barr virus

Burkitt's lymphoma  
Post-organ transplant lymphoma  
Primary CNS diffuse large B cell lymphoma  
Hodgkin's disease  
Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type

HTLV-I

Adult T cell leukemia/lymphoma

HIV

Diffuse large B cell lymphoma  
Burkitt's lymphoma

Hepatitis C virus

*Helicobacter pylori*

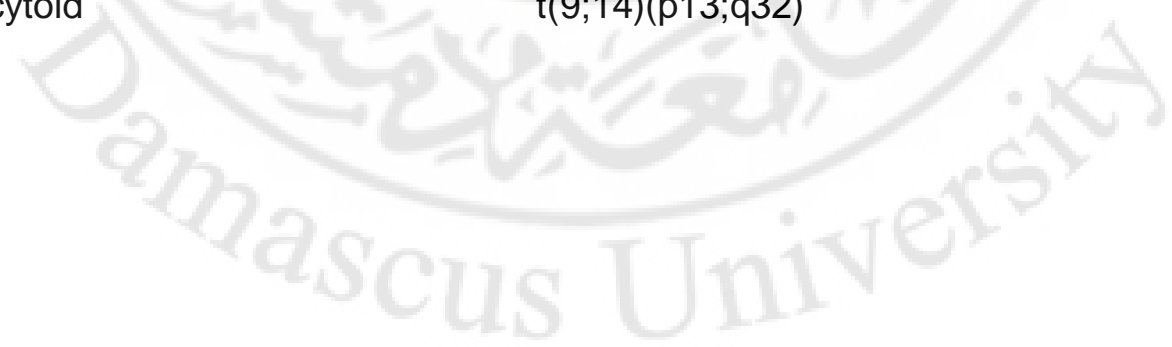
Human herpesvirus 8

Lymphoplasmacytic lymphoma  
Gastric MALT lymphoma  
Multicentric Castleman's disease

# Cytogenetic Translocation and Associated Oncogenes Often Seen in Lymphoid Malignancies

<b>Disease</b>	<b>Cytogenetic Abnormality</b>	<b>Oncogene</b>
CLL/small lymphocytic lymphoma	t(14;15)(q32;q13)	—
MALT lymphoma	t(11;18)(q21;q21)	—
<b>Precursor B cell ALL</b>	<b>t(9;22)(q34;q11) or variant</b>	<b>BCR/ABL</b>
	t(4;11)(q21;q23)	AF4, ALL1
<b>Precursor T cell ALL</b>	<b>t(9;22)</b>	<b>BCR/ABL</b>
	t(1;19)	E2A,PBX
	t(17;19)	HLF,E2A
	t(5;14)	IL3,IG
<b>Mantle cell lymphoma</b>	<b>t(11;14)(q13;q32)</b>	<b>BCL-1, IgH</b>
<b>Follicular lymphoma</b>	<b>t(14;18)(q32;q21)</b>	<b>BCL-2, IgH</b>
Diffuse large-cell lymphoma	t(3;-)(q27;-)	BCL-6
t(17;-)(p13;-)		
<b>Burkitt's lymphoma,</b>	<b>t(8;-)(q24;-)</b>	<b>C-MYC</b>
CD30+ Anaplastic large	t(2;5)(p23;q35)	ALK
Lymphoplasmacytoid	t(9;14)(p13;q32)	—

p53



# العوامل الكيميائية

○ إحداه أذيات مباشرة داخل النواة والمتقدرات.



## العوامل الكيميائية

- أورام الرئة: التدخين، الزرنيخ، الاسبتوز، البيمروبيريون والفحم، وغاز الخردل وكذلك التعرض للألمنيوم والعمل في المناجم.
- أورام جوف الفم: التدخين، عمال صناعة الأحذية وصناعة المفروشات.
- أورام المعدة: قد تسببها الأغذية المدخنة والمملحة والمثلجة.
- سرطان الكبد: الأفلاتوكسين، التدخين والكحول.
- سرطان الجلد: بسبب الزرنيخ والقطران، ويكثر عند عمال الفحم الحجري وعمال النفط.



## العوامل الهرمونية

○ سرطان الثدي:

الاستروجين (الدورة الطمثية في سن باكر وانقطاعها بسن متأخر)

○ سرطان المبيض: يؤثر الـ gonadotropin hormone مباشرة في الخلايا البشرية في المبيض مؤدياً إلى حدوث انقسامات عشوائية

○ سرطان البروستات : التستوستيرون

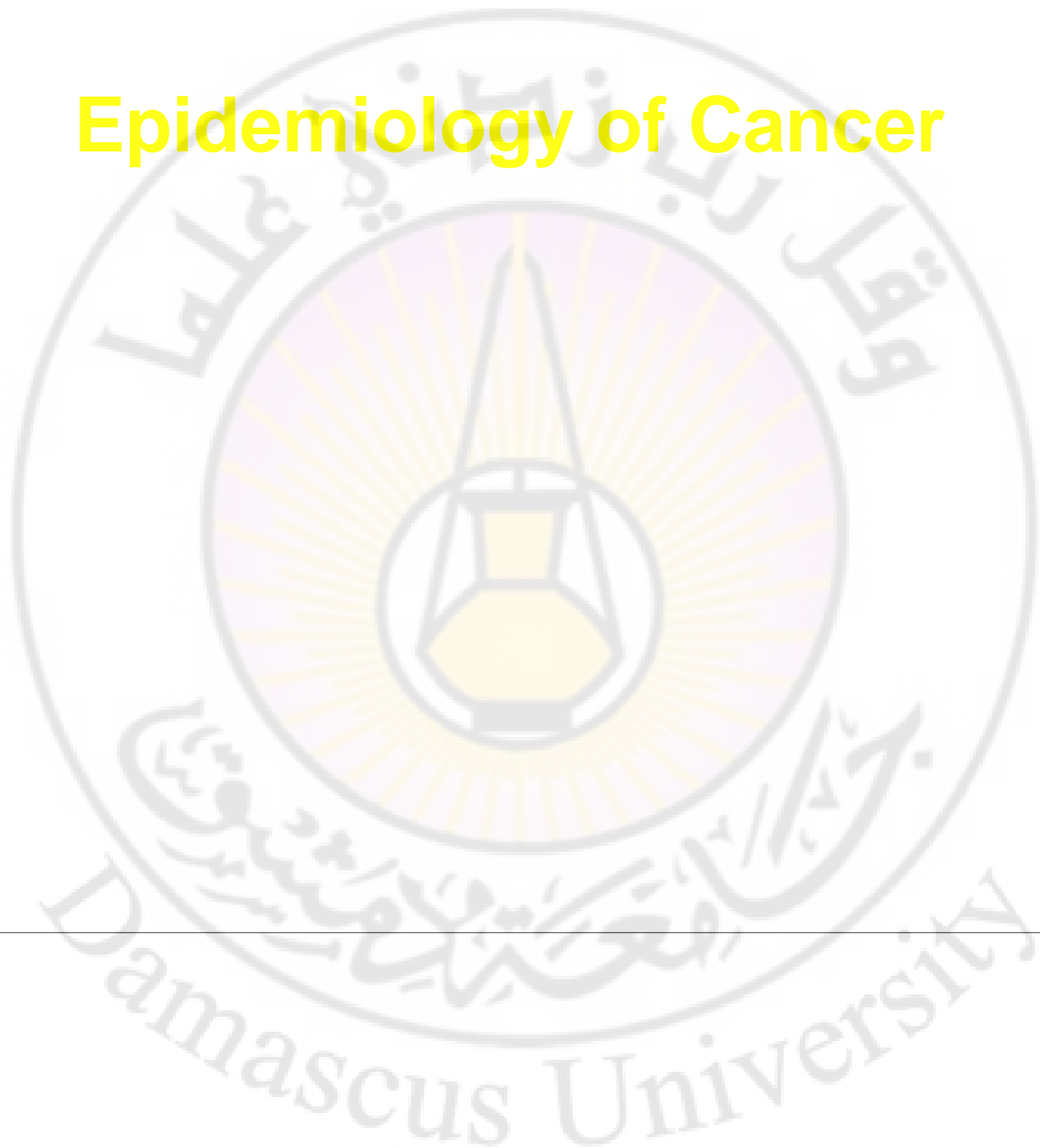


شكرا لإصغائكم

Damascus University



# Epidemiology of Cancer



# Epidemiology



# Outline



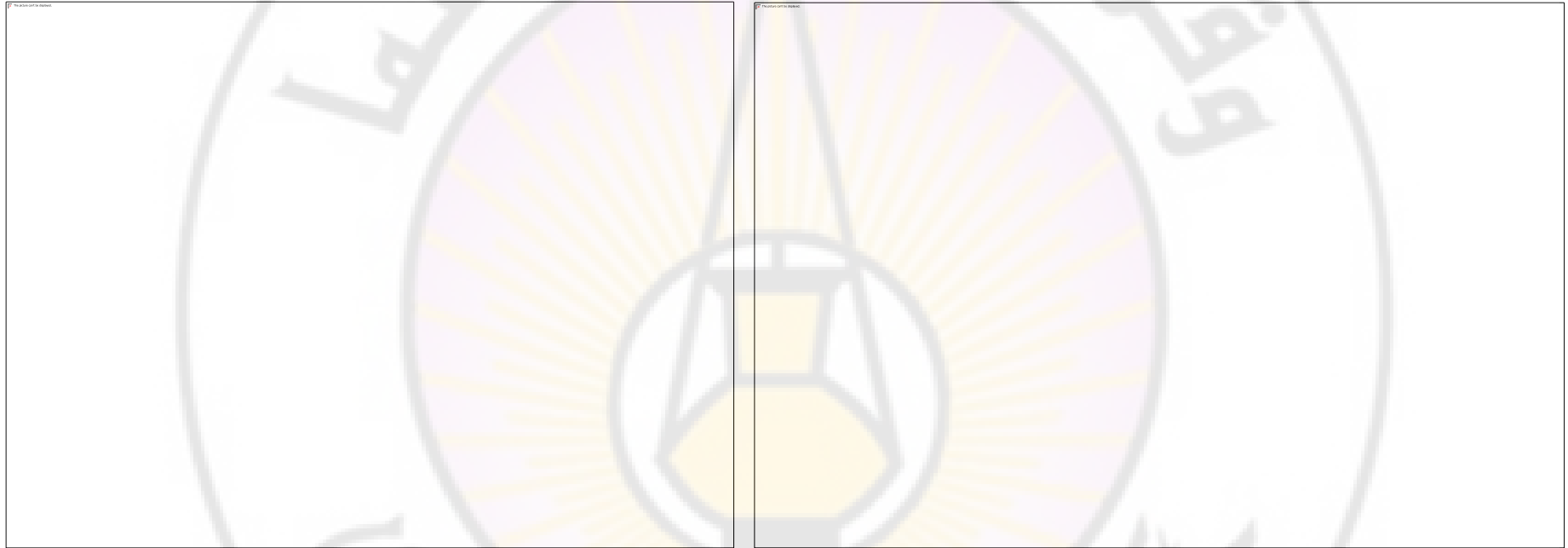
# Cancer Incidence



# Cancer Prevalence

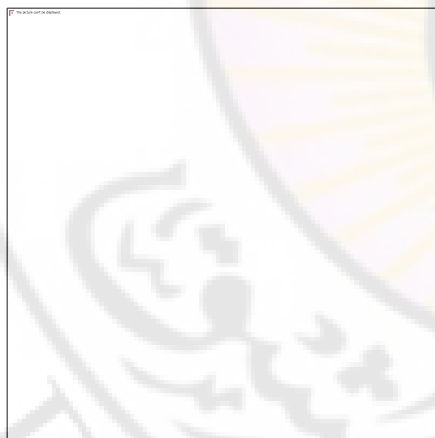


# Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program



Damascus University

# 2017 Estimated Stats



<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>

جامعة دمشق  
Damascus University

# 2017 Estimated Stats



<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>

Damascus University





<http://seer.cancer.gov/registries/terms.html>



<http://seer.cancer.gov/registries/terms.html>



<http://seer.cancer.gov/registries/terms.html>

# Cancer Mortality





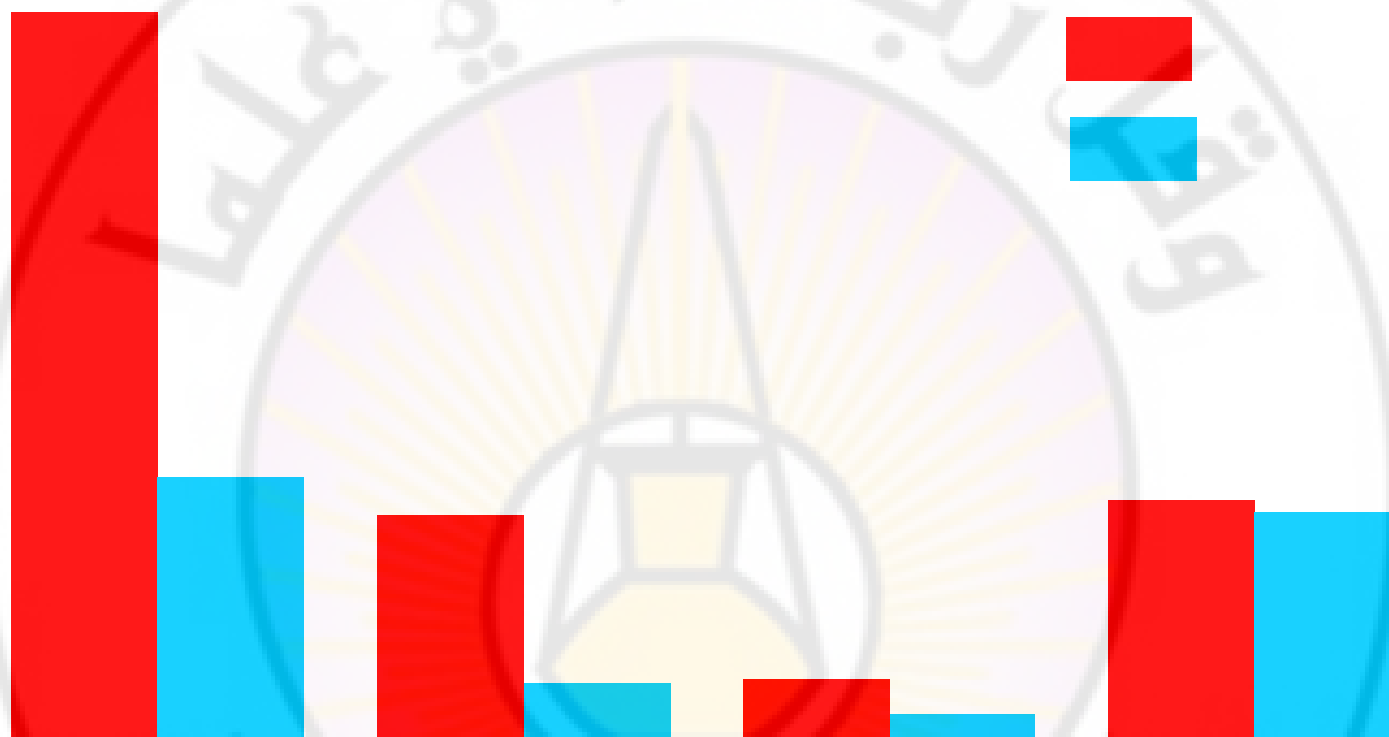
<http://seer.cancer.gov/registries/terms.html>

# US Mortality, 2014



[http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/LCWK9\\_2013.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/LCWK9_2013.pdf)

