الجزء الأول

طبيعة السرطان

الفصل الأول

حقائق أساسية عن السرطان :

قد يكون السرطان من أكثر الأمراض المخيفة فى وقتنا الحاضر. فهو يتسبب فى موت عدد كبير من المرضى فى الولايات المتحدة الأمريكية. وتشير التقديرات أن واحداً من كل ثلاثة أفراد يصاب بالسرطان خلال فترة الحياة، وبالرغم من التقدم الكبير الذى حدث بالنسبة لعلاج السرطان، فإن ٥٠٪ من المرضى يموتون نتيجة للإصابة بهذا المرض. بالإضافة إلى ذلك، فإنه يوجد شعور داخلى يدعو إلى الخوف من هذا المرض. وينتج السرطان من نمو بعض خلايا الجسم بطريقة غير طبيعية (شاذة) وتستمر هذه الخلايا فى الإنقسام بدون تقييد مما يؤدى إلى عرقلة وظائف الخلايا.. وفى نهاية الأمر تنتشر الخلايا السرطانية فى أنسجة وأعضاء الجسم مما يؤدى إلى عرقلة وظائف الخلايا السليمة إلى درجة خطيرة تسبب الموت.. والمزعج بالنسبة للسرطان هو الشعور بأن جزءاً من جسم الإنسان قد انحرف (تمرد) وبدأ فى تحطيم الأجزاء السليمة بالجسم.

ما هـو السـرطان؟

السرطان مرض يتصف أساساً بنمو الخلايا بطريقة غير محكومة. وهناك أنواع كثيرة من السرطان فهى عائلة تضم أكثر من مائة من الأنواع المختلفة. وكما سنوضح فى الصفحات التالية، فإن التفريق بين هذه الأنواع فى غاية من الأهمية لأن العلاج ونتيجته قد يختلفان تماماً من نوع لآخر وبجانب وجود أنواع مختلفة من السرطان، فإن بعض خلايا نوع معين قد تنمو بطريقة مختلفة تماماً عن خلايا أخرى من نفس نوعها. وبالنسبة للمريض وأفراد الأسرة الذين يواجهون المرض، فمن الواجب عليهم إدراك أن التشخيص بوجود سرطان ليس معناه الموت المحقق فبعض مرضى السرطان يتم شفاؤهم بالعلاج، وفى حالات أخرى قد يسمح العلاج الفعال باستمرار الحياة لسنوات طويلة.

وبالرغم من وجود أنواع عديدة ومختلفة من السرطان فإن السبب المشترك لتكوينه هو انحراف بعض الخلايا عن النمط الطبيعى للانقسام والنمو. والخلايا (أصغر التركيبات الحية بالجسم) هى الوحدات الأساسية التى تتكون منها كل الكائنات الحية. فمثلاً: جسم الإنسان يحتوى على ٥٠ تريليون خلية (تريليون = واحد + ١٢ صفر على اليمين) وكلها تكون الأنسجة والأعضاء المختلفة مثل الكبد، القلب، المخ.. وكل واحدة من هذه الخلايا التى لا يزيد قطرها عن ٠,٠٠٣ سنتيمتر (٠,٠٠١ بوصة) تتخصص فى القيام بأحد الوظائف الحيوية المتعددة التى يجب على الجسم إتمامها كل يوم. وبالتالى فإن كل نوع معين من هذه الخلايا المختلفة يتحمل مسئولية القيام بوظيفة حيوية خاصة مثل الهضم، الحركة، الإبصار، التفكير... الخ. ونحت الظروف العادية، تعمل كل هذه الخلايا مع بعضها البعض فى تناسق وبطريقة منظمة لتخدم احتياجات الكائن الحى بشكل عام، وعلى سبيل التشبيه فلنعتبر (الجسم) كمجتمع مكون من عدد كبير من الأفراد (الخلايا). كل فرد يتخصص فى القيام

بواجب معين أو حرفة معينة مثل النجارة، البناء أو الكتابة. . وتحت الظروف العادية فالكل يساهم لتحقيق حالة اجتماعية جيدة ومشتركة.

ومثل الأفراد التى تكون المجتمع. . فإن خلايا الجسم لديها القدرة على النمو والتزايد اللذان يظهران نتيجة انقسام الخلية الأم إلى خليتين والخليتين إلى أربعة وهكذا. . ومن المهم ذكره أن عملية الانقسام ليست عملية مستقلة بذاتها. فانقسام ونمو الخلايا تحت الظروف الطبيعية يتمان تحت رقابة منظمة من شأنها توفير احتياجات الكائن الحى ككل.

ولأن الجسم كله يبدأ تكوينه بخلية واحدة وهى البيضة المخصبة، فمن الواضح أن هناك قدراً كبيراً من انقسام الخلايا أثناء النمو الطبيعى للإنسان، والسلوك الحيوى لكل خلية يتبع برنامجاً خاصاً يتفق مع نظام النمو الطبيعى للجسم ككل بحيث أن كل خلية تنقسم وتنمو فى تناسق وبحسب ما يلزم لتكوين الأنسجة والأعضاء أثناء نمو الجنين، وعندما يصبح الإنسان بالغا فإن بعض الخلايا تفقد قدرتها على الانقسام مثل الخلايا العصبية فى حين أن معظم أنواع الخلايا الأخرى تستمر فى الانقسام حسب ما يتطلبه الجسم لتحل الخلايا الجديدة محل خلايا ميتة أو خلايا فقدت بسبب ضرر ما. فمثلاً خلايا الجلد توجد فى حالة انقسام مستمر حيث تحل الخلايا الجديدة محل الخلايا المتساقطة. بعض أنواع الخلايا مثل خلايا الدم والخلايا المبطنة للأمعاء والخلايا التى تكون الشعر تستمر فى الانقسام بسرعة طوال فترة الحياة. وفى هذه الحالات هناك احتياج لانقسام هذا النوع من الخلايا بسرعة لتحل الخلايا الجديدة محل الخلايا سريعة النضج وقصيرة العمر. فمثلاً فى كل يوم من حياة الفرد البالغ يموت حوالى تريليون خلية دموية وبالطبع لابد من تواجد خلايا جديدة لتحل محلها. هذه الخلايا الجديدة تنتج من انقسام خلايا خاصة موجودة فى نخاع العظم. كل هذه العمليات تتم بنظام دقيق بحيث أن معدل انقسام خلايا الدم يتناسق تماماً مع معدل موت بعض

الخلايا. وبنفس الطريقة، فإن معدل انقسام الخلايا الأخرى يتم بنفس النظام الدقيق وبهذا تبقى أنسجة الجسم وأعضاؤه فى حالة جيدة للقيام بوظائفها المختلفة.

هذا التنظيم الحكيم من التوازن بين انقسام وموت الخلايا السليمة ليس له وجود فى الخلايا السرطانية التى تستمر فى الانقسام بسرعة وبدون خضوع لأى نظام. ويبدأ السرطان فى التكوين عندما يتم انقسام خلية بطريقة غير طبيعية (شاذة). هذه الخلية الشاذة تنقسم بدورها لتكون خليتين شاذتين وهكذا (شكل ١-١). وبما أن انقسام كل خلية شاذة يكون اثنين، فإن عدد الخلايا السرطانية يستمر فى الازدياد بسرعة. وهكذا فإن خلية سرطانية واحدة تنتج بعد إتمام عشرين عملية انقسام مليون خلية سرطانية. وبعد اتمام عشرين عملية انقسام أخرى فإن المليون خلية تنتج تريليون خلية وذلك يعادل حوالى رطلاً من الورم.

والخلايا التى تنمو بهذه السرعة يمكنها الانقسام بمعدل مرة كل يوم ومعنى ذلك أن خلية واحدة يمكن على سبيل المثال تطورها فى خلال شهر تقريباً إلى ورم سرطانى يعادل وزنه رطل من الأنسجة. وبصرف النظر عن هذا المثال، فإن حجم معظم الأورام بالجسم لا يزداد بهذه السرعة بل إنه فى الواقع تحتاج الأورام إلى شهور وأحياناً سنين حتى تنمو وتتطور إلى هذا الحجم المذكور فى المثال السابق. وبالإضافة إلى ذلك وكما سنناقش فى الفصول التالية، فإن السرطان ينمو ويتطور بطريقة تدريجية ولهذا السبب هناك حاجة إلى فترات طويلة من الوقت قبل أن يتم تحول خلية عادية إلى خلية سرطانية بصفة نهائية.

هذه الأمثلة المبسطة التى ذكرت سابقاً توضح الصفات البارزة والرئيسية المطلوب معرفتها لتفهم علم السرطان. فالسرطان أساساً هو ذلك المرض الذى تنقسم وتنمو فيه الخلايا بدون توقف لتنتج كتلة من الخلايا.. وإن لم تعالج الحالة، فإن هذه الخلايا تبدأ فى غزو الأنسجة السليمة وتدخل الجهاز الدموى وتنتشر إلى أجزاء أخرى من الجسم مما يؤدى إلى عرقلة وظائف الخلايا السليمة وقد يتسبب هذا فى موت المريض.

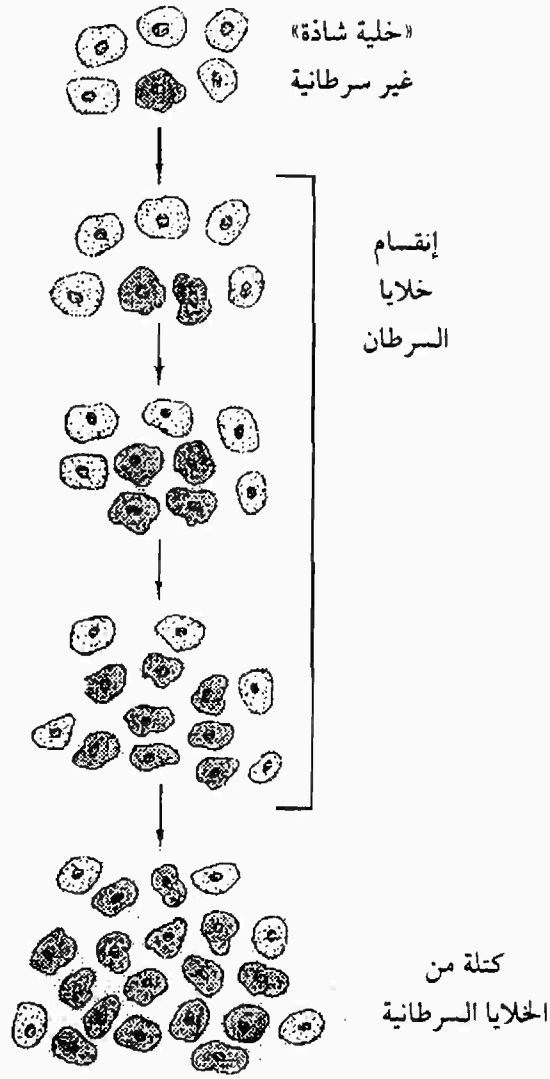
السؤال المهم هو: هل السرطان غير خطير أم خبيث؟

غالباً ما تكون المصطلحات التى يستعملها الأطباء والعلماء لوصف الأنواع المختلفة من السرطان مصطلحات معقدة، وسوف نناقش بعض المصطلحات والتعبيرات فى فصول قادمة خصوصاً بالنسبة للأنواع الرئيسية من السرطان الموصوفة فى الفصل الرابع. ومع ذلك، فإن هناك نقطة مهمة من جميع النواحى المتصلة بالسرطان لدرجة أن هذه النقطة والمصطلحات المتعلقة بها لابد من مناقشتها الآن.

هذه النقطة هى التفريق بين نوعين من الورم.. ورم غير خطير (حميد)، وآخر خبيث.

فالورم أو النمو الجديد هو كتلة من خلايا تنمو بطريقة غير طبيعية، قد يكون ورم غير خطير أو ورم خبيث. الورم الغير خطير هو الذى يبقى منحصراً فى مكان نشأته الأصلى.. لا تغزو خلاياه الأنسجة السليمة المجاورة ولا تنتشر إلى أجزاء أخرى من الجسم ومثال ذلك نمو نتوء صغير بالجلد. وبما أن الأورام الغير خطيرة تبقى فى مكانها الأصلى، فمن الممكن إزالتها بعمليات جراحية. وبناءاً على ذلك، فإن مثل هذه الأورام بوجه عام لا تشكل تهديداً للحياة.. فيما عدا بعض الأنواع التى تنمو فى المخ مثلاً.

وعلى العكس من ذلك، فإن الورم الخبيث له القدرة على غزو الأنسجة السليمة المجاورة والانتشار إلى الأنسجة والأعضاء الأخرى.. إذاً فالورم الخبيث هو ما يسمى بالسرطان.. وخطر السرطان ناتج من قدرة خلايا الأورام الخبيثة على الانتشار إلى جميع أجزاء الجسم وعندئذ يصبح من الصعب معالجة المرض بنجاح بواسطة العمليات الجراحية. ولذلك، فإن الخطر الأساسى لمرض السرطان هو قدرة خلاياه على الانتشار وإصابة الأجزاء السليمة من الجسم.



شكل ١ - ١ : تكاثر الخلايا السرطانية : كل خلية سرطانية تنقسم لتكون خليتين جديدتين بحيث أن عدد الخلايا السرطانية يتضاعف بعد إتمام كل عملية انقسام (من خليتين إلى ٤ إلى ٨ إلى ١٦ خلية ... وهكذا).

ما هو معدل ظهور السرطان ؟

تم تقدير أن واحداً من كل ثلاثة من الأمريكيين سوف يصاب بالسرطان خلال فترة الحياة. . وبالرغم من الأبحاث الجاهدة والتقدم الكبير فى طرق العلاج، فإن السرطان يتسبب فى ٢٢٪ من حالات الموت فى أمريكا. وبذلك يحتل السرطان المركز الثانى بعد أمراض القلب التى تتسبب فى حوالى ٣٥٪ من حالات الموت فى ذلك البلد. وبالنسبة لأسباب الموت الأخرى مثل الحوادث والقتل وخلافه. . فإن كل منها يسبب ٥٪ من حالات الموت فى الولايات المتحدة. هذا ويتم تشخيص حوالى مليون حالة من حالات السرطان كل عام فى أمريكا وحدها. . وحوالى نصف مليون أمريكى يموتون سنوياً نتيجة للإصابة بهذا المرض. بالإضافة إلى ذلك، فإن عدد موتى السرطان يستمر فى الازدياد من عام لآخر. فمثلاً وصل عدد الموتى إلى ٥١٤ ألف فى سنة ١٩٩١م، بينما كان هذا العدد ٤٨٥ ألف فى سنة ١٩٨٨م.

ومع أن السرطان يعتبر مرض المجتمع الحديث، فإن هذه ليست قاعدة عامة فالسرطان كان موجوداً معنا منذ بداية الخليقة. . ولكنه أصبح من الأسباب الرئيسية للموت خلال القرن الماضى فقط. . فمن قبل سنة ١٩٠٠م كان السرطان بالمقارنة مع غيره من الأمراض مرضاً نادراً يتسبب فى حالات قليلة نسبياً من الموت. كانت معظم حالات الموت فى ذلك الوقت بسبب الأمراض المعدية مثل الانفلونزا والالتهاب الرئوى والسل، وكان متوسط العمر المتوقع للفرد أقل من خمسين عاماً. أما الآن، وبسبب التقدم فى الشئون الصحية العامة مثل التغذية وطرق التعقيم وعلوم الصحة وتطور التطعيم والمضادات الحيوية. . فلقد انعدم اعتبار الأمراض المعدية سبباً رئيسياً من أسباب الموت فى أمريكا. وبناءاً على ذلك، فإن متوسط العمر المتوقع للفرد ارتفع إلى سبعين عام تقريباً ولهذا فإن انتشار السرطان وظهوره كسبب من أسباب الموت فى مجتمعنا الحالى يعتبر نتيجة للتخلص من الأمراض الأخرى التى تسببت فى الكثير من حالات الموت فى الماضى. وبعبارة أخرى، فإن انتصار العلوم الطبية على الأمراض

المعدية قد تسبب فى ظهور مشاكل صحية جديدة مثل السرطان وأمراض القلب وجعلتها مصدراً للقلق فى الوقت الحاضر.

الأنواع المختلفة من السرطان:

يوجد حوالى مائة نوع من السرطان التى تنشأ من أنواع مختلفة من الخلايا السليمة. وكما ذكرنا من قبل، فإن المصطلحات المستعملة فى تقسيم وتسمية السرطان مصطلحات معقدة ولن تناقش بالتفصيل فى هذا الكتاب. تنتمى معظم أنواع السرطان إلى ثلاثة مجموعات رئيسية: كارسينوما وساركوما وليوكيميا (ليمفوما).. الكارسينوما تمثل حوالى ٩٠٪ من حالات السرطان وتنشأ خلاياها الأصلية من خلايا الجلد أو الخلايا المبطنة لبعض الأعضاء الداخلية مثل الرئة، المعدة، والأمعاء الدقيقة، أو من خلايا بعض الغدد مثل الثدى والبروستات. والساركوما (وهى نادرة فى الإنسان)، تنشأ خلاياها الأصلية من بعض الأنسجة المتشابكة أو المترابطة مثل أنسجة العضلات والعظام. الليوكيميا والليمفوما تنشأ خلاياها الأصلية من خلايا الدم والخلايا التى تكون جهاز المناعة على التوالى.

وكل هذه الأنواع- فى المجموعات الثلاثة الرئيسية- تنقسم بدورها إلى أنواع فرعية حسب موقع ظهورها بالجسم.. مثل كارسينوما الرئة.. كارسينوما الثدى.. الخ.. وحسب وصف مفصل للأنواع المختلفة من الخلايا السرطانية.

وبالرغم من وجود أنواع كثيرة من السرطان. فإن عدداً قليلاً فقط يتكون فى جسم المصابين.. وفى الواقع فإن ٨٠٪ من الحالات تظهر فقط فى إحدى عشر عضواً من أعضاء الجسم مثل الجلد.. الرئة.. القولون.. البنكرياس الخ.. (قائمة رقم ١-١). ويعتبر سرطان الجلد من أكثر الأنواع المنتشرة فى أمريكا، حيث يظهر بمعدل حوالى ٦٠٠ ألف حالة سنوياً. ومع ذلك، فإن معظم حالات سرطان الجلد (الغير قاتم) يمكن معالجتها معالجة كاملة ولذلك لم تذكر فى القائمة رقم ١-١ . الأربعة

أنواع الأخرى من السرطانات السائدة هى سرطان الرئة، والقولون/ المستقيم، والثدى والبروستات وتمثل هذه الأنواع الأربعة معاً نصف حالات السرطان بأنواعه المختلفة، ويعتبر سرطان الرئة من أكثر الأنواع المميتة، حيث يصيب حوالى ١٥٧ ألف فرد كل سنة ويتسبب فى موت حوالى ربع عدد الموتى بسبب كل أنواع السرطان فى حين أن نصف عدد الموتى بسبب جميع أنواع السرطان ينتج من ثلاثة أنواع وهى سرطان الرئة، الثدى، والقولون/ المستقيم.