# Change in the US Death Rates\* by Cause, 1950 & 2005



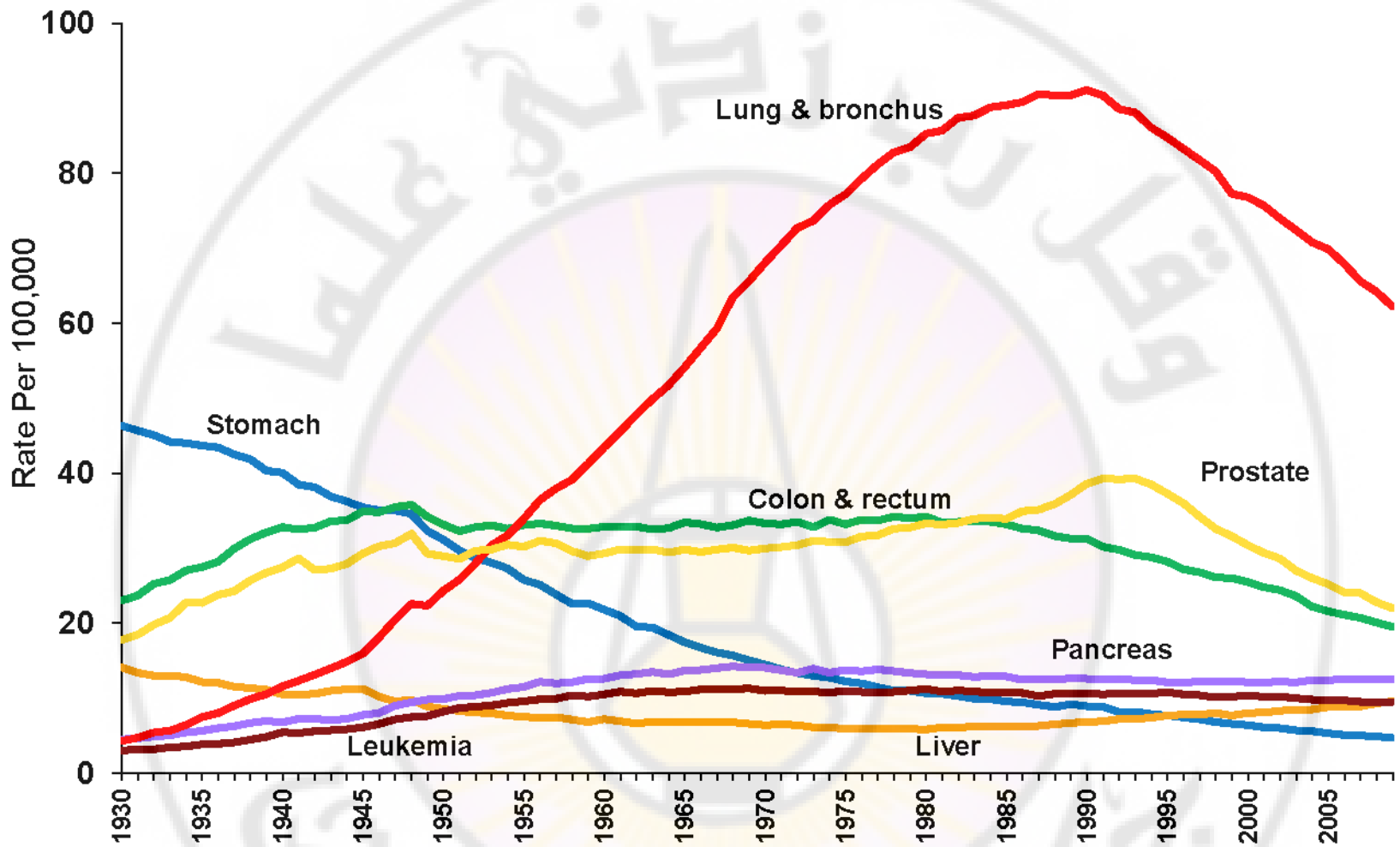
Damascus University



<http://seer.cancer.gov/registries/terms.html>



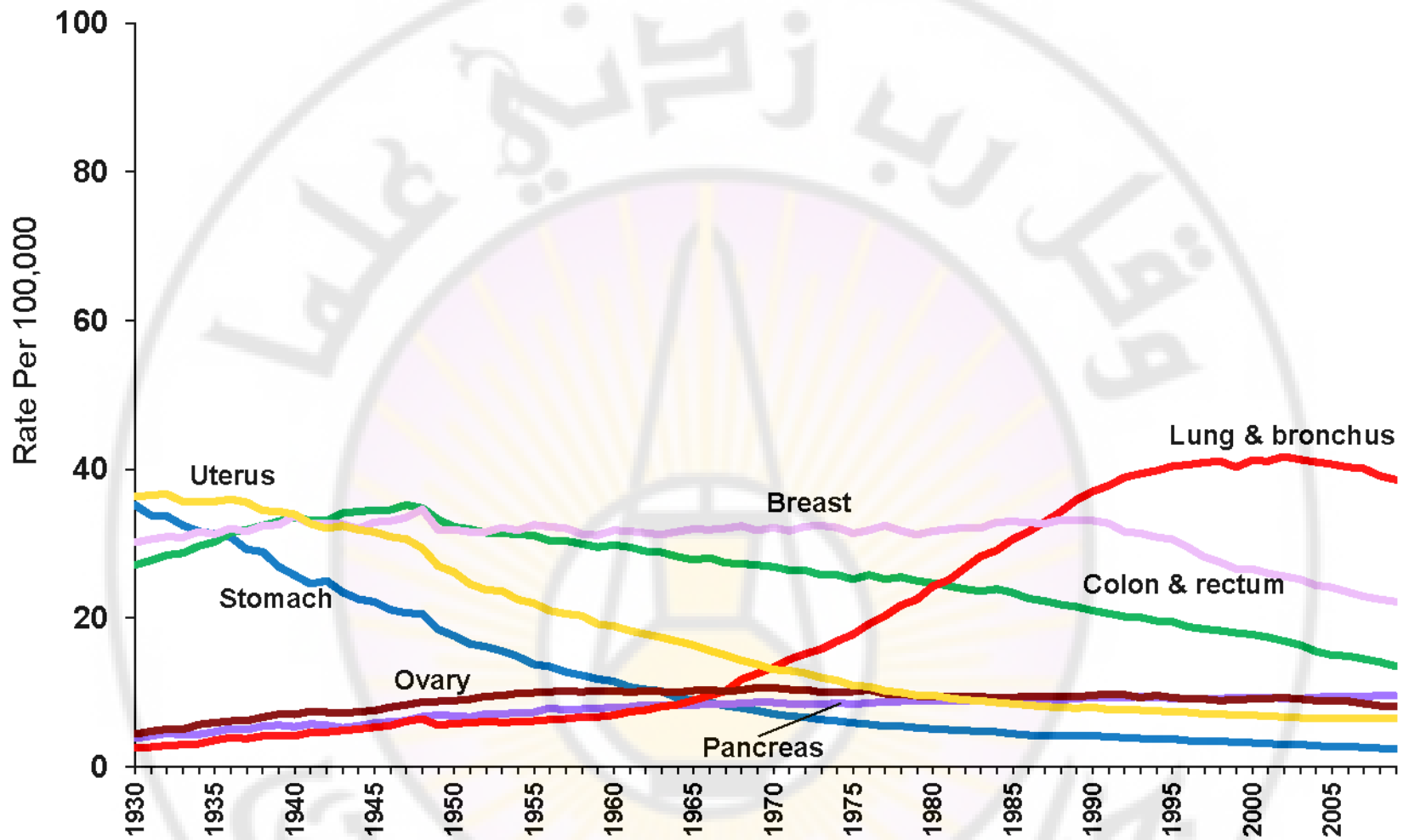
# Cancer Death Rates\* Among Men, US, 1930-2009



\*Age-adjusted to the 2000 US standard population.

Source: US Mortality Data 1960-2009, US Mortality Volumes 1930-1959, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention.

# Cancer Death Rates\* Among Women, US, 1930-2009



\*Age-adjusted to the 2000 US standard population.

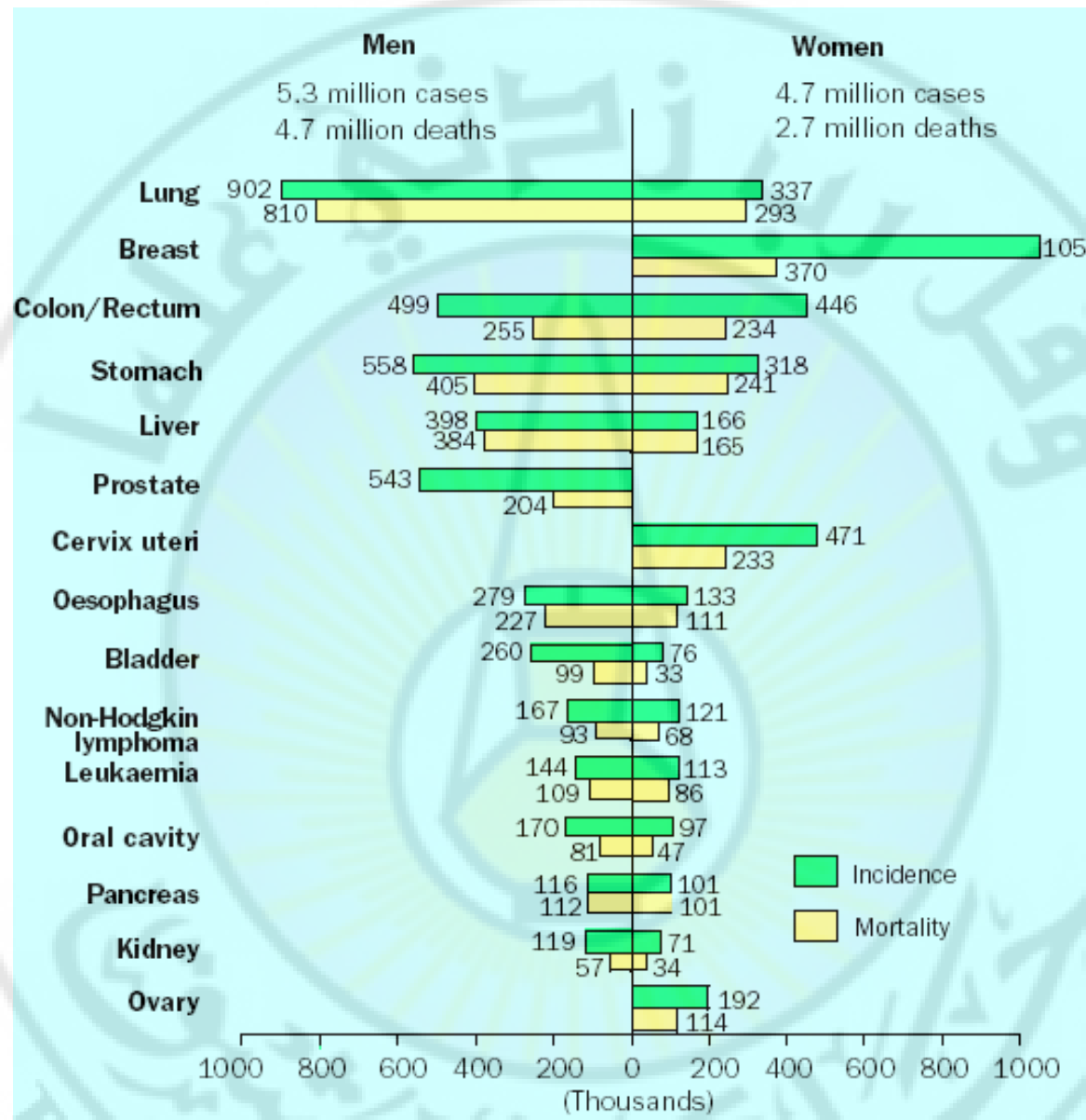
Source: US Mortality Data 1960-2009, US Mortality Volumes 1930-1959, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention.

## Trends in Five-year Relative Cancer Survival Rates (%), 1975-2008

Site	1975-1977	1987-1989	2002-2008
All sites	49	56	68
Breast (female)	75	84	90
Colon	51	61	65
Leukemia	34	43	58
Lung & bronchus	12	13	17
Melanoma	82	88	93
Non-Hodgkin lymphoma	47	51	71
Ovary	36	38	43
Pancreas	2	4	6
Prostate	68	83	100
Rectum	48	58	68
Urinary bladder	73	79	80

5-year relative survival rates based on patients diagnosed from 2002 to 2008, all followed through 2009.  
 Source: SEER Cancer Statistics Review 1975-2009 (SEER 9 registries), National Cancer Institute, 2012.