هذا وقد بقيت نسبة انتشار أنواع عديدة من السرطان فى حالة ثابتة نسبياً خلال الخمسين عاما الماضية.. ولكن نسبة انتشار بعض الأنواع الأخرى قد تغيرت بصورة ملحوظة (شكل ١-٢) والتغيير الملحوظ جداً هو نسبة انتشار سرطان الرئة التى ازدادت بمقدار عشرة أضعاف منذ عام ١٩٣٠ هذه الزيادة المستمرة فى نسبة ظهور سرطان الرئة تمثل سبباً من أسباب ارتفاع حالات السرطان بوجه عام فى الولايات المتحدة. والسبب فى زيادة حالات سرطان الرئة يرجع مباشرة إلى زيادة استعمال الدخان وبالذات تدخين السجائر. ومعنى ذلك أن سرطان الرئة يمكن منعه بالتوقف عن استعمال الدخان وبالتالى قد يمنع ذلك بعض حالات الموت.

وعلى عكس ازدياد عدد الموتى بسبب سرطان الرئة فإن هناك تناقص واضح فى عدد الموتى بسبب سرطان الرحم والمعدة (شكل رقم ١-٢)، ففى سنة ١٩٣٠ كان سرطان المعدة من الأسباب الرئيسية لموت مرضى السرطان. وبالرغم من ذلك، فإن عدد حالات سرطان المعدة قد تناقص بنسبة خمس مرات وسبب ذلك يرجع إلى تغير عادات الأكل كما سنناقش فى الفصول القادمة. ومن ناحية أخرى، فإن عدد حالات سرطان المعدة مازال مرتفعاً فى بلاد أخرى، فمثلاً سرطان المعدة هو أكثر الأنواع انتشاراً فى اليابان حيث يصل إلى ثمانية أضعاف نسبته فى الولايات المتحدة. هذه الاختلافات من بلد لآخر تشير إلى أهمية اختلاف العوامل البيئية على سبيل المثال أو

اختلاف عادات الأكل بين الناس فى اليابان والولايات المتحدة كأسباب تؤثر على نسبة ظهور السرطان.

وبينما يرجع انخفاض عدد حالات الموت من سرطان المعدة إلى انخفاض فى مدى انتشار المرض نفسه، فإن الانخفاض الملحوظ فى عدد الموتى بسبب سرطان الرحم يرجع إلى التقدم فى وسائل تشخيص وعلاج المرض. وللمزيد من التوضيح: يمكن تشخيص سرطان الرحم فى مرحلة مبكرة بعد فحص ميكروسكوبى لعينة من خلايا الرحم التى يمكن الحصول عليها بسهولة أثناء كشف بدنى روتينى. ويعرف هذا الفحص بفحص باب PAP TEST، ولقد سمى بعد جورج بابانيكولاو، وهو الطبيب الذى اخترع هذه الطريقة أصلاً. وفكرة هذا الفحص هى أن الخلايا السرطانية الموجودة بالجسم يمكن التعرف عليها بسهولة فى مرحلة مبكرة من المرض، حيث يمكن علاجه بسهولة وفاعلية. وباستخدام هذه الطريقة للفحص، فإنه يتم تشخيص وعلاج حوالى ٥٠ ألف حالة من سرطان الرحم كل عام فى الولايات المتحدة ولذلك، فإن فحص باب يعتبر قصة نجاح ممتازة توضح قيمة الكشف والعلاج المبكر.

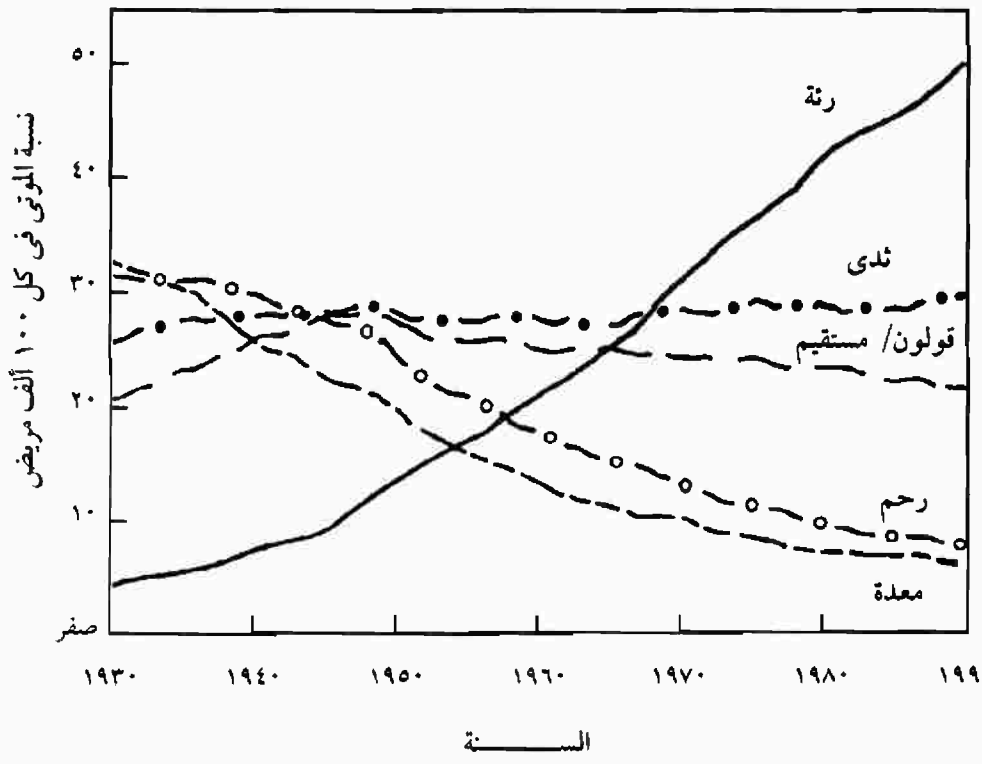
السرطان والعمر:

يمكن ظهور السرطان فى أى مرحلة من العمر، ولكن ظهوره يصبح أكثر انتشاراً بتقدم السن. ويوضح الشكل رقم ١-٣ العلاقة بين السن ونسبة ظهور ثلاثة أنواع من السرطان وهى سرطان الثدى، الرئة، والقولون/المستقيم. فمثلاً، تزداد نسبة ظهور سرطان القولون/المستقيم بمقدار عشرة أضعاف بين سن الثلاثين والخمسين، وعشرة أضعاف أخرى بين سن الخمسين والسبعين. وهذه الزيادة الضخمة فى نسبة ظهور السرطان مع التقدم فى العمر ترجع بالطبع إلى انتشار السرطان فى مجتمعنا المتقدم. وكما أشرنا من قبل، فإن القضاء على معظم الأمراض المعدية.. أدى إلى زيادة ملحوظة فى متوسط العمر المتوقع مما أدى إلى تواجد عدد أكبر من المتقدمين فى

قائمة رقم ١ - ١ : السرطان الأكثر إنتشاراً بالولايات المتحدة

الموقع	عدد الحالات في كل سنة	عدد الموتى
الرئة	١٥٧٠٠٠	١٤٢٠٠٠
القولون / المستقيم	١٥٥٠٠٠	٦١٠٠٠
الثدي	١٥١٠٠٠	٤٤٠٠٠
البروستات	١٠٦٠٠٠	٣٠٠٠٠
المثانة	٤٩٠٠٠	١٠٠٠٠
الرحم	٤٧٠٠٠	١٠٠٠٠
ليمفوما (الدم)	٤٣٠٠٠	٢٠٠٠٠
الفم	٣١٠٠٠	٨٠٠٠
البنكرياس	٢٨٠٠٠	٢٥٠٠٠
ليوكيميا (الدم)	٢٨٠٠٠	١٨٠٠٠
الجلد (النوع القاتم)	٢٨٠٠٠	٩٠٠٠

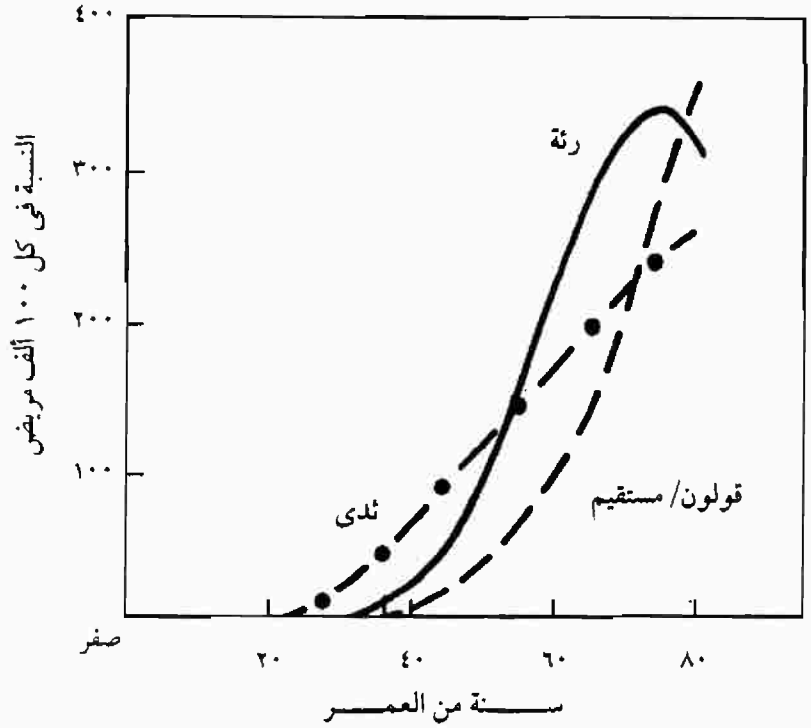
هذه الأرقام تم تحصيلها فى سنة ١٩٩٠ . سرطان الجلد (النوع الغير قاتم) يوجد فى حوالى ٦٠٠ ألف حالة كل عام غير مرصود فى هذه القائمة وذلك لسهولة علاج هذه الحالات لدرجة الشفاء الكامل (نقلاً عن المجتمع الأمريكى للسرطان: حقائق وأرقام ١٩٩٠).