# Estimated Numbers of New Cases and Deaths – by Sex and Site - 2000

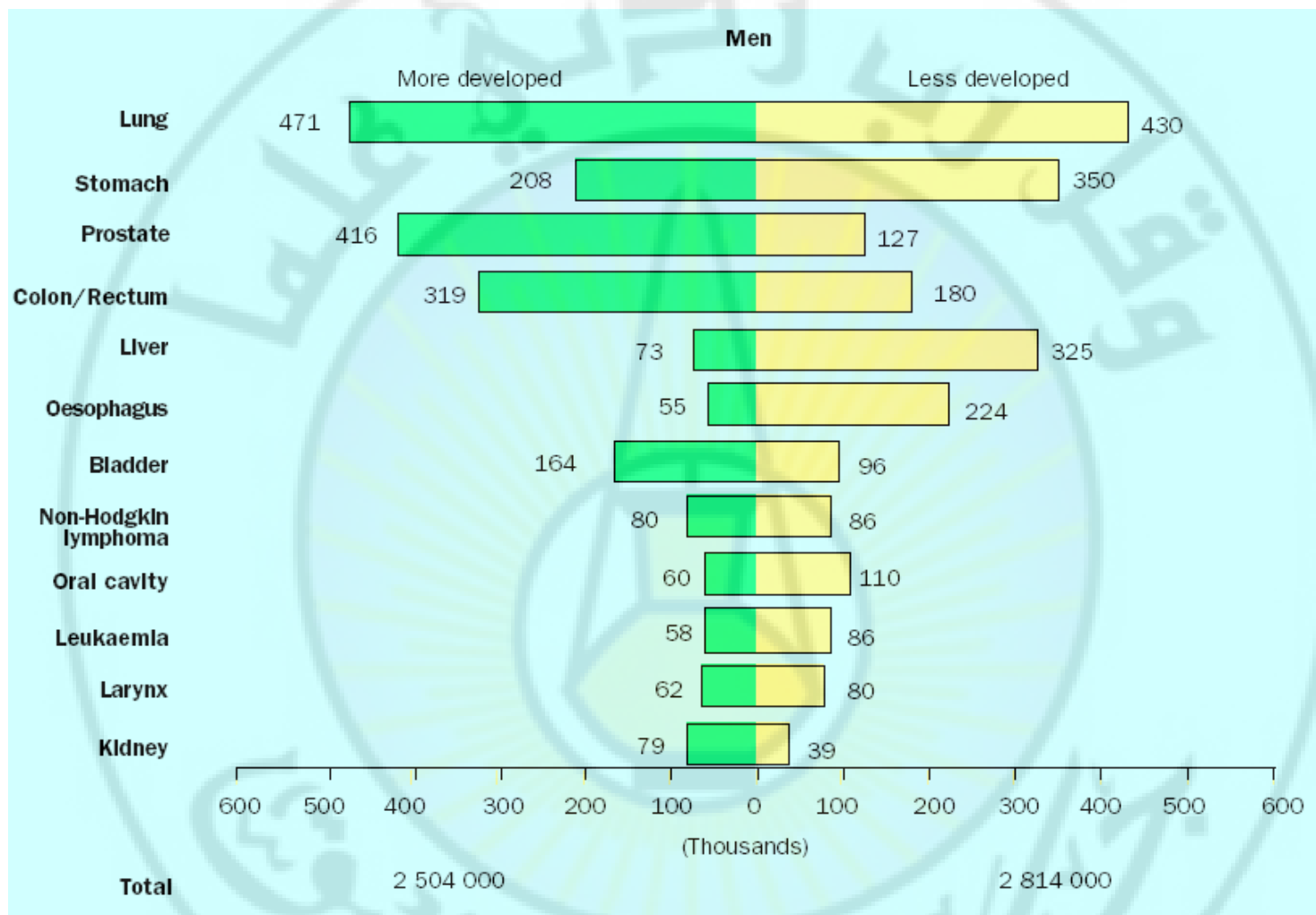


Damascus University

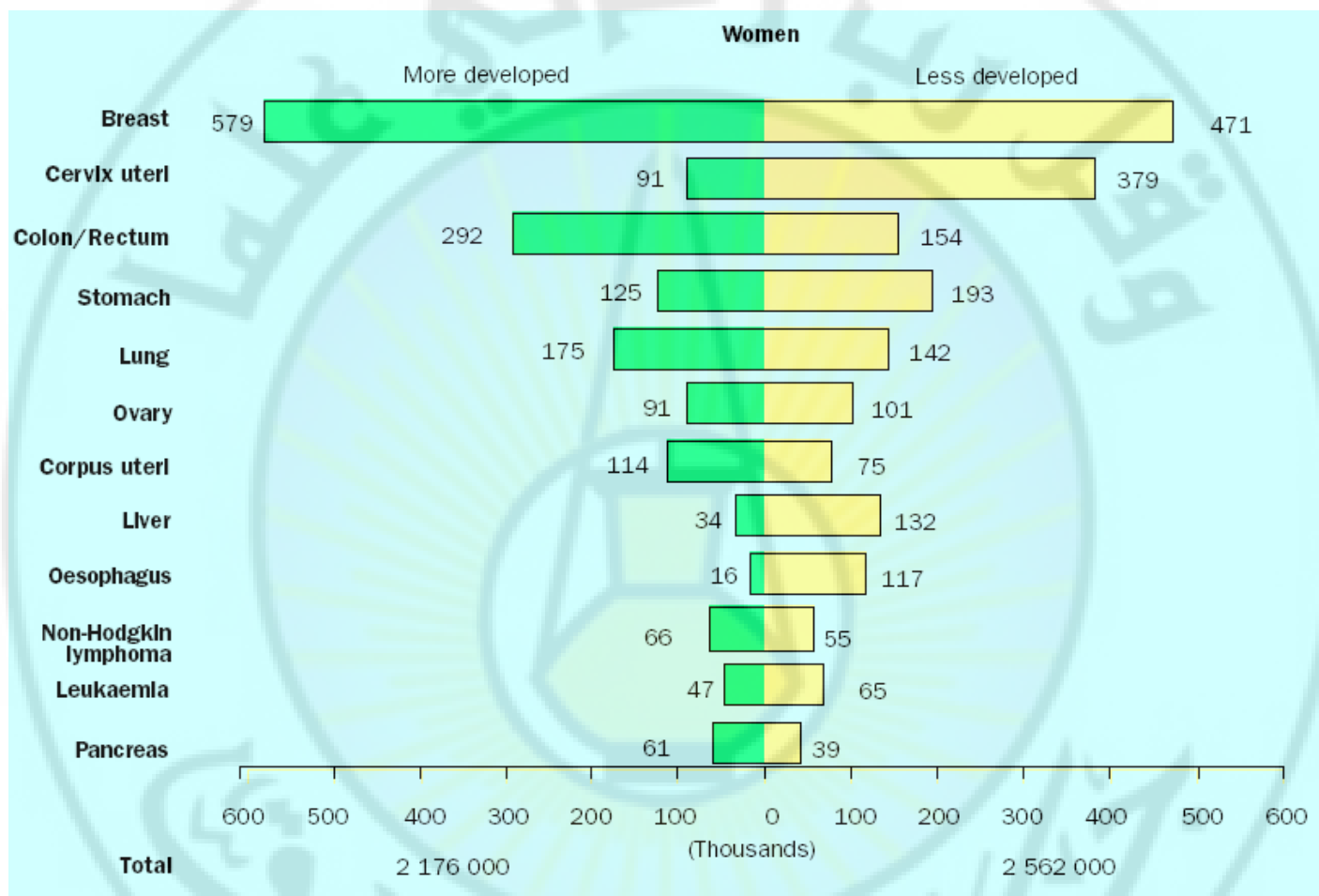
# Geographic Variation



# Estimated Numbers of New Cases of the 12 Most Common Cancers in Developed and Developing Countries – Males - 2000



# Estimated Numbers of New Cases of the 12 Most Common Cancers in Developed and Developing Countries – Females - 2000



# Geographic Variation

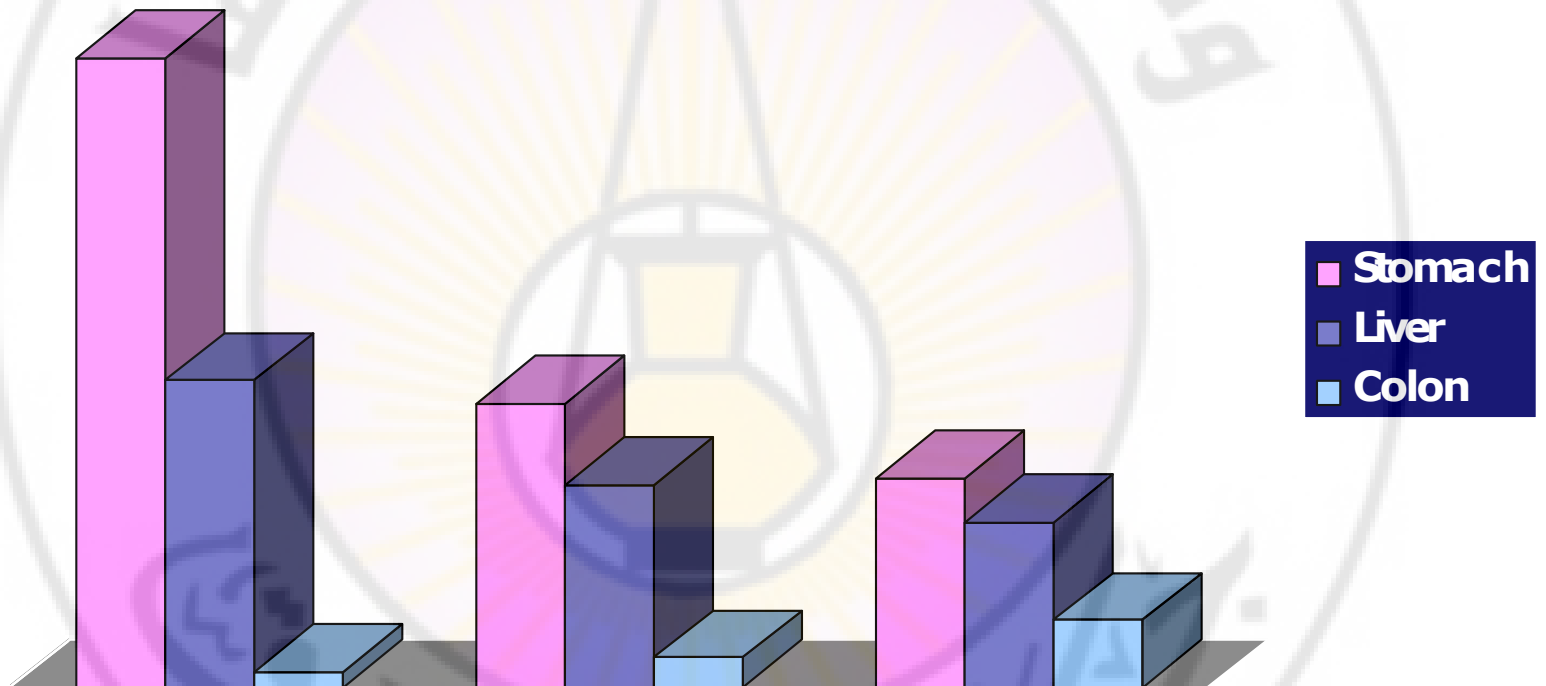




# Geographic Variation



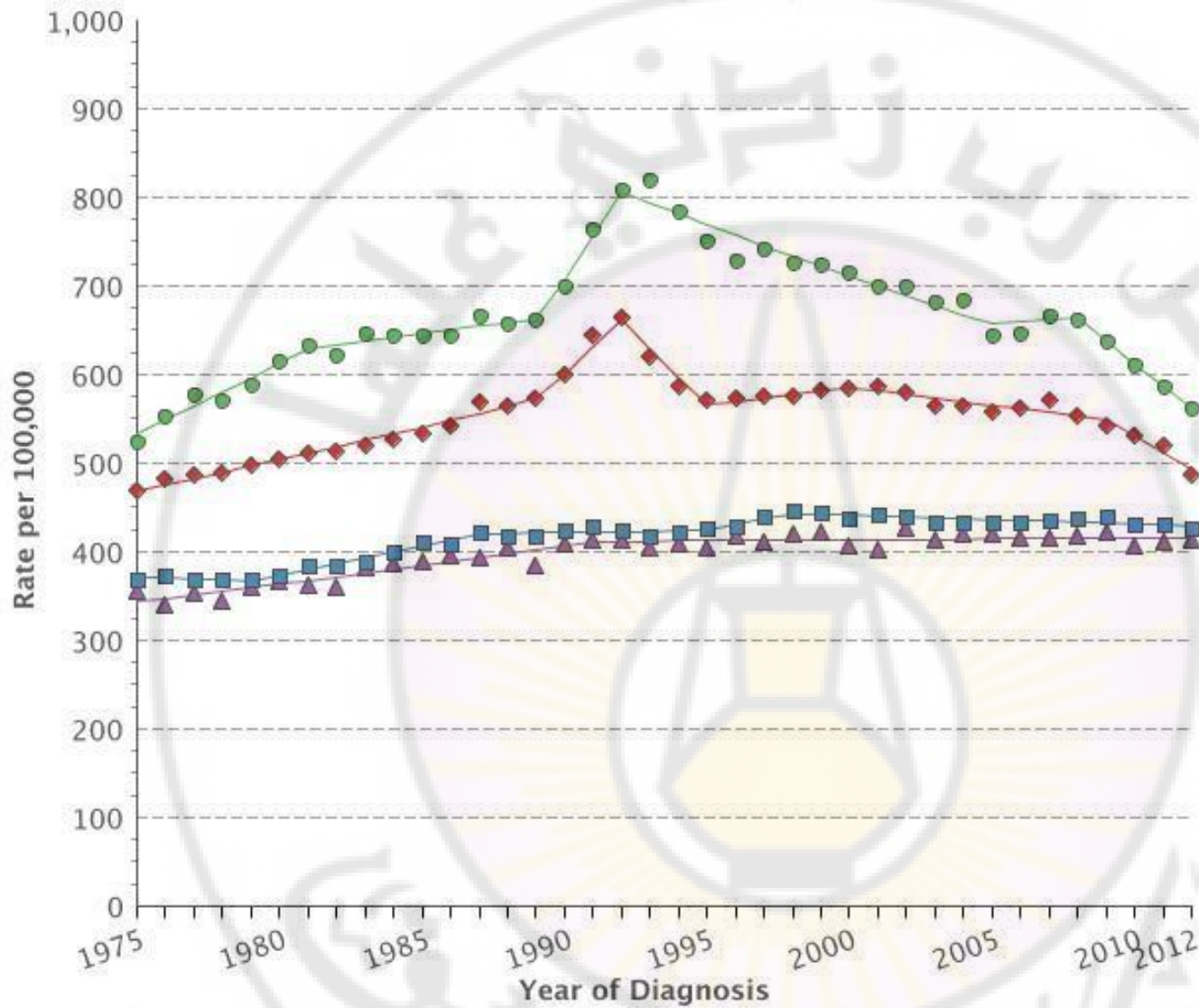
**Relative risk of mortality from cancer of the stomach, liver, and colon among Japanese men in Japan, Japanese men in California, and sons of Japanese immigrants compared with white men in California**



# Racial Variation

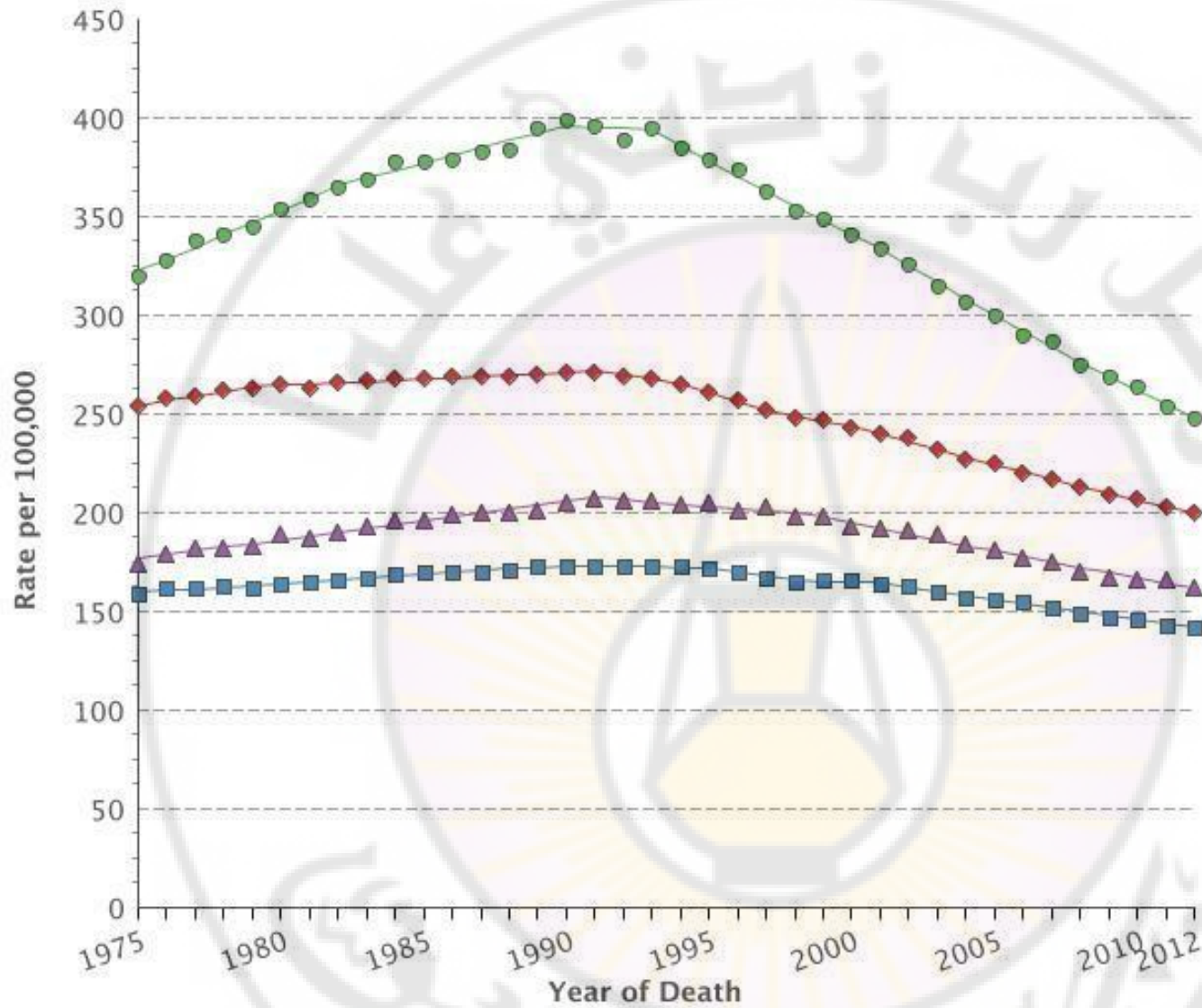


Age-Adjusted SEER Incidence Rates  
By Race and Sex  
All Sites, All Ages,  
1975-2012 (SEER 9)



<http://seer.cancer.gov/registries/terms.html>

Age-Adjusted U.S. Mortality Rates  
By Race and Sex  
All Sites, All Ages,  
1975-2012



<http://seer.cancer.gov/registries/terms.html>

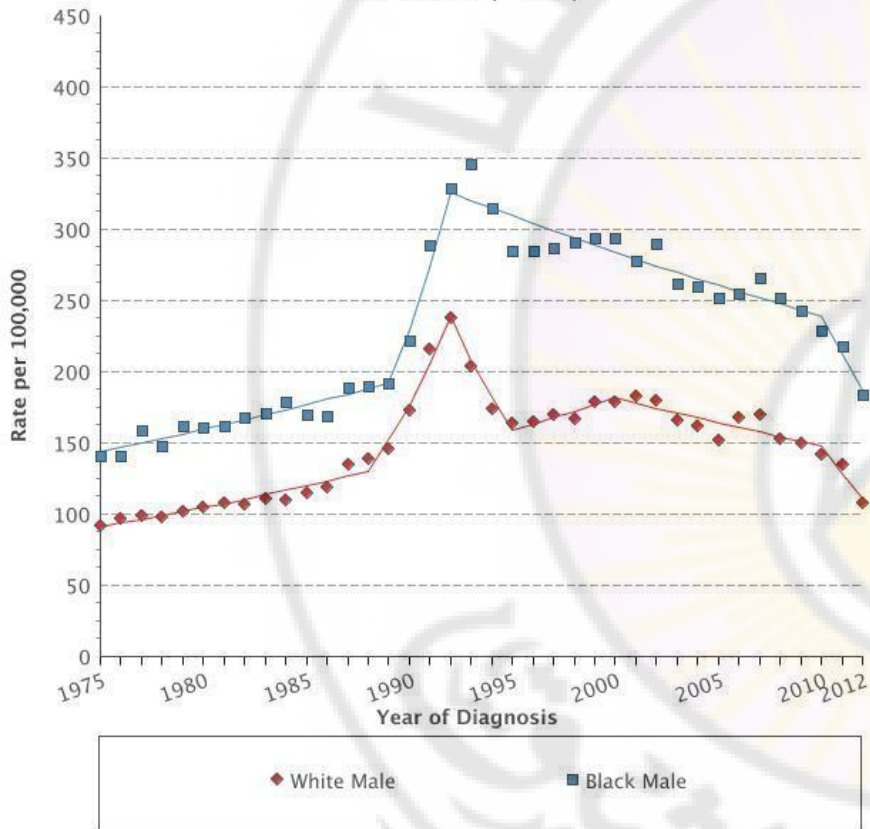


Damascus University

# Prostate Cancer, by Race

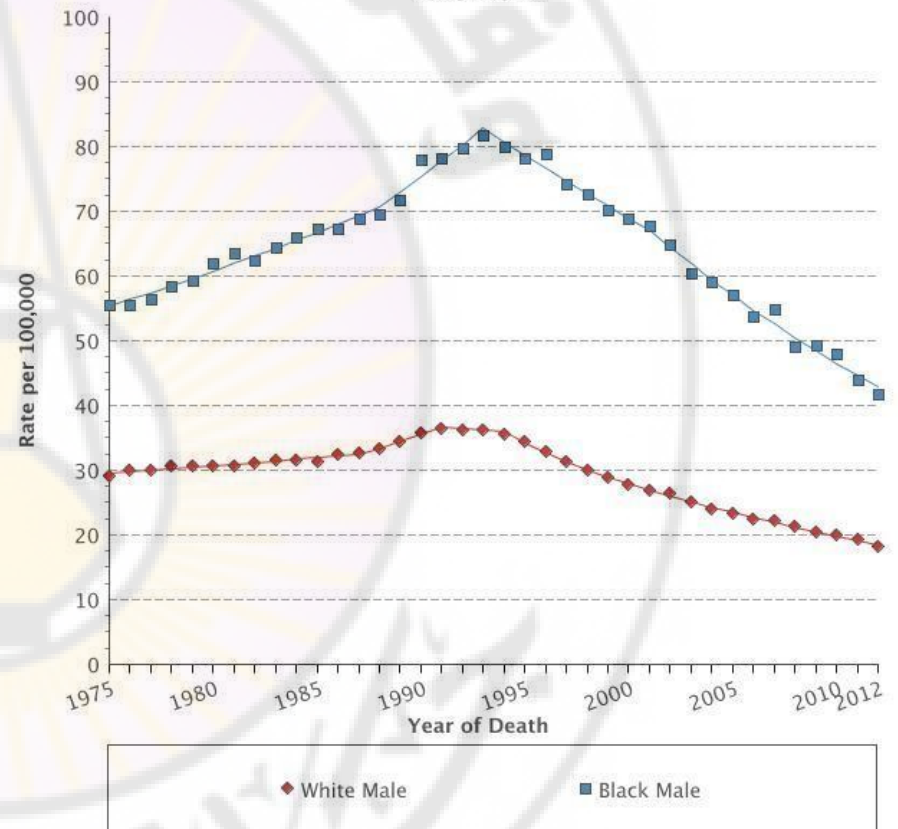
## Incidence

Age-Adjusted SEER Incidence Rates  
By Race and Sex  
Prostate, All Ages,  
1975-2012 (SEER 9)



## Mortality

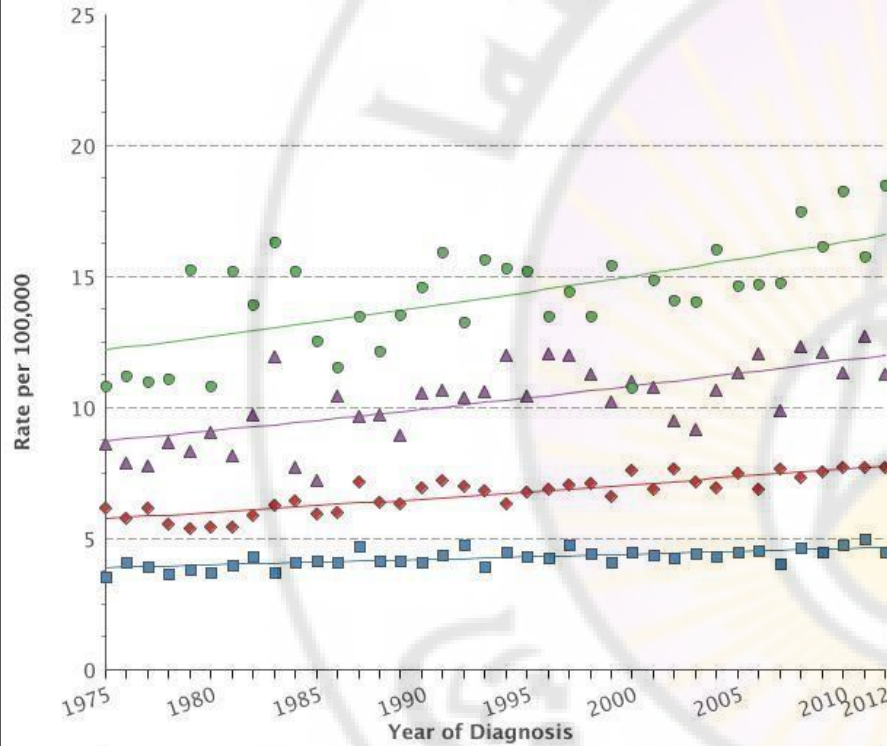
Age-Adjusted U.S. Mortality Rates  
By Race and Sex  
Prostate, All Ages,  
1975-2012