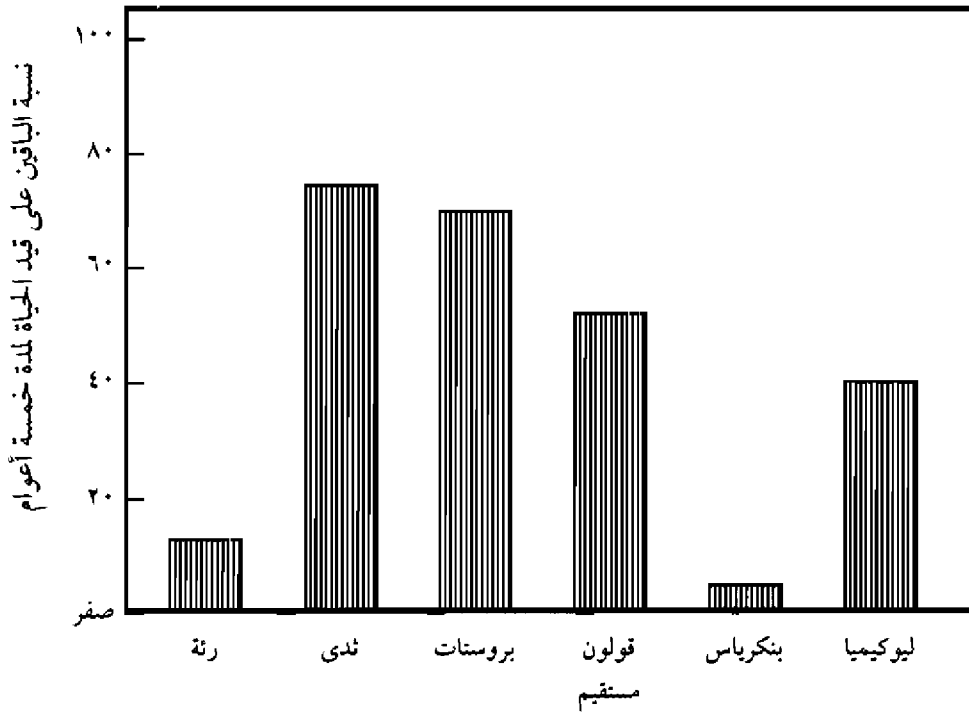
شكل ١ - ٢: نسبة الموتى بسبب بعض أنواع السرطان خلال الفترة من سنة ١٩٣٠-١٩٩٠: معدل الموت فى كل سنة من بين سكان الولايات المتحدة. المعدل بالنسبة لسرطان الرئة، والقولون/ المستقيم والمعدة يمثل معدل الموتى من الجنسين، المعدل بالنسبة لسرطان الثدى والرحم يمثل الموتى من النساء فقط (نقلاً عن المجتمع الأمريكى للسرطان، حقائق وأرقام، ١٩٩٠).

السن. وبالتالى، فإن النتيجة النهائية هى زيادة فى نسبة انتشار السرطان بين هؤلاء الأفراد المتقدمين فى السن.

إن زيادة انتشار السرطان بتقدم العمر تعكس صفة أساسية من الصفات الحيوية للخلايا السرطانية.. وكما سنذكر بالتفصيل فيما بعد، فإن تحول خلية سليمة إلى خلية سرطانية لا يظهر فى خطوة واحدة. فانقسام الخلايا السرطانية بسرعة وبدون نظام معين ينتج عنه تراكم العديد من التغيرات الشاذة فى بعض الجينات التى توجه وتحكم النمو الطبيعى بالخلايا السليمة. فالواقع أن تكوين السرطان يتضمن ظهور سلسلة من التغيرات المتتالية التى تحول بالتدريج خلية سليمة إلى أخرى سريعة الانقسام غير خاضعة لنظام النمو الطبيعى بالجسم. ويستلزم حدوث وتراكم هذه التغيرات الغير طبيعية سنوات عديدة حتى تؤدى إلى ظهور السرطان. ومن ثم، فإن معظم أمراض السرطان تظهر خلال السنوات المتقدمة من العمر. ومن ناحية أخرى ليست كل أنواع السرطان منحصرة الظهور بين المتقدمين فى السن فقط والحقيقة أن معظم أنواع السرطان الشرسة تظهر خلال عمر الطفولة. ولكن لحسن الحظ فإنه من النادر إصابة الأطفال بالسرطان، حيث توضح الإحصائيات تشخيص ثمانية آلاف طفل فقط من كل مليون من مرضى السرطان فى الولايات المتحدة. بالرغم من ذلك، يتسبب السرطان فى ١٠٪ من حالات الموت بين الأطفال تحت سن ١٥ وبتلك النسبة، يقع السرطان فى المرتبة الثانية بعد الحوادث التى تحتل المرتبة الأولى، حيث تسبب ٤٠٪ من حالات الموت بين الأطفال. هذا ويندر ظهور السرطانات الشائعة بين البالغين (الرئة والثدى) بين الأطفال. فبدلاً من سرطان الرئة والثدى مثلاً نجد أن سرطان الدم وجهاز المناعة تمثل نصف حالات السرطان التى تظهر أثناء مرحلة الطفولة.. وتشمل الأنواع الأخرى السائدة بين الأطفال سرطان المخ، الجهاز العصبى، العظام، والكلى، وهى أنواع يندر ظهورها بين البالغين.



شكل ١ - ٣ : العلاقة بين نسبة ظهور السرطان والعمر: الشكل يوضح نسبة ظهور السرطان بين الجنسين فى الولايات المتحدة، نقلاً عن معهد السرطان الدولى، مرجع إحصائيات السرطان سنة ١٩٨٩). الأحصائيات الحديثة لا تختلف كثيراً عن هذه الأحصائيات.



أنواع السرطان (فى البالغين)

شكل ١ - ٤ : نسبة المرضى الباقين على قيد الحياة لمدة خمسة أعوام بعد بداية العلاج، هذه المعلومات تشمل مرضى السرطان بجميع المراحل من الأنواع الموضحة بالشكل (نقلاً عن المجتمع الأمريكى، السرطان: حقائق وأرقام ١٩٩٠). الاحصائيات الحديثة لا تختلف كثيراً عن هذه الاحصائيات.

عـلاج الســـرطان:

يمكن علاج السـرطان بالجراحة أو بـالأشعة أو بالأدوية الكيـميائيـة.. ويختلف نجاح العلاج بصورة كبيرة، حيث يعـتمد ذلك على نوع السرطان وعلى وقت اكتشافه فى مرحلة مبكرة. وكمـا ذكرنا من قبل، فإن سرطان الجلد والرحم يمكن اكتشـافهما فى مرحلة مبكرة جـداً تسمح بنجاح العلاج والشـفاء من المرض. وينطبق ذلك على أنواع أخرى من السرطانات مثل سرطان الثدى، وسرطان القولون/المستقيم، حيث أن اكتشافها المبكر يعتبر أيضاً عاملاً مهما فى تحديد نتيجة العلاج.

ويقاس مدى نجاح العلاج بالنسبة المئوية للمرضى الذين يبقون على قيد الحياة لمدة خمسة أعوام بعد بداية العلاج. فمعظم المرضى ممن يظلون على قيد الحياة لتلك الفترة يمكن اعتبـارهم معافين من المرض. هذا بالرغم من عـودة ظهور السرطان فى بعض الحالات حتى بعد مضى الخمسة أعوام.

ونسبـة المرضى الباقين علـى قيد الحيـاة لخمسـة أعوام تصل إلى ٥٠٪ فى بعض أنواع السرطان الشـائع بين البالغين، كما يظهر فى الشكل ١-٤، ويعتبر سرطان الرئة وهو السائد بين البالغين من الأنواع التى يصعب اكتـشافها قبل تطور المرض إلى حالة متـقدمة. ومـعدل ١٠٪ فقط من هؤلاء المرضى يـظلون على قيد الحـياة لمدة خمـسة سنوات بعـد تشخـيص المرض. وفى أنواع أخـرى من السرطـان، تظهر أرقـام أكثـر تفاؤلاً، حـيث تصل نسبـة من يبقون على قـيد الحيـاة لخمسـة سنوات إلى ٧٥٪ من مـرضى سرطان الثـدى، ٧٠٪ من مرضى البـروستـات و ٥٠٪ من مرض سـرطان القولون/المستقـيم. ويعتمد مقدار هذه النسب المختلفـة بشكل كبير على الوقت الذى أكتشف فيه المرض وبـدء العلاج. فعلى سبيـل المثال، فإن ٩٠٪ من مـرضى سرطان الثدى يعيشون لمدة خمسة سنوات بعد بدء العلاج إذا تم التشخيص أثناء مرحلة مبكرة من المرض، ويقل هذا الرقم إلى ٢٠٪ فـقط إذا تم التشخـيص بعد تطور المرض إلى

مرحلة متقدمة وبعد انتشار السرطان إلى أجزاء أخرى من الجسم. أما فى حالات سرطان البنكرياس الذى غالباً ما يتم اكتشافه فى مرحلة متقدمة جداً، فإن ٣٪ فقط يعيشون خمسة أعوام بعد بدء العلاج.