# Multiple Myeloma, by Race & Sex

## Incidence

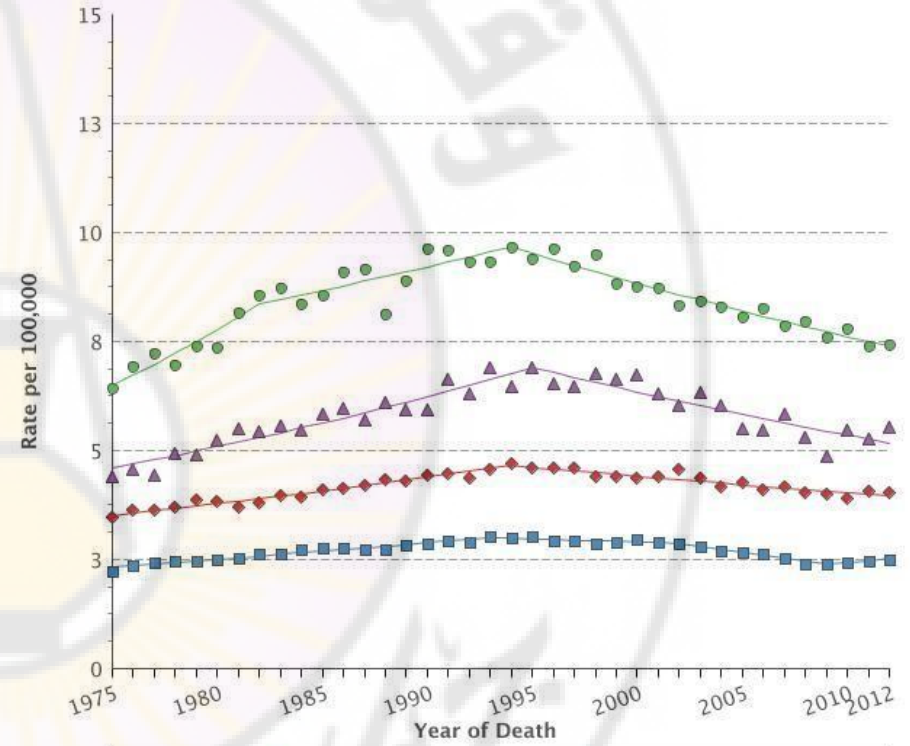
Age-Adjusted SEER Incidence Rates  
By Race and Sex  
Myeloma, All Ages,  
1975-2012 (SEER 9)



◆ White Male  
■ White Female  
● Black Male  
▲ Black Female

## Mortality

Age-Adjusted U.S. Mortality Rates  
By Race and Sex  
Myeloma, All Ages,  
1975-2012

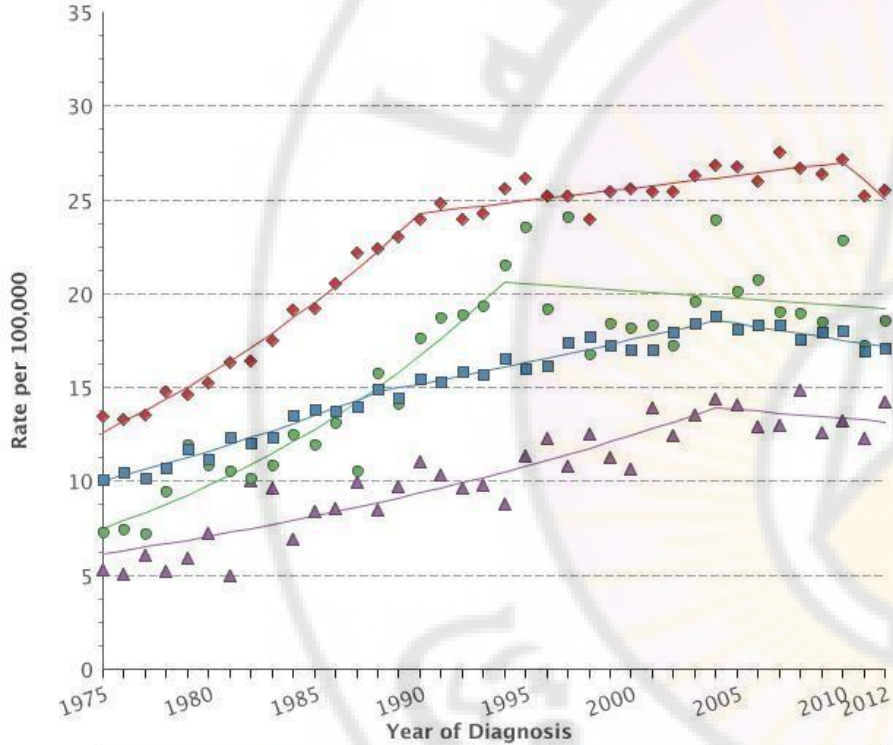


◆ White Male  
■ White Female  
● Black Male  
▲ Black Female

# Non Hodgkin Lymphoma, by Race & Sex

## Incidence

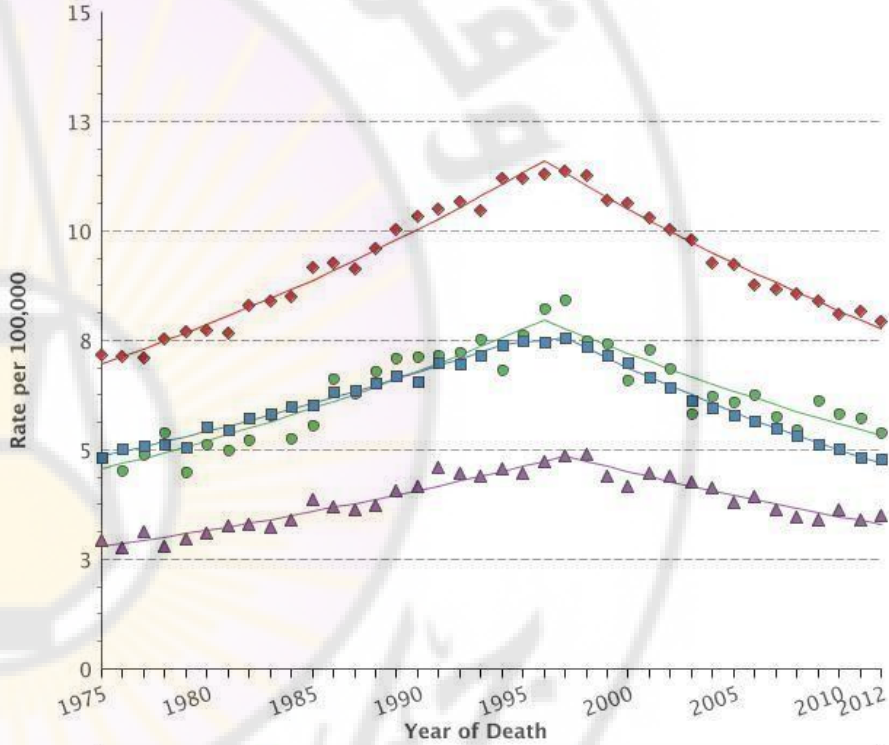
Age-Adjusted SEER Incidence Rates  
By Race and Sex  
Non-Hodgkin Lymphoma, All Ages,  
1975-2012 (SEER 9)



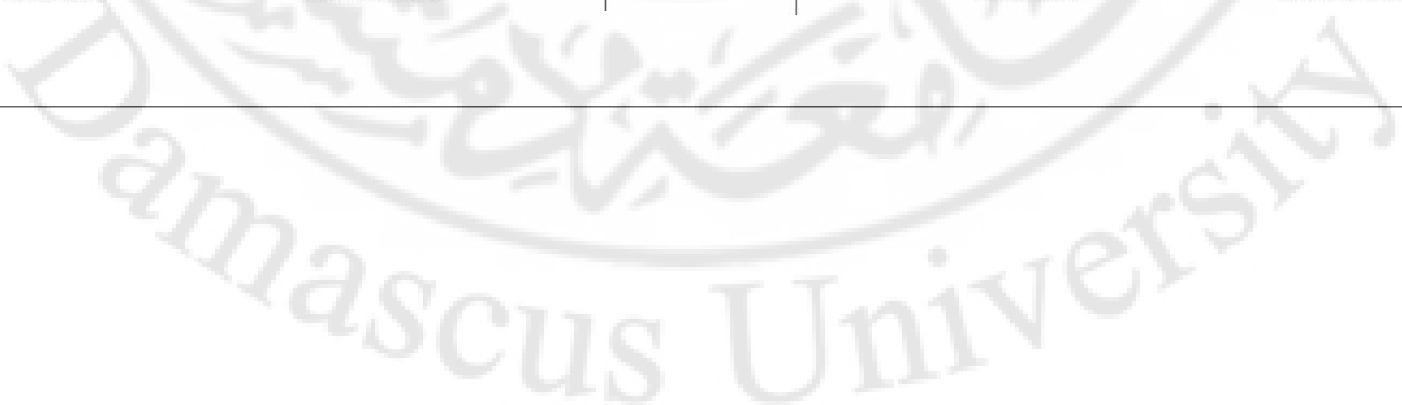
- White Male
- White Female
- Black Male
- Black Female

## Mortality

Age-Adjusted U.S. Mortality Rates  
By Race and Sex  
Non-Hodgkin Lymphoma, All Ages,  
1975-2012

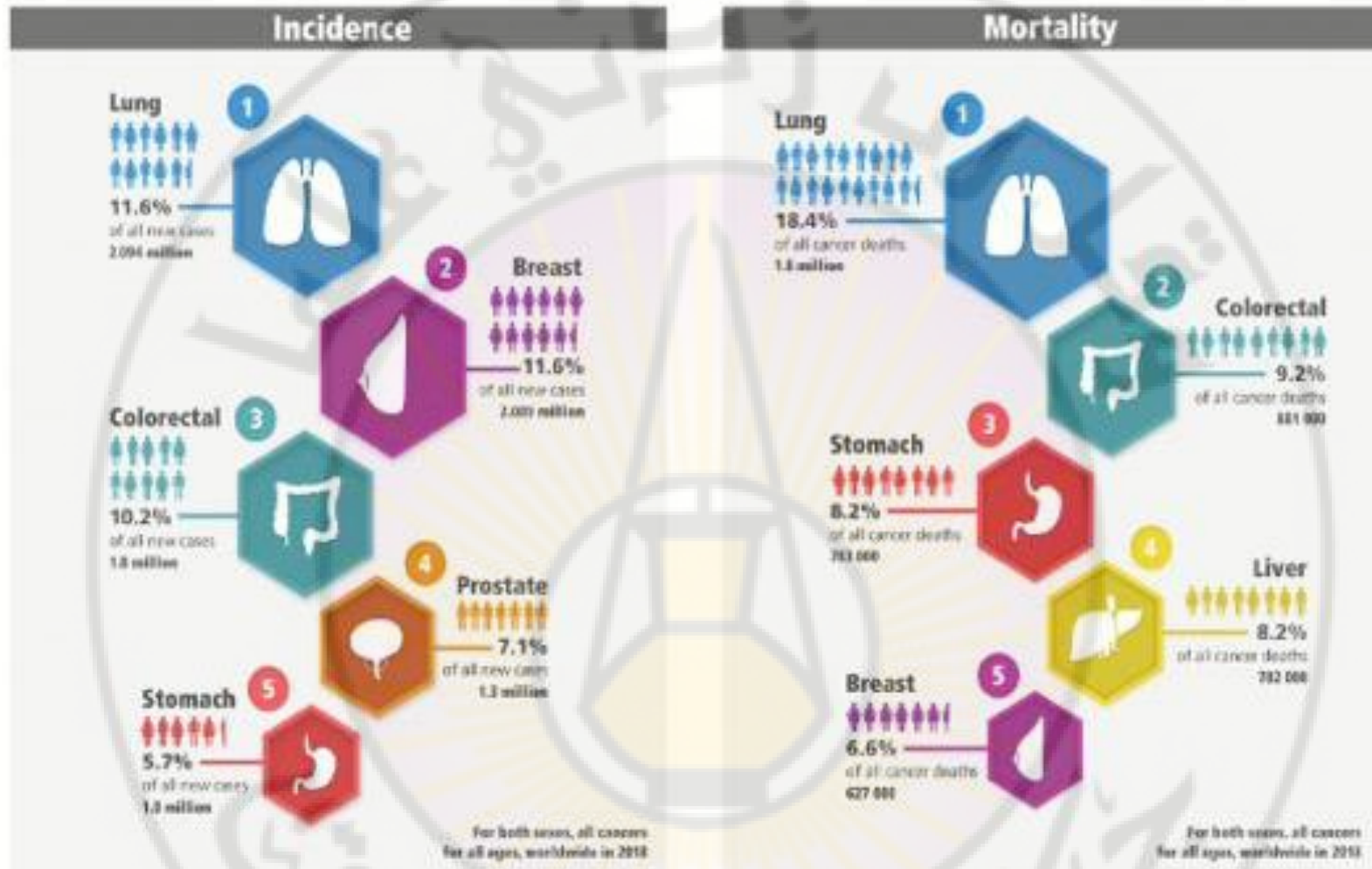


- White Male
- White Female
- Black Male
- Black Female

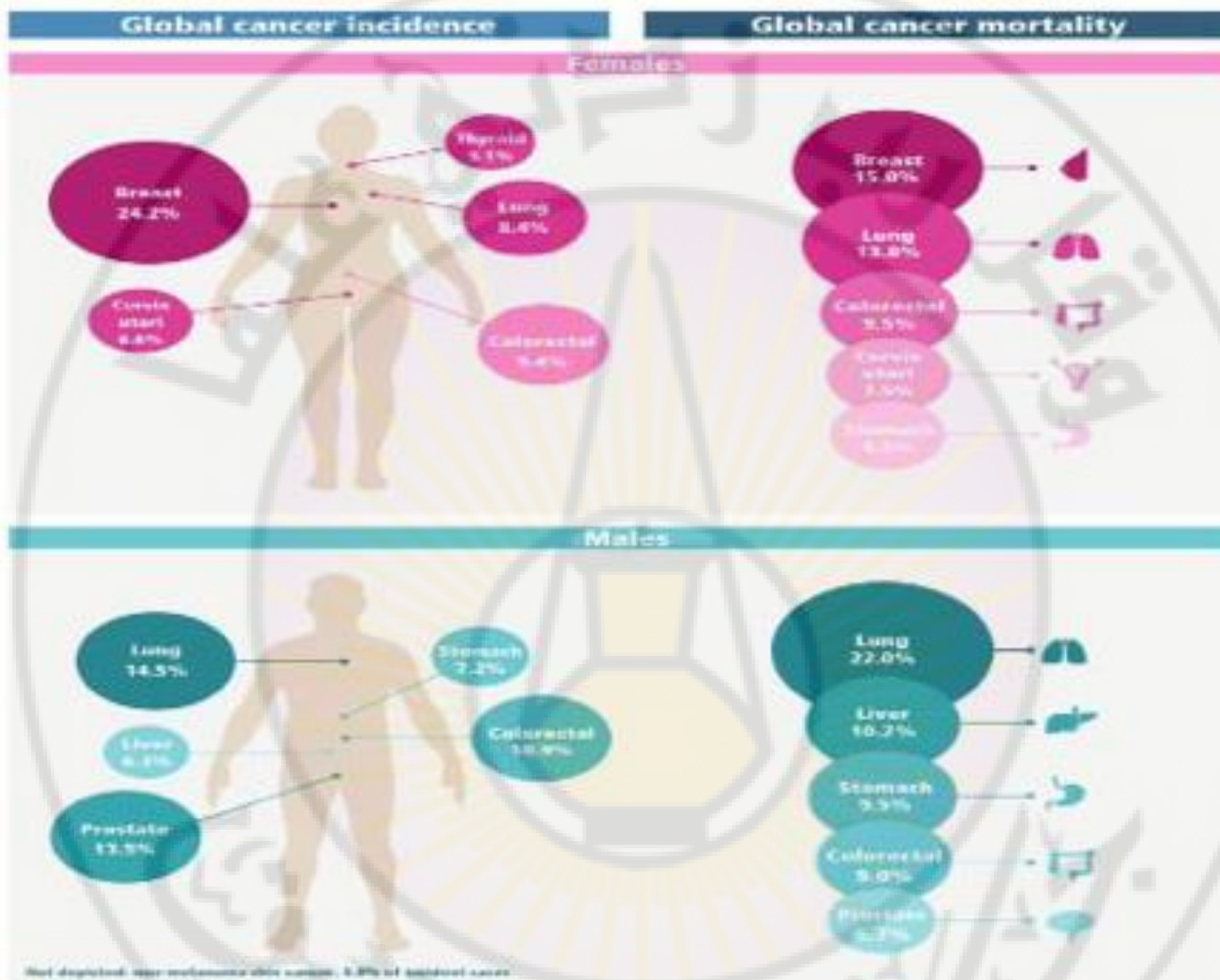




## Percentages of new cancer cases and cancer deaths worldwide in 2018



Data source: GLOBOCAN 2018  
 Available at Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)  
 © International Agency for Research on Cancer 2018



Data source: GLOBOCAN 2018  
Available on Global Cancer Observatory (http://gco.iarc.fr)  
© International Agency for Research on Cancer 2018





Search

نشرت دراسة حديثة اظهرت ان نسبة حدوث السرطان عالمياً  
لاتزال مستمرة في الزيادة بمعدل اصابة رجل من كل ٥ رجال  
وامرأة من كل ٦ نساء  
وأكثر السرطانات انتشارا هي الرئة في كلا الجنسين  
وسرطان الثدي عند النساء وثالثا سرطان الكولون والمستقيم  
وهذه الاصابات تحتل المراتب الثلاثة الاولى في نسبة الحدوث  
وكذلك ضمن المراتب الخمسة للوفيات حيث يحتل سرطان الرئة  
المرتبة الاولى والثدي المرتبة الخامسة والكولون المرتبة الثانية

Cancer Incidence Continues to Rise: 1 in 5  
Men, 1 in 6 Women

In 2018, an estimated 18.1 million new cases  
cancer will be diagnosed globally, and 9.6  
million will die from the disease, according to  
the latest report from the International  
Agency for Research on Cancer (IARC).  
One in 5 men and one in 6 women worldwide  
will develop cancer during their lifetime, and  
one in 8 men and one in 11 women

[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/  
10.3322/caac.21492](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492)



Write a comment...