هذا وقد تطور العلاج الفعال لبعض حالات ليوكيميا الأطفال تطورا كبيراً يبعث على السرور والمعالجة بالأدوية الكيميائية حاليا تؤدى إلى شفاء ٧٥٪ من أطفال مرضى الليوكيميا الليمفاوية الحادة، فى حين أن هذا المرض نفسه كان مرضاً قاتلاً لأكثر من ٩٥٪ من الأطفال فى سنة ١٩٦٠، أيضاً، فإن العلاج الكيميائى لسرطان الليمفوما أصبح أكثر فاعلية، حيث تصل نسبة من يعيشون لخمسة أعوام بعد بدء العلاج إلى ٩٠٪ من مرضى ليمفوما هدچكن، ٩٠٪ من مرضى ليمفوما غير هدچكن (Non-Hodgkin's). وفى حالات أخرى تصل هذه النسبة إلى ٥٠٪ من الأطفال المصابين بسرطان العظام والمخ والجهاز العصبى، ٨٠٪ من مرضى سرطان الكلى (أورام ولمز). ولقد تم تحقيق تقدم ملحوظ فى علاج السرطان لدرجة أن التشخيص قد يساعد فى بعض الأحيان على إمتداد حياة المرضى لسنوات عديدة بالرغم من عدم الشفاء الكامل من المرض. وبالرغم من هذا التقدم، فإن الكثيرين من مرضى السرطان مازالوا يموتون بسبب المرض ولذا فإن العلاج فى الوقت الحاضر لا يعتبر علاجاً ناجحاً بصورة كاملة.. والدليل على ذلك أن نسبة من يعيشون لخمسة سنوات بعد بدء العلاج فى الأنواع السائدة (الرئة، الثدى، القولون/ المستقيم) قد تقدمت فقط بدرجة طفيفة خلال الثلاثين عاماً الأخيرة.

والأمل فى وجود دواء يقضى على السرطان بالطريقة التى يقضى بها البنسلين على كثير من الجراثيم المعدية لايزال أملاً صعب التحقيق. وترجع هذه الصعوبة إلى طبيعة السرطان كمرض إذا ما قورن بالأمراض المعدية. فالبنسلين مضاد حيوى فعال يقتل الجراثيم التى تسبب المرض دون التأثير على خلايا الجسم السليمة. والسبب فى

ذلك أن خلايا الجراثيم تختلف تماماً فى تركيبها عن خلايا الجسم. وبصفة خاصة فإن البنسلين يمنع تكوين «جدار» الخلية الجرثومية، وبما أن خلايا جسم الإنسان لا تحتوى على «جدار» يحيط بالخلية، فإنها لا تتأثر إطلاقاً بالبنسلين. وبذلك فإن نجاح البنسلين وغيره من المضادات الحيوية يقوم على وجود اختلافات أساسية بين تركيب خلايا الجراثيم وتركيب خلايا الإنسان. (خلايا الإنسان تحاط بغشاء البلازما).

وعلى عكس مثال البنسلين، فإن السرطان يتسبب فى انحراف بعض خلايا الجسم نفسه عن النظام الطبيعى لنمو الخلايا السليمة ومعنى هذا أنه لا يوجد بالخلايا السرطانية «هدفاً مميزاً» (كجدار الخلية الجرثومية) لضربه برصاصة سحرية كما هو الحال فى البنسلين الموجه ضد جدار الخلية الجرثومية. ومعظم الأدوية المستعملة فى علاج السرطان توجه ضد جميع الخلايا سريعة النمو والانقسام، ويترتب على ذلك أن هذه الأدوية لا تؤثر على الخلايا السرطانية فقط، بل تؤثر على بعض الخلايا السليمة التى تنقسم بسرعة وبالذات الخلايا المبطنة للأمعاء، وخلايا الشعر، وخلايا الدم. ولأن هذه الأدوية تقتل بعض الخلايا السليمة بالجسم بجانب الخلايا السرطانية، فإن استعمالها يسبب بعض حالات التسمم مما يؤدى إلى الحد من فاعلية هذه الأدوية. ونتيجة لذلك، فإن معظم أبحاث السرطان فى الوقت الحالى تركز على تفهم العمليات الحيوية التى تحكم انقسام الخلايا السليمة وعلى توضيح العمليات الشاذة فى انقسام الخلية السرطانية والتى تؤدى إلى انقسامها بطريقة غير منظمة.

والأمل الطويل المدى هو أن فهم وتوضيح قواعد نمو الخلايا السرطانية والخلايا السليمة سوف يؤدى فى نهاية الأمر إلى وسائل جديدة لإيقاف نمو وانقسام الخلايا السرطانية دون التأثير على نمو الخلايا السليمة.

ملخـــص

يحتل السرطان المرتبة الثانية -بعد أمراض القلب- كسبب من أسباب الموت السائدة بالولايات المتحدة. ومن المتوقع أن السرطان سيؤثر على واحد من بين كل ثلاثة أفراد من الأمريكيين. ومع أن هناك أنواع مختلفة من السرطان، فإنه يوجد بينها عامل أساسى مشترك وهو نمو وانقسام الخلايا بطريقة غير طبيعية. وينتهى الأمر بانتشار السرطان فى جميع أنسجة الجسم، حيث يغزو ويعرقل وظائف الأنسجة والأعضاء السليمة. فالسرطان إذاً مرض تفشل خلاياه فى الاستجابة إلى التوجيهات الحيوية التى تنظم النمو والانقسام الطبيعى للخلايا السليمة. وينتج هذا الفشل من ظهور وتراكم تغيرات شاذة فى بعض الجينات التى تحدد السلوك الطبيعى للخلايا. ولقد تم إحراز تقدم ملحوظ فى علاج السرطان، ولكن بالرغم من ذلك فإن العلاج يفشل فى بعض الحالات مما يؤدى إلى موت حوالى ٥٠٪ من المرضى.

وبما أن تركيب الخلايا السرطانية يشبه إلى حد كبير تركيب الخلايا السليمة، فإن المشكلة الأساسية فى علاج السرطان تتمثل فى إيقاف نمو خلاياه دون التأثير على الخلايا السليمة ودون تفاعلات جانبية ضارة بالمريض.

الفصل الثاني

تكوين السرطان :

كما ذكر فى الفصل الأول، ينتج السرطان من تغيرات فى بعض الخلايا تؤدى إلى نموها بطريقة غير طبيعية. وتكوين السرطان يتم بالتدريج وأثناء هذا الوقت تصبح الخلايا أكثر شذوذا من الخلايا السليمة وتكتسب قدرة على الانقسام بسرعة غير عادية مؤدية إلى تكوين الأورام الخبيثة. وهذه الصفة التدريجية فى تكوين السرطان لها أهمية عملية لأنها تعنى أنه إذا تم تشخيص المرض فى مرحلة مبكرة، فمن الممكن علاجه بسهولة عما إذا تم التشخيص فى مرحلة متقدمة. وسوف نناقش فى الفصول التالية الطرق الحديثة المستعملة فى تشخيص السرطان أثناء مراحله المبكرة وأثر ذلك على تقليل أعداد الموتى. هذا الفصل يناقش الطرق المختلفة لتكوين السرطان وكيف يغزو الأنسجة السليمة وفى النهاية ينتشر إلى جميع أجزاء الجسم. . ومدى انتشار السرطان عند التشخيص يحدد المرحلة التحليلية للمرض حسب نوع السرطان وبذلك تتوفر معلومات هامة بالنسبة لما يتوقعه المريض بعد تطبيق العلاج.

بدء الورم وتطوره، تطور السرطان:

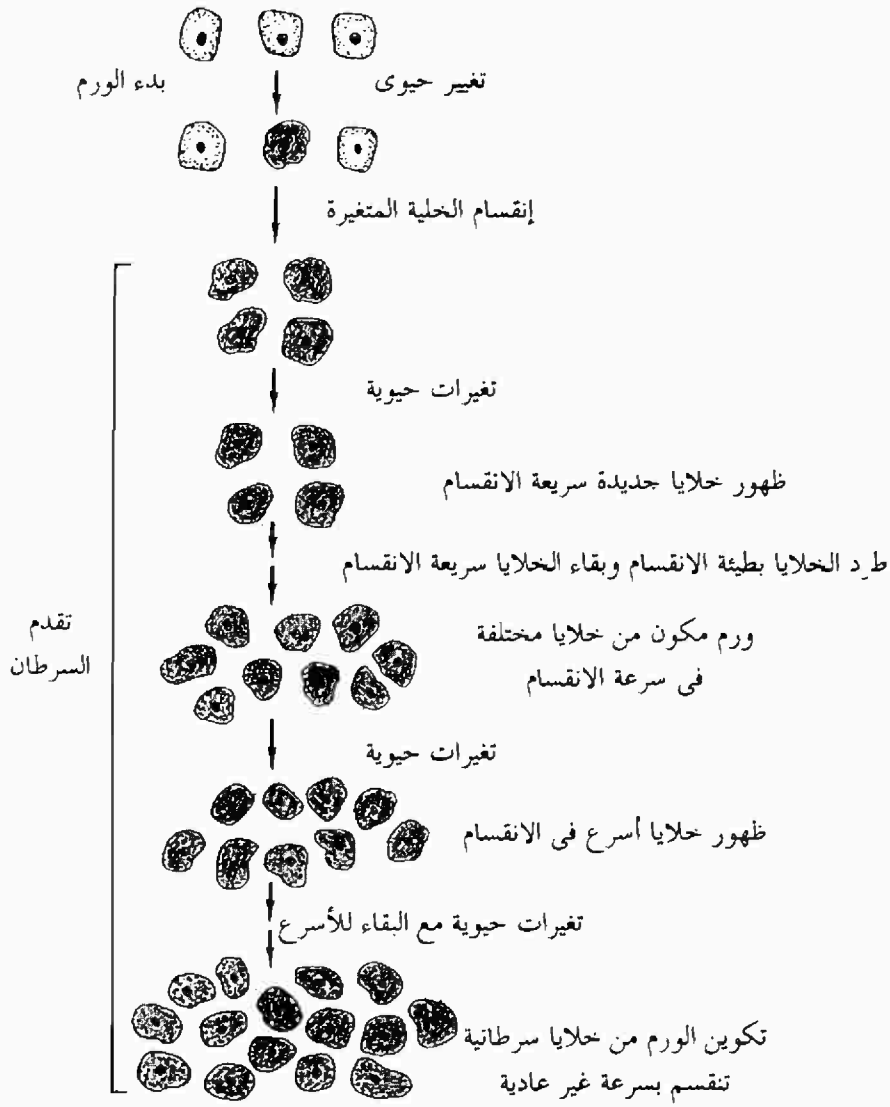
من الصفات الأساسية فى تكوين السرطان كما أشير بالفصل الأول، أن الورم يبدأ من خلية واحدة تنقسم بسرعة غير عادية وبذلك فإن جميع الخلايا فى ورم معين تتكون نتيجة لانقسام ونمو خلية واحدة أصلية. ولأن هذه الخلايا تستمر فى الانقسام لإنتاج خلايا جديدة، فإن خلية واحدة شاذة تؤدى إلى تكوين ورم تزداد خلاياه فى العدد بطريقة مستمرة مع مرور الوقت.

وبالرغم من أن ورماً معيناً ينتج من نمو خلية واحدة، فانه من المهم معرفة أن الخلية الأصلية قد لا تكون قد اكتسبت جميع صفات الخلايا السرطانية بكاملها عند الانقسام أثناء المراحل المبكرة من تكوين الورم. وكما ذكر سابقاً أن تحول الخلايا السليمة إلى خلايا سرطانية لا يتم فى خطوة واحدة ولكن بالتدريج فى سلسلة من التغيرات الحيوية التى تؤدى إلى زيادة تراكم الصفات الغير طبيعية حتى تكتسب الخلايا فى النهاية الصفات السرطانية التى توجد فى خلايا الأورام الخبيثة. وكما ذكرنا فى الفصل الأول، فإن معظم حالات السرطان تظهر بين المتقدمين فى السن وذلك يعكس حقاً أن تكوين المرض يتم على خطوات تدريجية تتطلب تراكم العديد من التغيرات مع مرور الوقت.

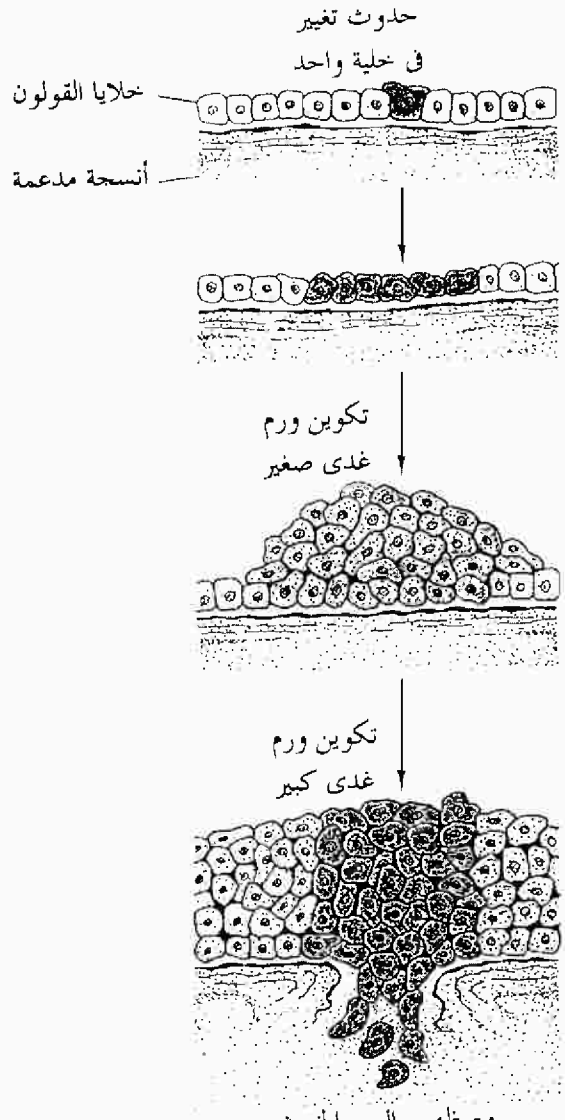
وبناءاً على ذلك، فإنه يمكن اعتبار تكوين السرطان عملية عديدة الخطوات تتضمن تراكم تغيرات غير طبيعية من شأنها أن تضر بعض الجينات المسئولة عن تنظيم نمو الخلية. ونتيجة لذلك، تبدأ الخلايا فى الانقسام بسرعة غير عادية وتكتسب قدرة متزايدة على غزو الأنسجة المحيطة والانتشار إلى أجزاء أخرى من الجسم (شكل ٢-١). فأول خطوة فى تكوين السرطان تظهر بعد حدوث تغيرات أو انحراف فى المواد الوراثية من شأنه التأثير على وظيفة الجينات التى تقوم بتنظيم عملية النمو فى كل خلية من خلايا الجسم. الخطوة الثانية هى انقسام هذه الخلية «الشاذة» بسرعة وبعد

عدة انقسامات يتكون الورم الذى يحتوى على العديد من الخلايا سريعة الانقسام. ويستمر تقدم المرض بظهور تغيرات جديدة بالخلايا السرطانية وتؤثر هذه التغيرات على سلوك الخلايا بطرق مختلفة ولكن الأثر البارز فى نهاية الأمر هو تزايد فى سرعة انقسام ونمو الخلية. ولمقدرتها على الانقسام بسرعة فائقة، فإن الخلايا السرطانية الجديدة تتمتع بصفة هامة وهى التفوق فى النمو على جميع الخلايا الأخرى. . وعندما يحدث ذلك، فإن الخلايا سريعة الانقسام تكتسب الأغلبية السائدة وتسيطر على سلوك نمو الورم بشكل كامل. وبتكرار عملية الانقسام والبقاء «للأسرع» فى الانقسام عدة مرات أثناء تقدم المرض ينتهى الأمر بظهور خلايا سرطانية تدفع الورم إلى النمو بسرعة فائقة. . وكما سنناقش فى الفصل الثالث، فإن الچينات الموجودة بداخل الخلية السرطانية قد يطرأ عليها تغيرات متعددة تؤدى إلى زيادة نسبة الانحراف وزيادة سرعة عملية «الاختيار» والبقاء «للأسرع» من الخلايا فى الانقسام أثناء تطور المرض. وبذلك فإن تقدم المرض عبارة عن سلسلة من التغيرات تحدث على خطوات، كل خطوة تتسبب فى اكتساب الخلية مقدرة جديدة على النمو والانقسام بمعدل أسرع من الخلايا الباقية وقدرة على غزو الأنسجة والانتشار. وبعد دراسة أنواع عديدة من السرطان فلقد قدر ضرورة ظهور ستة من هذه الخطوات حتى يكمل تماماً تكوين المرض الخبيث.

ويعتبر سرطان القولون/المستقيم مثالاً جيداً لتكوين الأورام الخبيثة على عدة خطوات (شكل ٢-٢) فأثناء المرحلة المبكرة وقبل تكوين الورم يظهر ازدياد فى سرعة انقسام بعض الخلايا المبطنة للقولون. وبعد حدوث تغيير حيوى فى واحدة من الخلايا، تكتسب هذه الخلية قدرة على الانقسام بسرعة وتنتج خلايا متعددة تنقسم بدورها لتكون ورم غدى صغير (غير خبيث) (شكل ٢-٢). يتبع ذلك تقدم فى نمو هذه الأورام الصغيرة لتكون أوراماً أكبر فى الحجم تعرف بأورام الغشاء المخاطى (أو بولب). وفى النهاية تبدأ بعض الخلايا الموجودة فى الورم الغدى الكبير فى غزو



شكل ٢- ١: تكوين الورم: يتكون السرطان بالتدريج وعلى خطوات يحدث فى كل منها تغيرات حيوية ينتج عنها ظهور واختيار خلايا سريعة الانقسام والنمو. وينتهى الأمر ببقاء الخلايا الأسرع فى الانقسام داخل الورم الخبيث.



شكل ٢- ٢: تكوين كارسينوما القولون/ المستقيم، خلية متغيرة واحدة تنقسم بسرعة لتكون خلايا متغيرة عادية وتؤدى إلى ورم غدى صغير يتقدم هذا الورم فى النمو ليكون ورم غدى كبير مع بدء ظهور الورم الخبيث (كارسينوما).

الأنسجة المجاورة لجدار القولون. ويعتبر ظهور خلايا قادرة على غزو الأنسجة من العلامات الواضحة لتكون المرض الخبيث ودليل على تطور الأورام الغدية الكبيرة إلى أورام خبيثة أو سرطان من نوع كارسينوما (سرطان ينشأ فى خلايا الطبقة التى تغطى الجسم أو الطبقة التى تبطن تجاويف الأعضاء).

الغزو والانتشار، الخطوات المهمة فى تطور الورم:

تعتبر قدرة الأورام الخبيثة على الانتشار لجميع أجزاء الجسم (بدلاً من البقاء منحصرة فى موقع ظهورها) السبب فى معظم حالات الموت من السرطان. فالأورام الغير خطيرة والكارسينوما المنحصرة- أورام صغيرة لم تنتشر بعد إلى الأنسجة المجاورة- يمكن علاجها بسهولة بعمليات جراحية. وبمجرد بدء عملية الانتشار، فإن مدى فاعلية الجراحة كوسيلة للعلاج تعتمد على إزالة كل الأنسجة التى تحتوى على خلايا سرطانية. وبمجرد انتشار السرطان إلى أجزاء نائية من الجسم، فإن الجراحة وحدها لا تكفى ولابد من تطبيق العلاج الكيميائى بعد الجراحة لمعالجة المرض. وكما ذكر فى الفصل الأول، فإن سرطان الجلد الغير قاتم (الخلايا الأساسية) يتم علاجه بسهولة كبيرة لأن هذه الخلايا من النادر انتشارها إلى أجزاء أخرى من الجسم. وعلى نفس المنوال، فإن فحص باب (Pap test) يعتبر طريقة فعالة لتخفيض عدد الموتى من سرطان الرحم لأن هذا الفحص يسمح باكتشاف المرض وهو منحصر فى موقع ظهوره بالرحم. وفى تلك المرحلة يمكن معالجة المرض بسهولة. أما بالنسبة لأنواع أخرى من السرطان، فإن التشخيص يتم (فى حوالى ٥٠٪ من الحالات) بعد انتشار المرض.

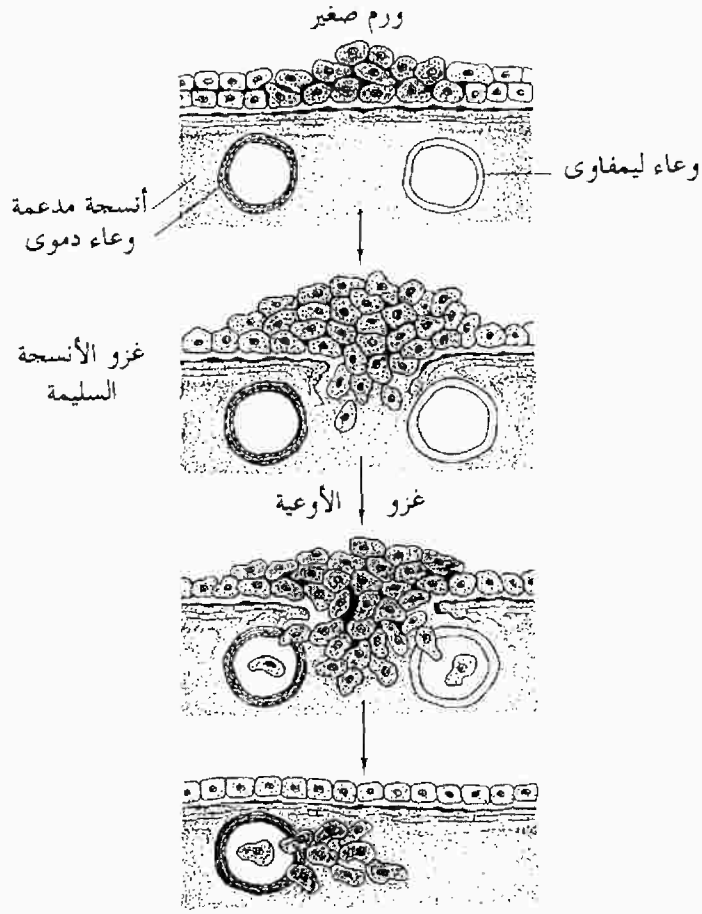
الخطوة الأولى فى تقدم السرطان من مرحلة كارسينوما منحصرة إلى كارسينوما منتشرة هى غزو خلايا الورم للأنسجة السليمة المجاورة الواقعة تحتها مباشرة (شكل ٢-٣). وتستمر الخلايا فى الانقسام والانتشار إلى الأنسجة السليمة المحيطة بالورم.

وفى بعض الحالات قد تنتشر الخلايا السرطانية مباشرة إلى الأعضاء المجاورة. فمثلاً كارسينوما القولون قد تخترق جدار القولون وتغزو بطريقة مباشرة بعض الأعضاء المجاورة مثل المثانة أو الأمعاء الدقيقة ولكن الأهم من ذلك هو دخول خلايا الورم إلى الجهازين الدموى والليمفاوى. . لأنهما من الطرق الرئيسية لانتشار الورم.

وبمجرد وصول خلايا الورم إلى الأنسجة السليمة المجاورة لموقع الورم الأصلى، فإن هذه الخلايا يمكنها اختراق الأوعية الدموية والليمفاوية ومن ثم يمكن انتشارها إلى جميع الأجزاء الأخرى من الجسم.

وجهاز الدورة الدموية هو الجهاز الذى يحمل الدم من القلب إلى جميع أنسجة الجسم بواسطة الشرايين ويعيده إلى القلب عن طريق الأوردة. ويمكن للخلايا السرطانية دخول جهاز الدورة الدموية عن طريق غزو الشعيرات الدموية، وهى الأوعية الدموية الدقيقة الموجودة بالأنسجة والتى يجرى فيها الدم ليوصل الأوكسجين والمواد الغذائية إلى الأنسجة ويحمل فى عودته ثانى أكسيد الكربون والفضلات الأخرى من نفس الأنسجة. وبمجرد وصول الخلايا السرطانية داخل الدورة الدموية، فإنها تحمل بواسطة الدم إلى أجزاء أخرى من الجسم وهناك تترك الخلايا الدورة الدموية، وتخترق الأنسجة لتستقر وتبدأ فى النمو بعضو جديد من أعضاء الجسم. هذا وتنتشر معظم الأورام بنسبة عالية فى العضو الذى يصله الدم أولاً بعد ترك العضو المصاب. فمثلاً سرطان القولون ينتشر أولاً فى الكبد لأنه العضو الذى يسرى إليه الدم مباشرة من القولون، ويحمل الدم الخلايا السرطانية عن طريق الشعيرات الدموية داخل الكبد وعندها يمكن للخلايا ترك الدورة الدموية والاستقرار فى أنسجة الكبد لتكوين ورم جديد.

والجهاز الليمفاوى (شكل ٢-٤) هو جهاز تصريف يتم بواسطته نقل السوائل من الأنسجة إلى الدورة الدموية وأثناء هذه العملية تمر السوائل الليمفاوية خلال غدد



شكل ٢-٣: الغزو والانتشار، تغزو الخلايا السرطانية أولاً الأنسجة السليمة تحت الورم وينتهى الأمر بأن تخترق بعض الخلايا الأوعية الليمفاوية والأوعية الدموية. وتحمل الخلايا إلى جميع أجزاء الجسم مما يؤدى إلى وصولها إلى أعضاء سليمة نائية لتبدأ فى النمو وتكوين ورم جديد.

ليمفاوية وهى عبارة عن كتل من الأنسجة تحتوى على كرات دموية بيضاء. هذه الكرات البيضاء (ليمفوسايت) هى الخلايا الرئيسية فى جهاز المناعة والتى تحمل بواسطة الدم والسائل الليمفاوى إلى جميع أجزاء الجسم. وبذلك يلعب الجهاز الليمفاوى دوراً رئيسياً فى حماية الجسم والدفاع ضد العدوى. بالإضافة إلى ذلك وكما سيذكر بالتفصيل فيما بعد، فإن بعض خلايا الليمفوسايت يمكنها التعرف على الخلايا السرطانية والهجوم عليها وتحطيم بعضها على الأقل.. وبهذا تقوم الليمفوسايت بوظيفة طبيعية للحماية ضد تكوين السرطان.

فى إمكان الخلايا السرطانية غزو الأوعية الليمفاوية الموجودة بالأنسجة بنفس الطريقة التى تغزو بها الشعيرات الدموية الدقيقة... وعن طريق الجهاز الليمفاوى يمكنها الانتشار لجميع أجزاء الجسم ودخول الدورة الدموية كما ذكر من قبل. وبما أن الانتشار عن طريق الجهاز الليمفاوى ينتج عن استقرار بعض الخلايا السرطانية بالغدد الليمفاوية، فإنه غالباً ما يمكن معرفة مدى انتشار السرطان بفحص الغدد الليمفاوية المجاورة للورم الأصلى.

من المهم معرفة أن وصول الخلايا السرطانية داخل الجهاز الدموى أو الجهاز الليمفاوى يعتبر الخطوة الأولى فقط فى عملية الانتشار إلى أجزاء نائية بالجسم. فقبل الاستقرار والنجاح فى بدء النمو فى عضو جديد، فإن الخلايا السرطانية لابد وأن تبقى على قيد الحياة أثناء رحلتها المثيرة داخل جهاز الدورة الدموية وتتجنب التحطيم بواسطة جهاز المناعة. بعد ذلك عليها أن تخترق جُدُرْ الأوعية الدموية للخروج منها والوصول إلى الأنسجة لبدء النمو فى العضو الجديد. كل هذه العوامل تمثل حواجز صعبة ضد عملية الانتشار لأن معظم الخلايا السرطانية التى تدخل الدورة الدموية يتم إزالتها بواسطة خلايا جهاز المناعة (الكرات الدموية البيضاء).