Post



News Feed



Requests



Messenger

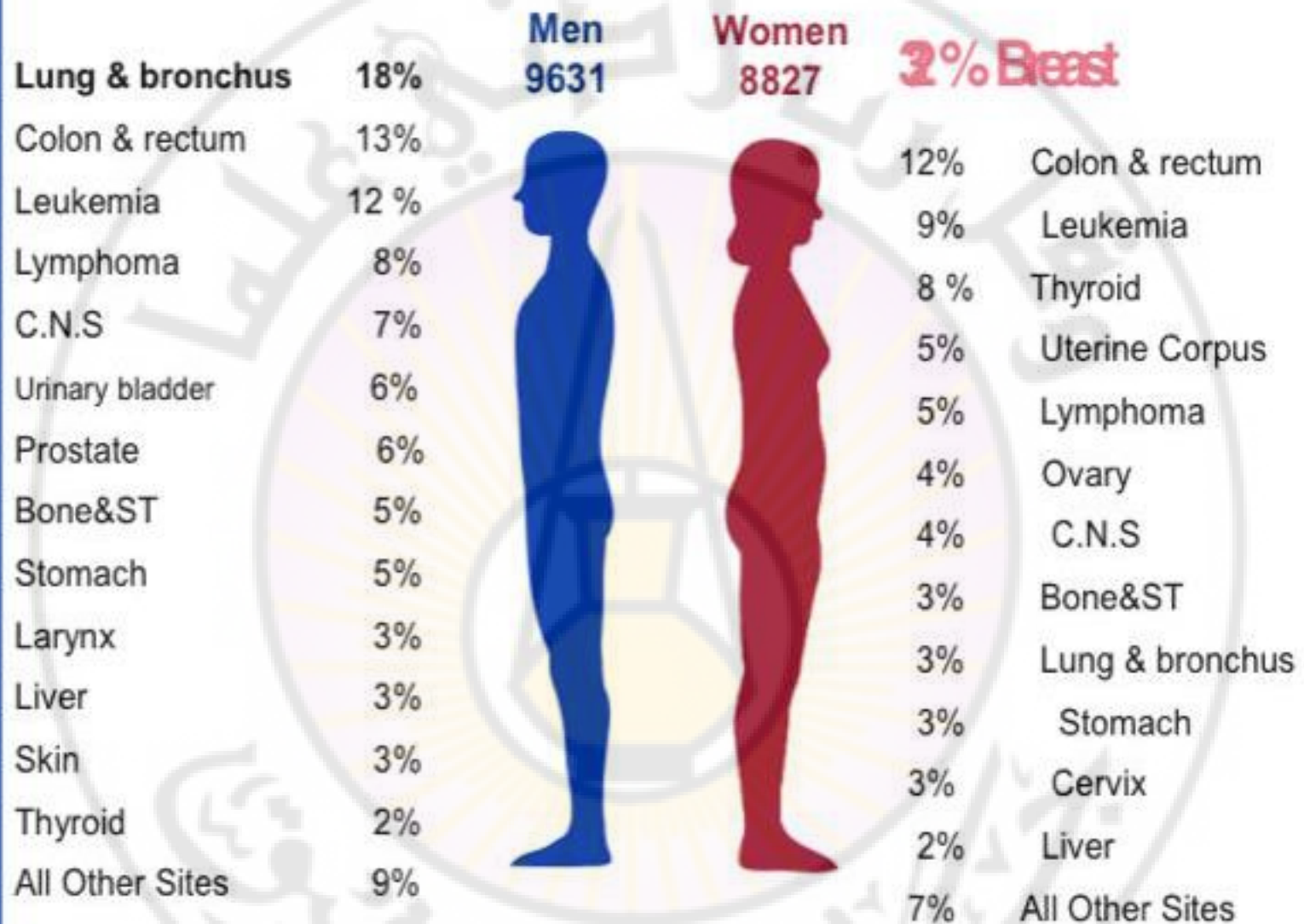


Notifications



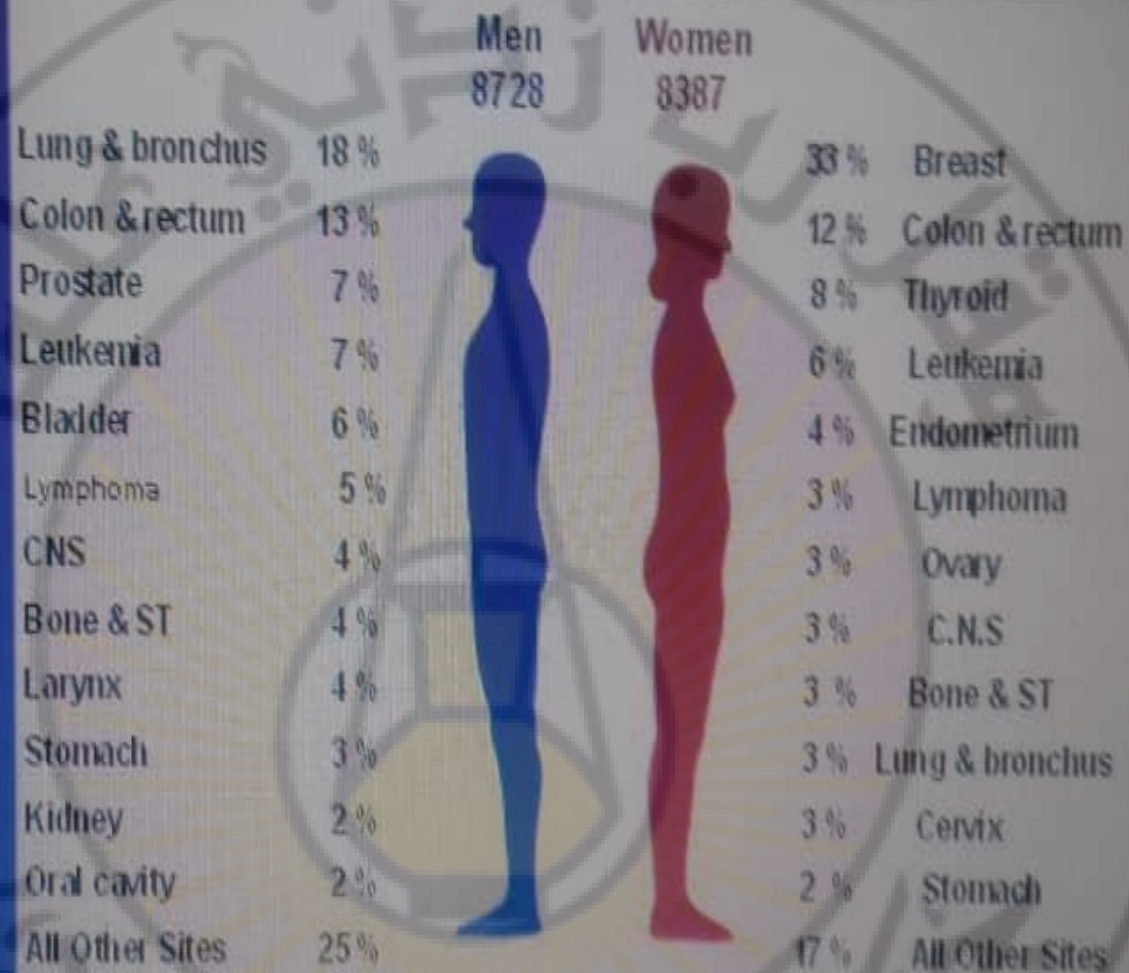
More

## 2016 registered Syrian Cancer Cases ( multi-centre study )



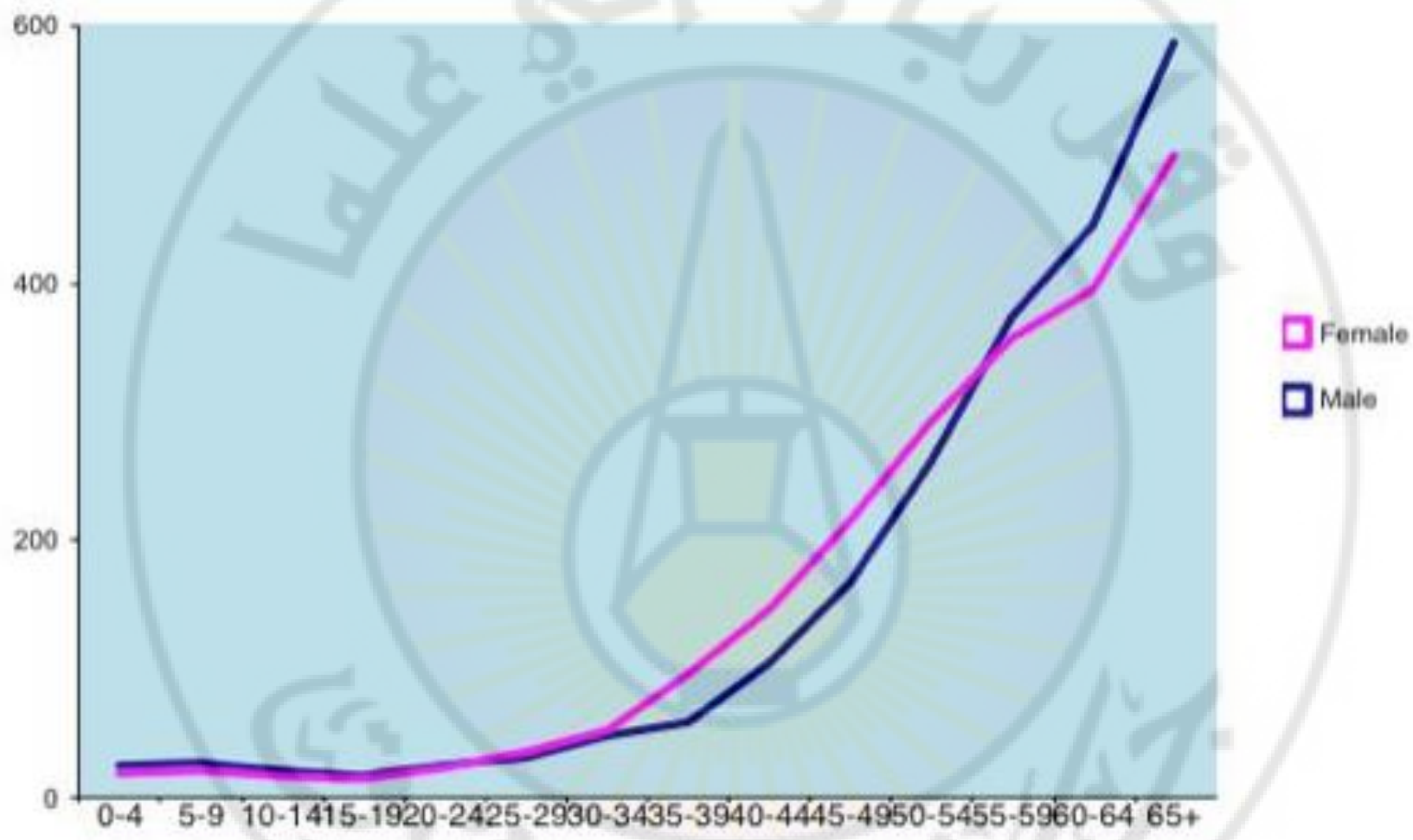
Source: Syrian National Cancer Registry,2016.(hospital Based)

## 2019 Registered Syrian Cancer Cases By SNCR\*



Source: Syrian National Cancer Registry 2019 (Hospital-Based Cancer Registry)

Damascus University



Damascus University

# Childhood Cancer in Syria 2016

## Childhood Cancer in Syria 2016

### Boys (0-15)

Boys	%
Leukemia & Lymphoma	54%
Brain & CNS	21%
Bones & ST	14%
Kidney	8%
All other sites	3%

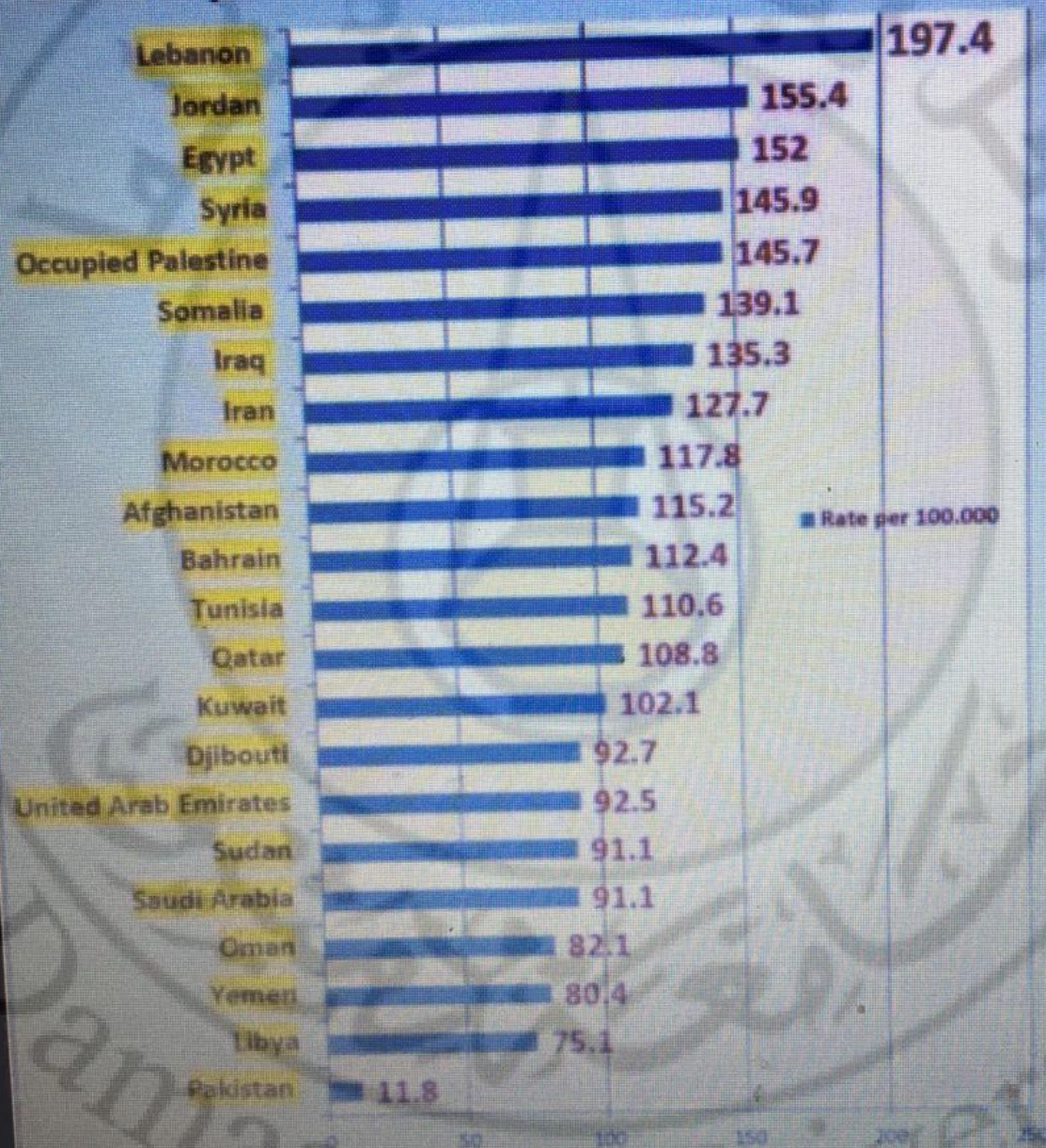


### Girls (0-15)

Girls	%
Leukemia & Lymphoma	51%
Brain & CNS	21%
Bone & ST	13%
Kidney	8%
All other sites	7%

أرقام لبنان في المرتبة الأولى  
 الصحة الحالة والأمراض السرطانية للعام 2016  
 نسبة الإصابات لكل 100.000 شخص عام 2012. (جميع أنواع السرطان)

NumbersLBN Health status morbidity 2016  
 Published by Ali Faour Rate per 100.000





# Risk Factors



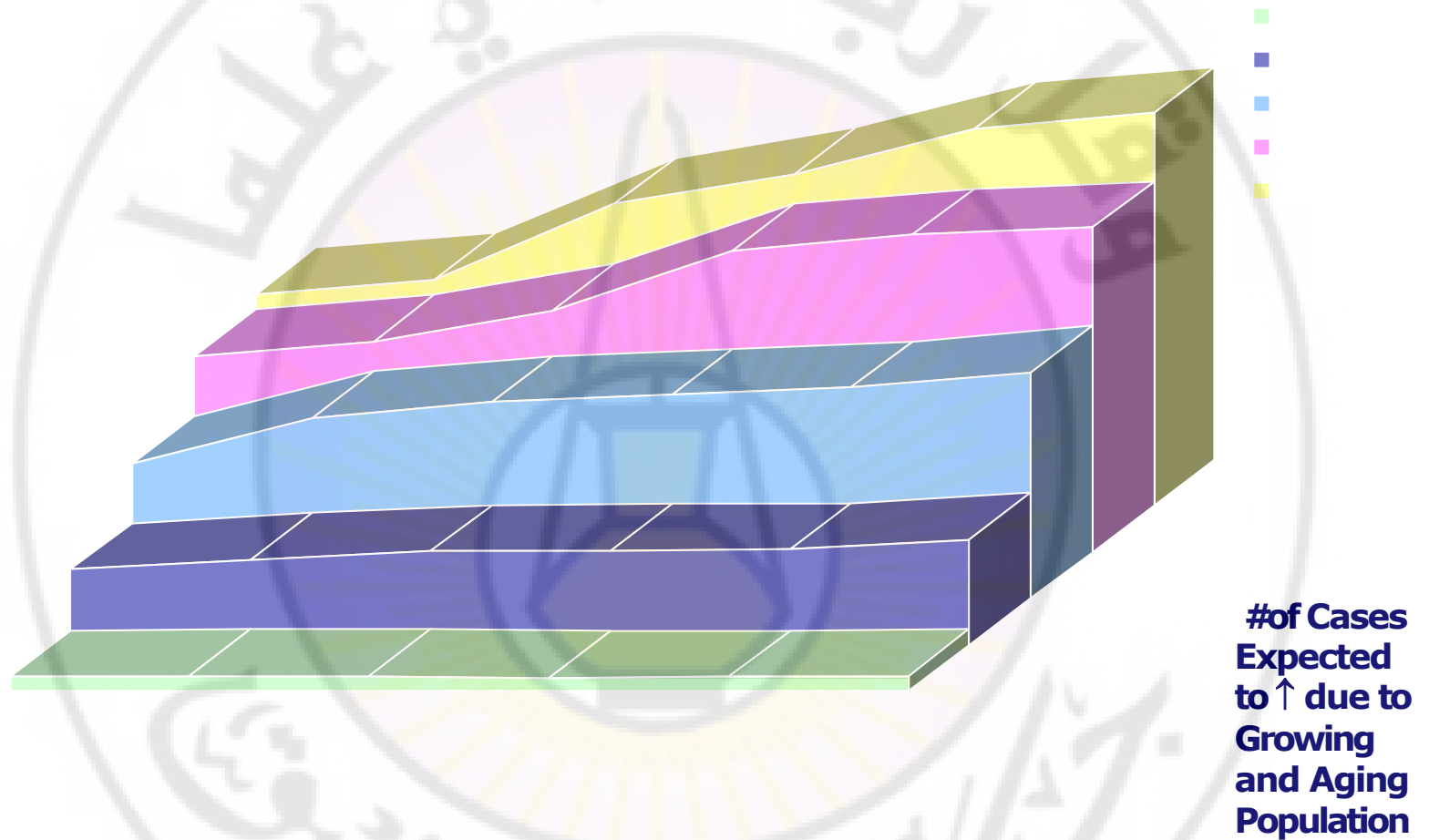
# Age and Disease



# Age and Cancer Incidence



# Projections of Cancer Cases between 2000 and 2050



# Risk Factors – Un-modifiable



# Risk Factors – Un-modifiable

- Family history of cancer



# Risk Factors – Un-modifiable

- Reproductive factors



# Risk Factors – Un-modifiable

- Physical / ethnic characteristics





# Risk Factors – Un-modifiable

- Residential or occupational characteristics



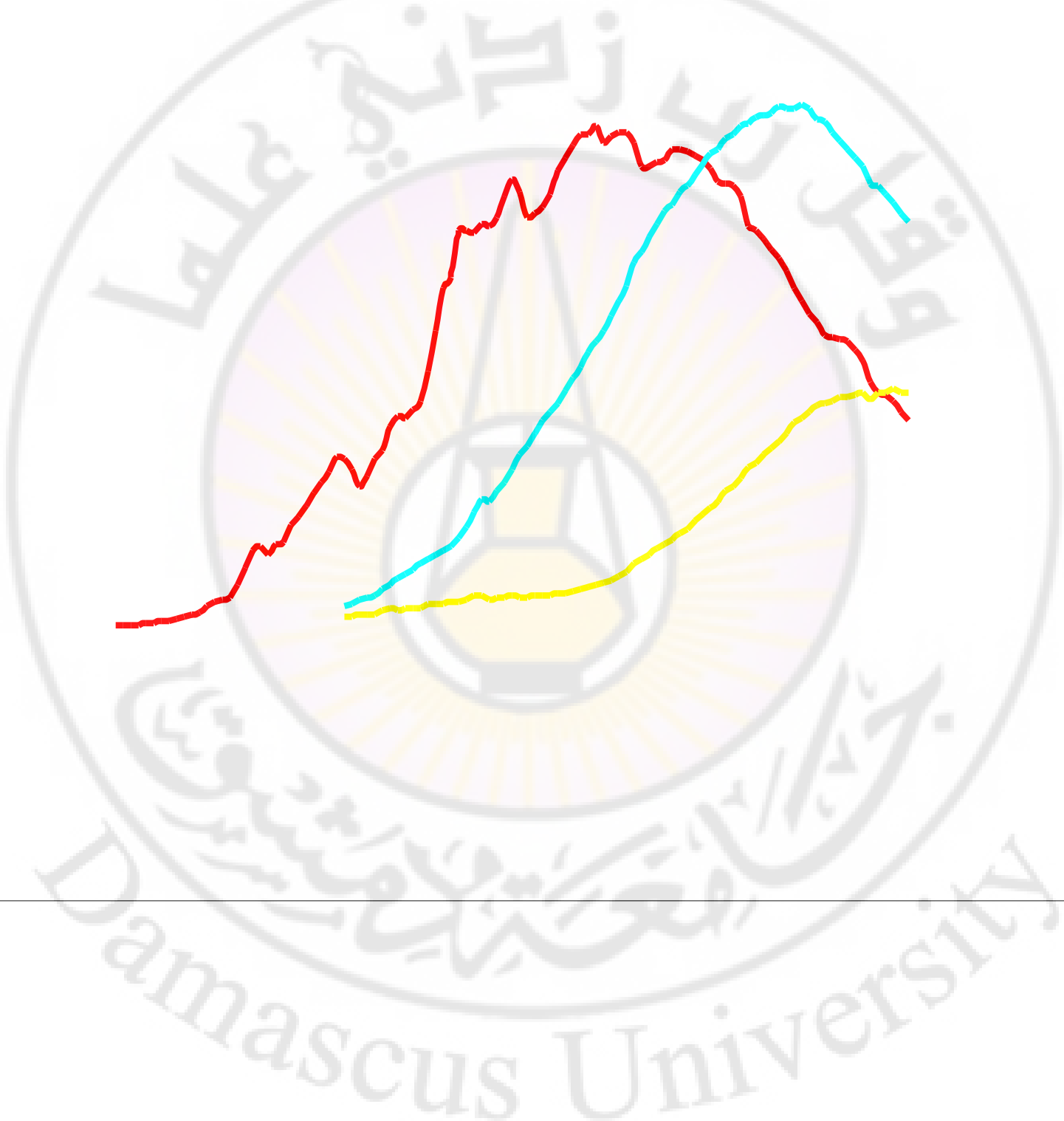
# Risk Factors



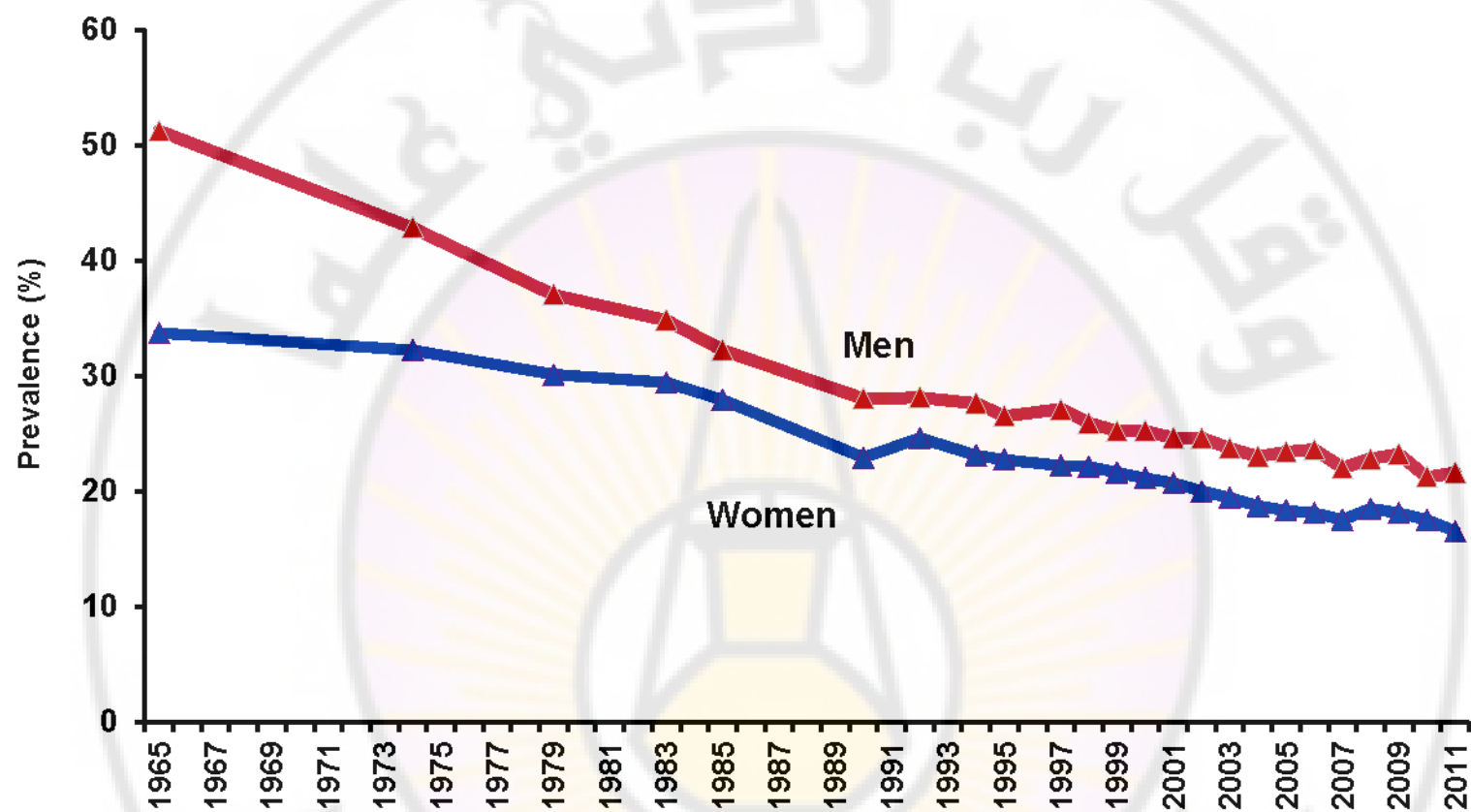
# Tobacco Use



# Tobacco Use in the US, 1900-2004



## Trends in Cigarette Smoking, Adults 18 and Older, US, 1965-2011



Redesign of survey in 1997 may affect trends. Estimates are age adjusted to the 2000 US standard population. Source: National Health Interview Survey, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2012.

# ACS Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention

- Eat five or more servings of vegetables and fruit each day

Damascus University

# ACS Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention



# Trends in Prevalence (%) of No Leisure-Time Physical Activity, by Educational Attainment, Adults $\geq 18$ , US, 1992-2006





# ACS Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention



# Obesity Definition

Obese class I

Obese class II

Obese class III

Damascus University



# Obesity Trends

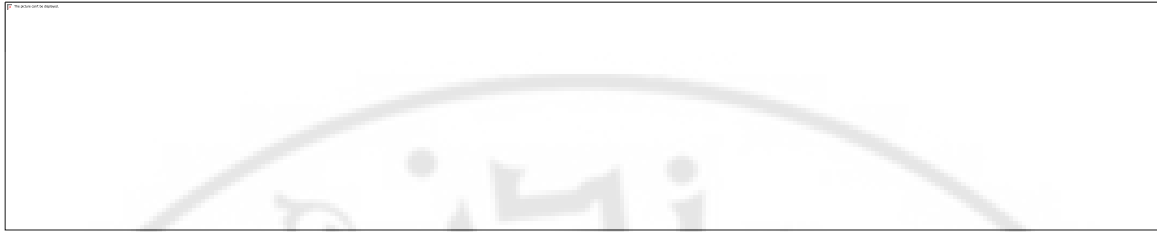
# Secular Changes in Environment



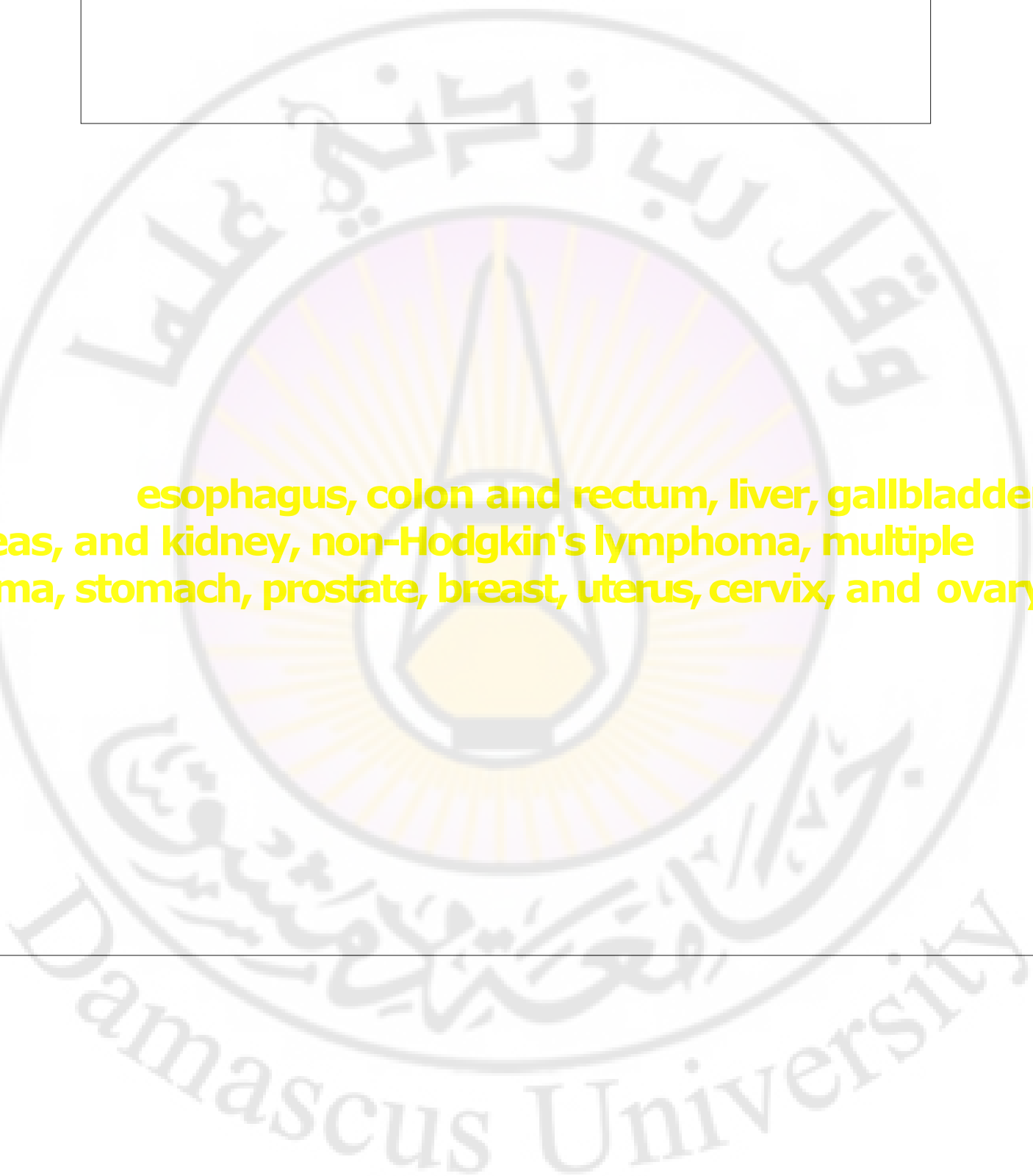
Damascus University

# Health Consequences





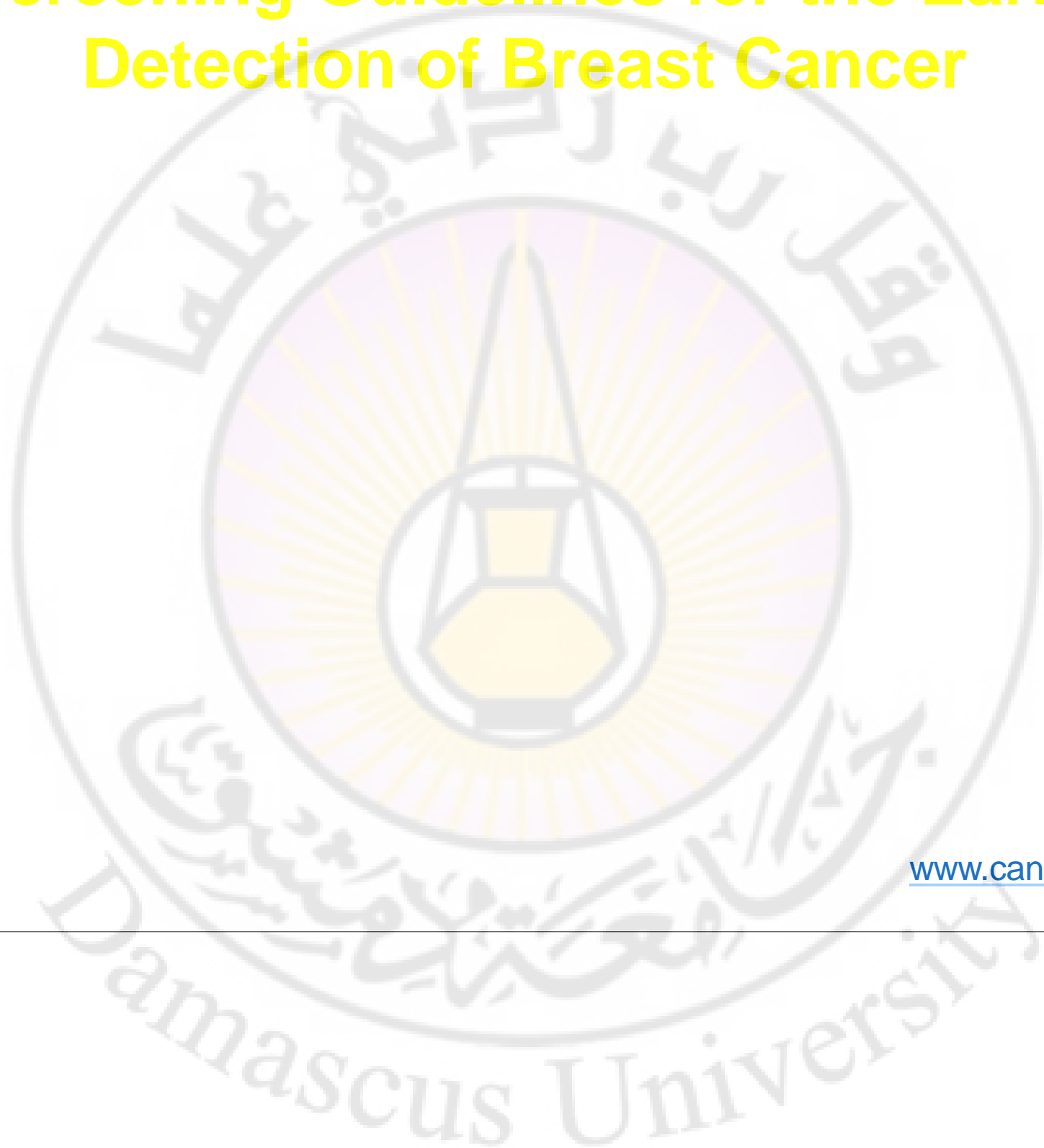
**esophagus, colon and rectum, liver, gallbladder, pancreas, and kidney, non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma, stomach, prostate, breast, uterus, cervix, and ovary**





# Screening

# Screening Guidelines for the Early Detection of Breast Cancer



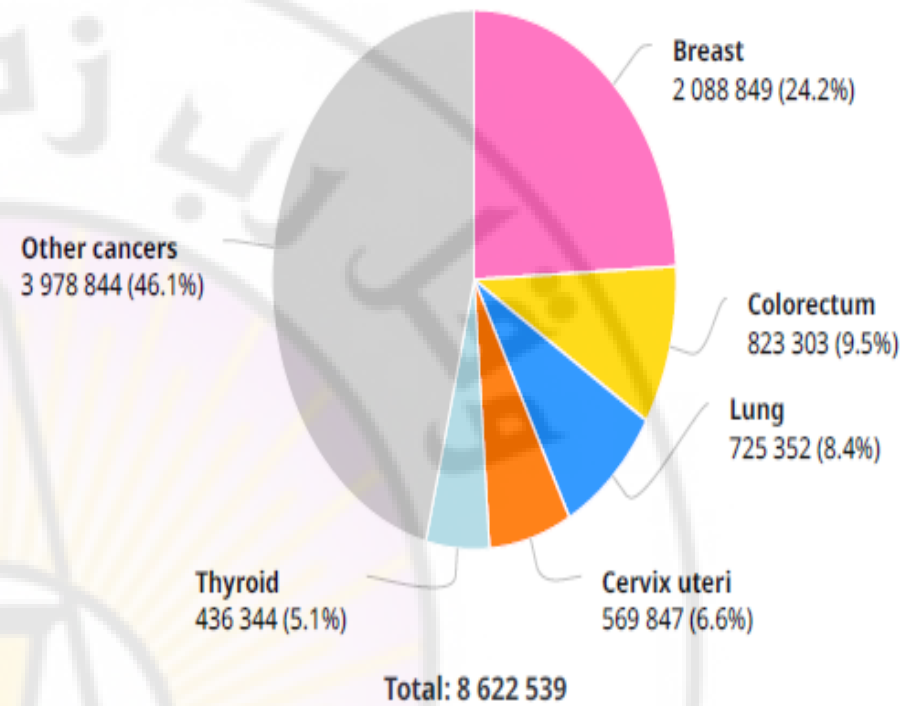
[www.cancer.org](http://www.cancer.org)



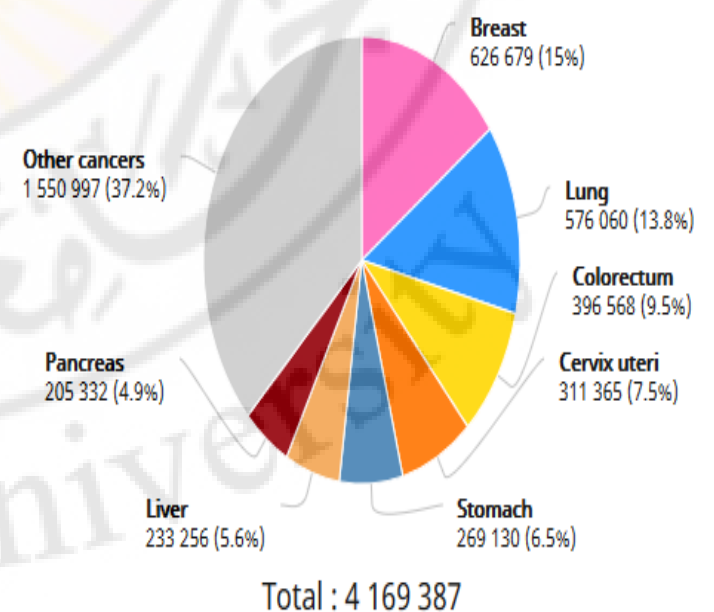
# EPIDEMIOLOGY

- breast cancer is the most common cancer in women.
- Breast cancer is the leading cause of cancer death in women.
- The lifetime risk is 1 of 8 for women living into their 80s.

## Number of new cases in 2018, females, all ages

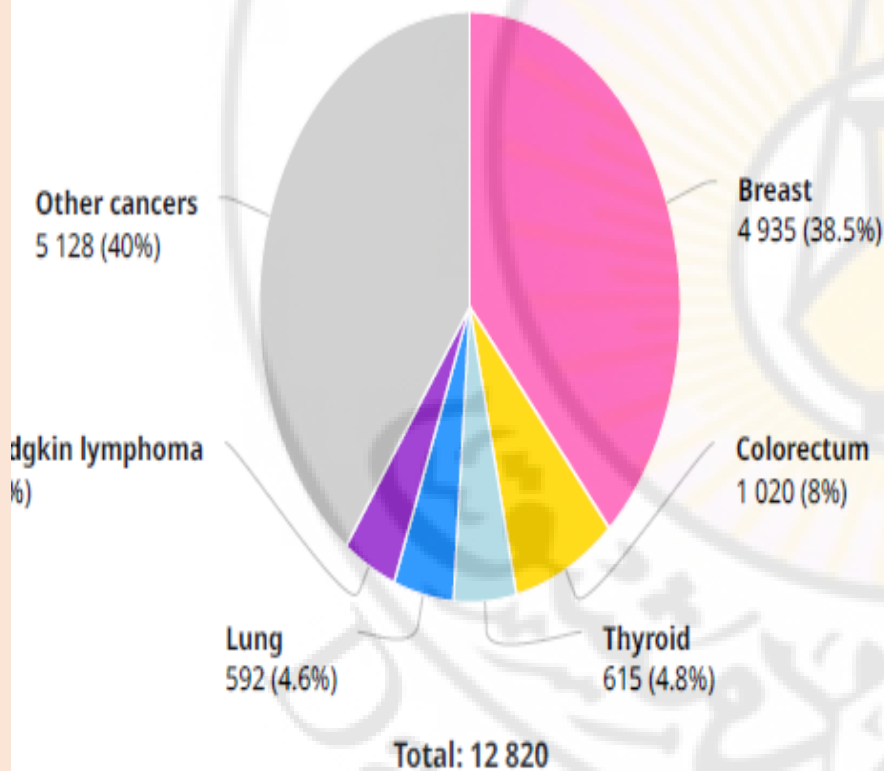


## Estimated number of deaths in 2018, worldwide, all cancers, females

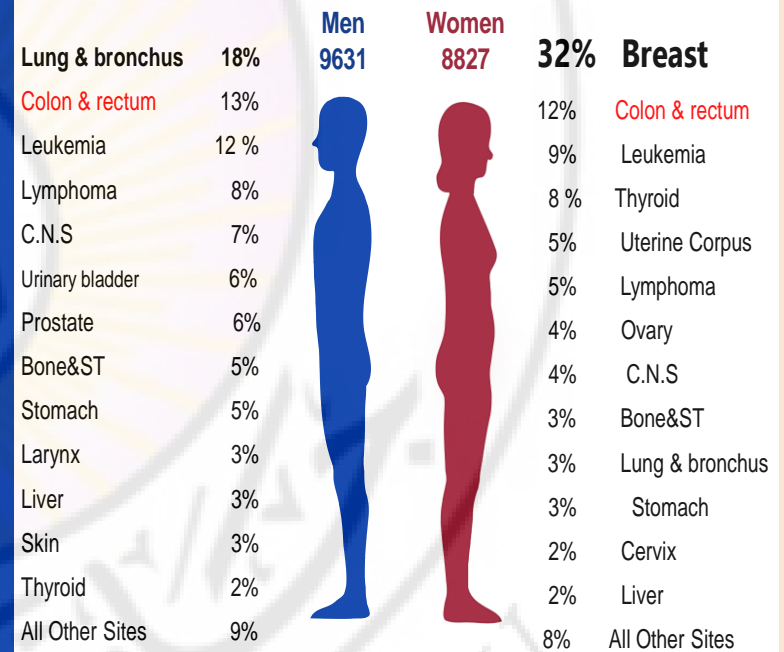


# In Syria

Number of new cases in 2018, females, all ages



2016 Estimated Syrian Cancer Cases ( multi-centre study )



Source: Syrian National Cancer Registry, 2016, (hospital Based)

## Etiologic Factors ( risk factors)

**Age.** Approximately 75% of all cases are diagnosed in postmenopausal women.

**Female gender.** Male/ female 1/100

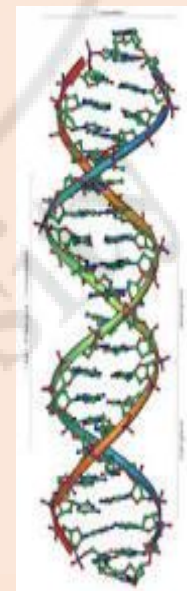


- **Family history**
- **Genetic mutations**

Approximately 10% of breast cancer.

**BRCA-1.** 50% to 85% lifetime risk for breast cancer.

**BRCA-2.** increased risk of a unique spectrum of human neoplasms



- Hormonal factors

Endogenous estrogen exposure  
Hormone Replacement therapy (HRT) following menopause



Benign breast disease: Hyperplasia with atypia

Ionizing radiation



- Ethanol
- Diet & life style
- Physical activity



# SYMPTOMS







وقتا ركب زلاتني علما  
Damascus University

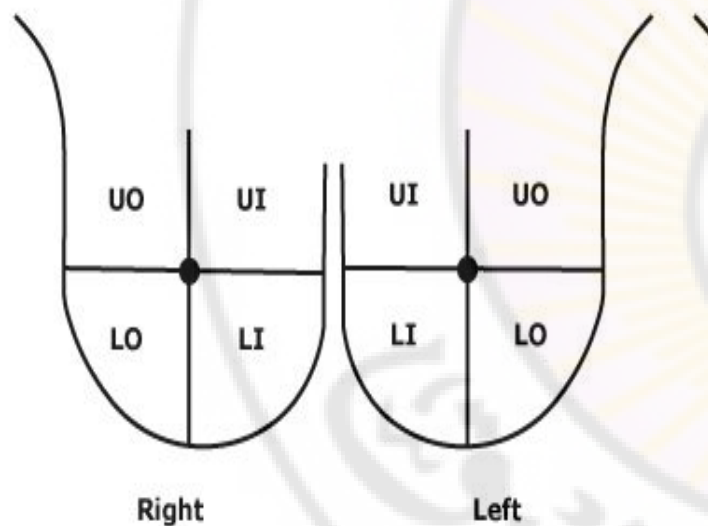
# SCREENING AND EARLY DETECTION

1. Clinical Breast Examination (CBE)
2. Breast Self-Examination (BSE)
3. Mammography

Damascus University

# Breast physical examinations

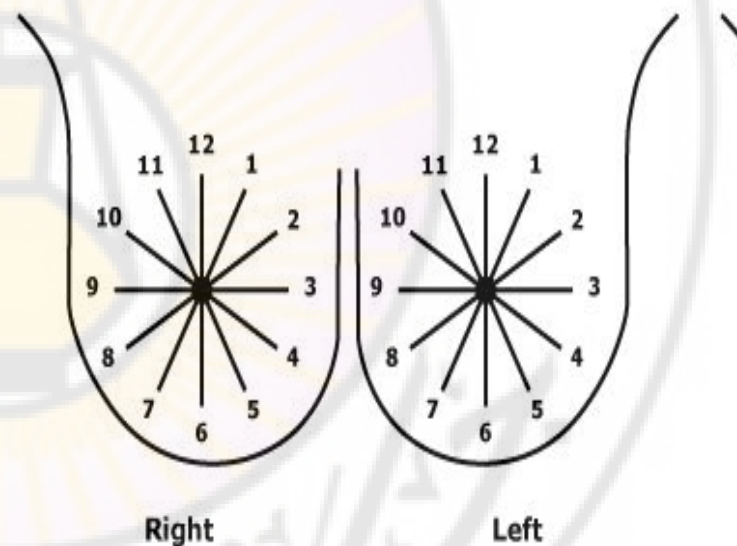
## Breast quadrants



The breasts are divided into four quadrants with nipple as the center.

UO: upper outer; UI: upper inner; LO: lower outer; LI: lower inner.

## Clock position in locating a lesion



The location can also be indicated as a clock position. Each breast is divided into clock positions with the nipple as the center.

١. الفحص الذاتي للثدي (BSE) breast self-examination:  
يجرى شهريا بعد انتهاء الدورة الشهرية



٢. فحص الثدي السريري (CBE) clinical breast examination

beginning in their 20s.

At least every 3 years.

Women aged 40 years and older should receive CBE, preferably annually.

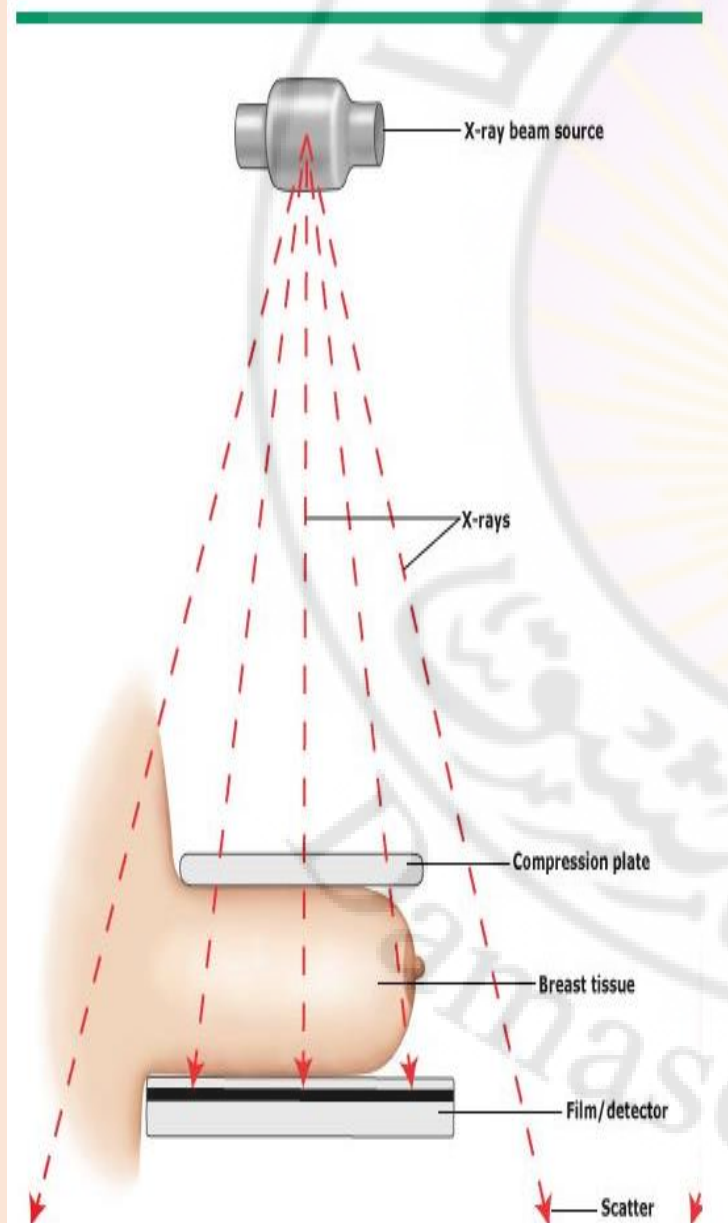
Damascus University

# Mammography

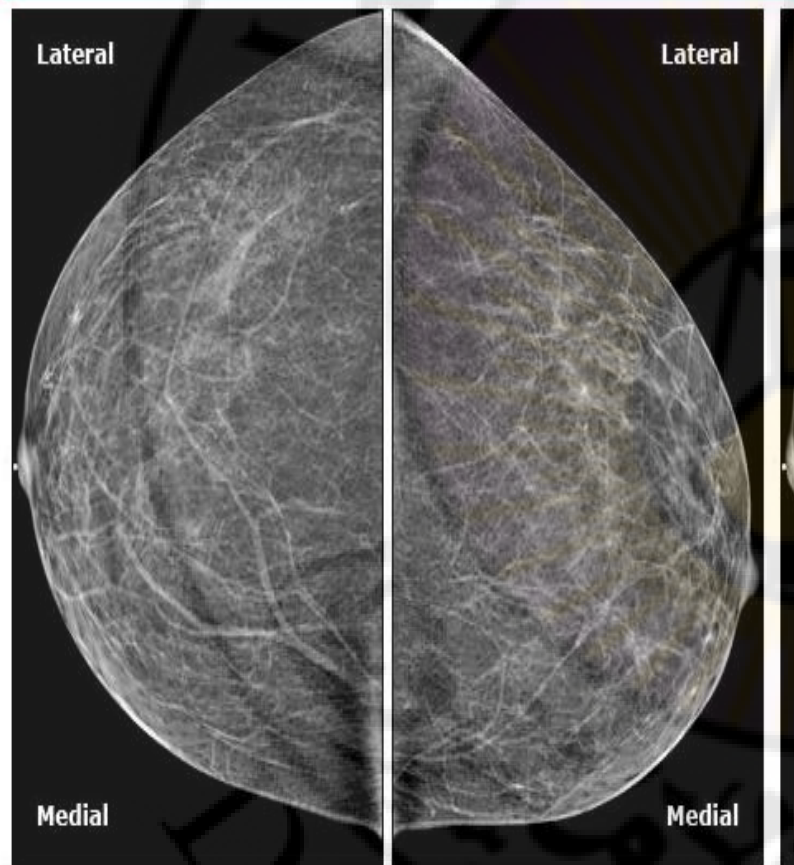
- detects about 85% of breast cancers.
- 45% of breast cancers can be seen on mammography before they are palpable.
- **The ACS recommends:** an annual mammogram for women at average risk beginning at age 40.
- Reduce mortality. about 25%

# جهاز تصوير يعطي أشعة X-RAY

Schematic diagram of a mammogram

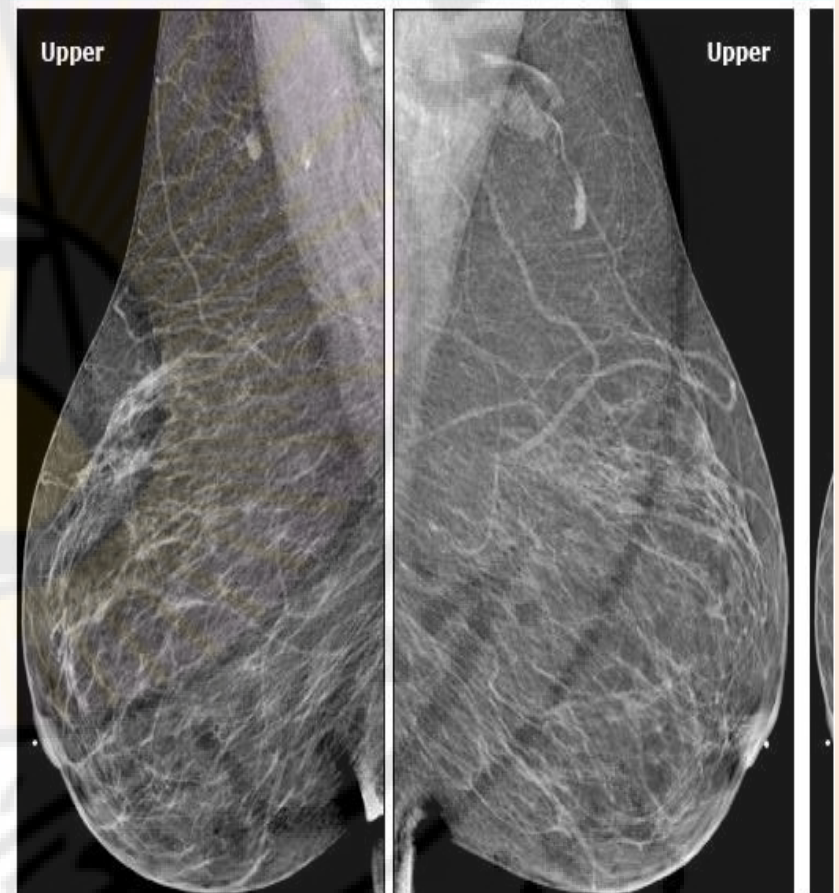


### Normal CC (craniocaudal) views of both breasts



By convention, the mammograms of both breasts are viewed as mirror images. The upper half represents the lateral or outer aspect of the breast and the lower half represents the medial or inner aspect of the breast. The nipples are in profile and normal fat is visible between the edge of the film and the glandular tissue.

### Normal MLO (mediolateral oblique) view of both breasts



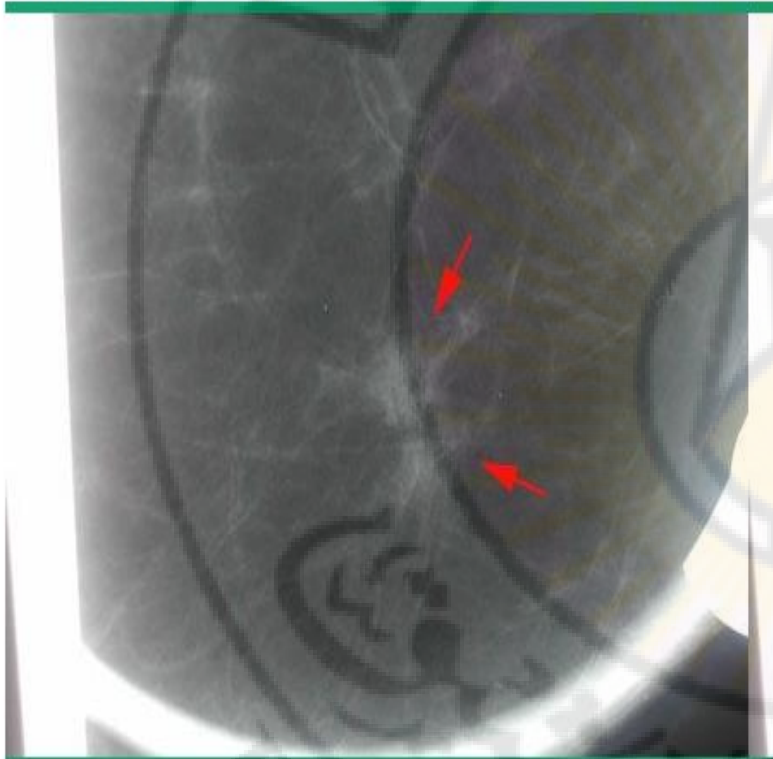
By convention, the mammograms of both breasts are viewed as mirror images. The pectoralis muscle is seen at least till the level of the nipple. The top portion of the image represents the upper half of the breast and the bottom portion of the image represents the lower half of the breast.



٨٥% من كتل الثدي سليمة.

عند وجود أي بؤرة مشتبهة يجب أخذ خزعات.

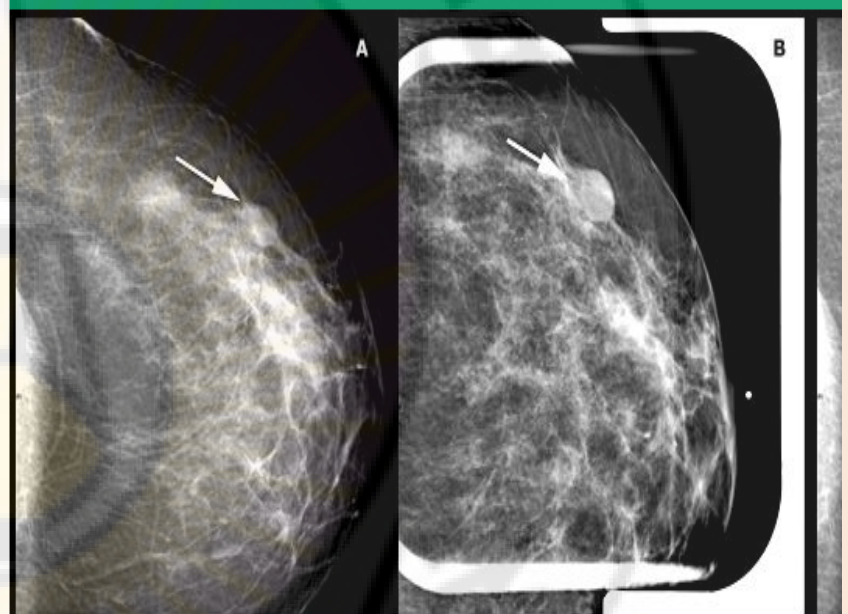
### Mammogram spiculated mass



Spot magnification view of a mammogram showing two small adjacent interconnected spiculated masses (red arrows). Pathology revealed tubular carcinoma. Tubular carcinoma characteristically appears spiculated on mammogram and is often associated with satellite lesions.

*Courtesy of Lisa E Esserman, MD.*

### Benign solid nodule on mammogram and ultrasound



University

# فوائد الكشف المبكر

- كلما كان الكشف مبكرا أكثر كانت نسبة الشفاء أعلى.
- إمكانية الاستئصال الجزئي للثدي و تفادي الاستئصال التام.
- إجراء سهل و غير راض.
- إجراء آمن و كمية قليلة من التعرض للأشعة.
- إجراء اقتصادي، حيث يقلل من تكاليف الإنفاق على العلاجات الكيماوية أو الشعاعية أو الهدفية.

# STAGING SYSTEM ( TNM)

**Stage 2**

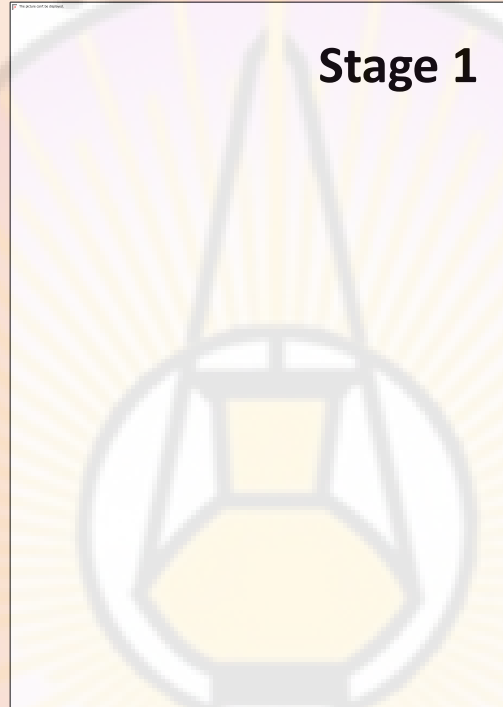
**Stage 1**

**Stage 0**

**Stage 4**

**Stage 3**

**Stage 3**



Damascus University

## 5 years Survival rate

STAGE	SURVIVAL 5 y.
0 & I	Close to 100%
II	93%
III	72%
IV	22% but incurable



# Prognostic factors

**1. Tumor grade** the higher the grade, the more guarded the prognosis.

## **2. Pathologic stage**

**a. Tumor size**

**b. Lymph node involvement:** the greatest prognostic indicator for recurrence.

**c. Distant metastases**

**3. Hormone receptor status.** Tumors that are negative for both ER and PR have worse prognosis.

**4. HER2 overexpression.** metastasize earlier, worse prognosis.

**5. Other biomarkers**

**Ki-67 protein** is strictly associated with cell proliferation.

**DNA flow cytometry**

**Mutation of the p53 tumor suppressor gene**

# تدبير و علاج سرطان الثدي

• يعتمد التدبير على: المرحلة السريرية التي اكتشف فيها السرطان ( و هو العامل الأساسي)، غزو الورم و النوع و الدرجة النسيجية، المستقبلات الهرمونية للورم ( مستقبل الاستروجين و مستقبل البروجسترون)، مستقبل عامل النمو البشري HER-2 و عمر المريضة.

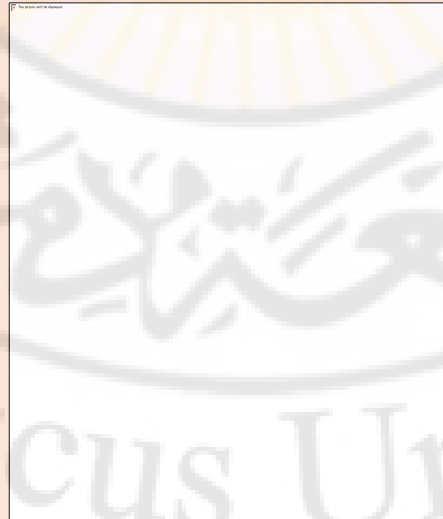
• يتضمن التدبير:

١. العلاج الجراحي
٢. العلاج الكيماوي
٣. العلاج الشعاعي
٤. العلاج الهرموني
٥. العلاج الهدي



# العلاج الجراحي

- و هو أساس معالجة سرطان الثدي عند عدم وجود انتقالات، و هو على نوعين:
  - استئصال الثدي التام المعدل
  - استئصال الثدي المحافظ
- مع إجراء تجريف للعقد اللمفاوية الإبطية في جميع حالات سرطان الثدي الغازي ( إلا في حال إجراء تقنية العقدة الحارسة و كونها سلبية)



# العلاج الكيماوي

• يعطى العلاج الكيماوي:

□ بعد الاستئصال الجراحي للورم، لدعم الشفاء و القضاء على أية بقايا سرطانية مجهرية غير ظاهرة على التصوير الشعاعي، و عادة يعطى العلاج الكيماوي الداعم عندما يكون حجم الورم أكبر من 1 سم. و يعطى لفترة محددة من 4-6 أشهر.

□ لعلاج سرطان الثدي الانتقالي ( المرحلة الرابعة): للسيطرة على المرض و إطالة فترة البقاء و تحسين نوعية الحياة، و يعطى عند وجود انتقالات لأعضاء حيوية كالکبد و الرئتين و الدماغ و عدم إمكانية إعطاء العلاج الهرموني.

# العلاج الشعاعي

- يجب إعطائه في حال:
  - وجود إصابة بالسرطان بالعقد اللمفاوية تحت الأبط
  - حجم كبير للورم ( أكبر من ٥ سم )
  - الاستئصال الجزئي للثدي
  - وجود بقايا ورمية غير قابلة للاستئصال الجراحي
  - كما يمكن أن يعطى على الانتقالات ( بغاية تلطيفية فقط ).



# العلاج الهرموني

- يعطى فقط في حال كانت المستقبلات الهرمونية للورم ايجابية.
- يعطى:
  - كعلاج داعم للشفاء بعد الاستئصال الجراحي لمدة ٥ سنوات عادة.
  - يعطى في السرطان الانتقالي لوحده أو مع بعض العلاجات الهدفية عند عدم وجود خطر يهدد حياة المريضة، أو بعد إعطاء عدة جرعات كيميائية. و يعطى طالما أعطى استجابة.
- للعلاج الهرموني عدة أنواع و أهمها: Tamoxifen ، Aromatase inhibitor ، Fulvestrant.



# العلاج الهدي

- و أهم العلاجات الهديفة المستخدمة في علاج سرطان الثدي هي مضادات HER-2 و أهمها هو Trastuzumab. و يعطى عند إيجابية مستقبل HER-2.
- يعطى لدعم الشفاء بعد الاستئصال التام، لمدة سنة كاملة.
  - يعطى في سرطان الثدي الانتقالي، طالما أعطى استجابة.

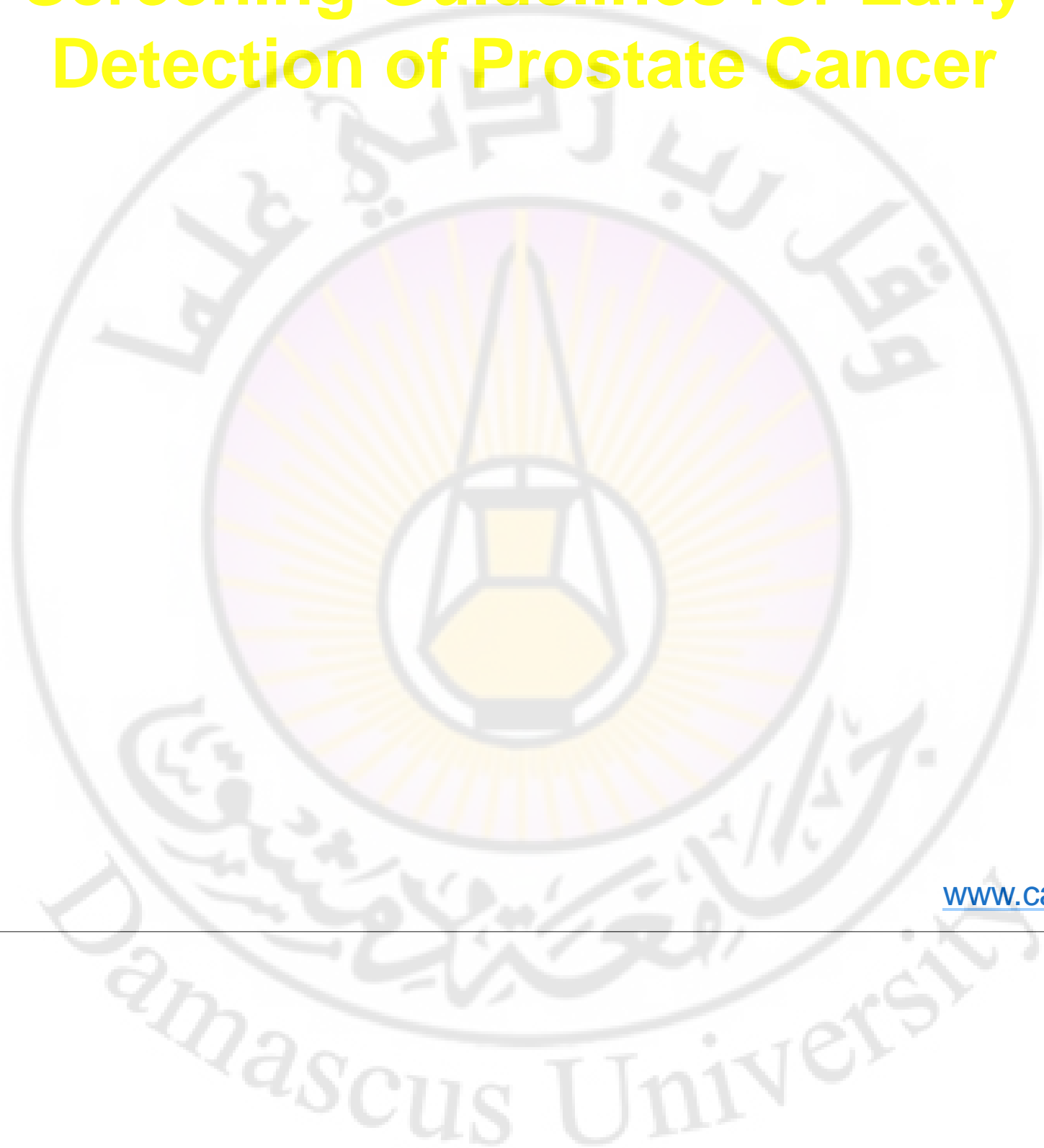


# Screening Guidelines for Early Detection of Colorectal Cancer & Adenomas



[www.cancer.org](http://www.cancer.org)

# Screening Guidelines for Early Detection of Prostate Cancer



[www.cancer.org](http://www.cancer.org)