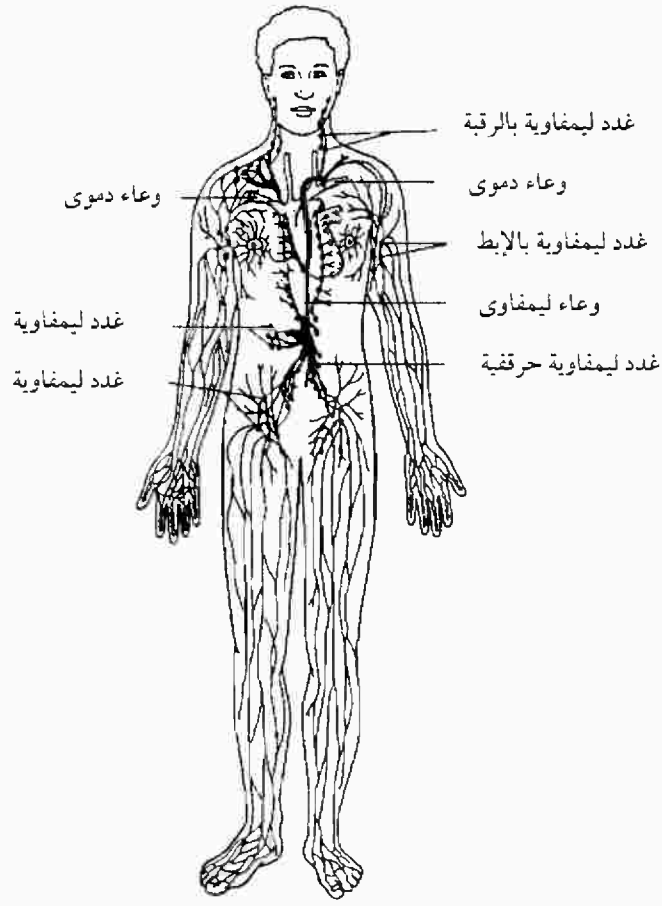
وعلى وجه التقريب، فإنه من كل عشرة آلاف خلية سرطانية، تنجح خلية واحدة فقط فى الوصول إلى عضو آخر بالجسم وبدء النمو لتكوين ورم جديد. ومع ذلك،

فإن الخلايا السرطانية التى تنقسم بسرعة فائقة بإمكانها إنتاج وتوصيل الملايين من الخلايا إلى الدورة الدموية يومياً. . وبذلك فإن الانتشار يعتبر أمراً محتماً كنتيجة لتقدم نمو الأورام الخبيثة.

جهاز المناعة ، مقاومة طبيعية ضد السرطان:

كما ذكرنا من قبل، يقوم جهاز المناعة بحماية الجسم ضد العدوى. هذا الجهاز يمكنه أيضاً التعرف على بعض الخلايا السرطانية وإزالتها وبذلك يقوم بحماية طبيعية ضد انتشار المرض. ومصدر خلايا جهاز المناعة (الليمفوسايت) هو خلايا جذرية تنشأ فى النخاع العظمى وتهاجر إلى الجهاز الليمفاوى الذى يضم العديد من الغدد الليمفاوية والطحال بالإضافة إلى الغدة الصعترية (غدة صماء قرب قاعدة العنق) والغدد اللوزية وغيرها من الغدد الأخرى المنتشرة فى الجسم. الليمفوسايت عبارة عن خلايا متخصصة لديها قدرة التعرف على الخلايا الغريبة. وبهذا فإن وظيفتها تعتبر كجهاز لمراقبة وحراسة الجسم على استعداد لاكتشاف الخلايا الغريبة والتخلص منها.

ومن الوظائف الرئيسية أيضاً لجهاز المناعة توفير الحماية ضد العوامل المعدية. . مثل الفيروسات والجراثيم (البكتيريا). بالإضافة إلى ذلك، تستطيع الليمفوسايت التفاعل ضد الخلايا التى يتم التعرف عليها كخلايا شاذة أو غريبة عن الجسم. يتم هذا التعرف عن طريق مركبات كيميائية خاصة موجودة على أسطح جميع خلايا اجسم كمعالم تمثل جزءاً من تركيب الغشاء الخارجى للخلية. وعن طريق هذه المعالم الخلوية، يتمكن جهاز المناعة من التعرف على الخلايا والتمييز بين خلايا الجسم (النفس) وخلايا «غير النفس» أو الخلايا الغريبة. فإذا ما صادفت أو احتكت الليمفوسايت بأحد الخلايا التى تحمل على سطحها معالم خلوية من نوع غريب، فإن الليمفوسايت تبدأ فى الاستجابة بتكوين تفاعل مناعى أو محصن ضد هذه الخلايا الغريبة. وعلى سبيل المثال، فإن عضو منزرع مثل الكلية قد يتم رفضه إذا ما تعرف



شكل ٢- ٤: الجهاز الليمفاوى

عليه جهاز المناعة كجزء غـريب عن جسم المتلقى (الفرد الذى يتلقى العضو المنزرع). ولتجنب رفض العضو المنزرع، يجب على الطبيب الذى يـقوم بزرع العضو التأكد من أن تركيب المعالم الخلوية لكل من المانح والمتلقى يكون متشابهاً إلى حد كبير.

والموقف المثالى لتـجنب رفض العضو هو تبـادل الأعضاء بين التـوائم، حيث أن خلاياهم متطابقة تمامـاً فى التركيب. بالإضافة إلى ذلك، فإنه يمكن اسـتعمال أدوية مخصوصة لتخفيض حدة نشاط جهاز المناعة لفترة تتوفر خلالها الفرصة للعضو المنزرع بتوطيد نفسه فى الجسم الجديد.

وبنفس الطريقة، فإن جهاز المناعة يستطيع التعرف على الخلايا السرطانية والتفاعل ضدها. فعندمـا تتحول الخلايا السليمة العـادية إلى خلايا سرطانية، فكثيراً مـا يتغير تركيب المعـالم الموجودة على الغشـاء الخارجى للخليـة، مما يؤدى إلى التعرف عليـها كخلايا غريبة وفى هذه الحـالات فإن الخلايا السرطانية يتم التعرف عليها ومـهاجمتها وإزالة بعضها نـتيجة لتفاعل خلايا جـهاز المناعة. ويمكن توضيح مدى أهمـية جهاز المناعة فى هذا الشأن بـأن بعض الأفراد المصابين بخلل أو نقص فى جهـاز المناعة مثل مرضى نقص المناعة المكتسبة (AIDS) يعانون من الإصابة بأنواع مختلفة من السرطان بنسبة مرتفعة. ولسوء الحظ، فإن السرطان يظهـر أيضاً بنسبة مرتفعة بين الأصحاء من الأفراد مما يدل على حقـيقة مؤلمة وهى أن السرطان يتمكن من تجنب تفـاعلات جهاز المناعة لحـماية الجـسم والتغلب عليـها. وبالرغم من هذه الحـقائق ربما يمكـن تـدعيم وظيفة جهاز المناعة ضد الخلايا السرطانية وبذلك تتوفر طريقة طبيعية لمعالجة السرطان.

تحليل مراحل السرطان:

يعـتبر مـدى تقدم المـرض عند التشـخيص من العـوامل المهمـة فى تكوين خطة للعلاج والتنبؤ بالنتيجة النهائيـة للعلاج. وحسب نوع السرطان، فإنه يمكن بوجه عام تحديد درجة انتشـاره بالجسم بتطبيق الوصف لمراحل النمو العديدة المخـتلفة. هذا وقد

نتج عن استعمال مثل هذا النظام الذى يشرح صفات تقدم الورم بطرق مختلفة تواجد تعقيدات غير ضرورية فى التسمية (المصطلحات). وبدلاً من نظام تحليل المراحل العديدة، فلقد تم تكوين نظام آخر بواسطة الاتحاد الدولى ضد السرطان واللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان. وفى هذا النظام المعروف بالـ تى. إن. إم. (TNM) والذى يمكن تطبيقه على أنواع كثيرة مختلفة من السرطان يتم تصنيف ووصف مدى تقدم المرض بناءً على ثلاثة إعتبارات: حالة الورم الأصلى، ومدى الانتشار فى الغدد الليمفاوية المجاورة، ومدى انتشار السرطان لأعضاء أخرى من الجسم. وعلى سبيل المثال يوجد تصنيف لمراحل سرطان القولون/ المستقيم موضحاً فى قائمة رقم ٢-١ . المرحلة البدائية هى عبارة عن ورم منحصر فى مكانه الأصلى (ورم منحصر). يتبع ذلك مراحل لوصف المرض من مرحلته الأولى حتى المرحلة الرابعة، حيث يتميز الورم بزيادة فى الحجم ويتم الانتشار إلى الأنسجة والأعضاء المختلفة المجاورة.

عند وجود مرض منحصر فى مكانه الأصلى، فإن الغدد الليمفاوية القريبة تكون خالية من الخلايا السرطانية وعندئذ توصف الغدد بأنها فى حالة أصلية (قائمة ٢-١) فى حين أن وصف الغدد بأنها فى حالة بدائية أو وسطى أو متقدمة يدل على وجود خلايا سرطانية فى عدد متزايد من الغدد الليمفاوية القريبة. . وبنفس الطريقة، فإن السرطان فى مرحلته الأصلية يوصف بأنه غير منتشر ولكن بعد تقدم المرض وانتشاره لأعضاء نائية بالجسم فإن السرطان يوصف بأنه فى حالة انتشار متقدمة. ولسوء الحظ بعد تشخيص المرض بأنه غير منتشر قد تحتوى أجسام الكثير من المرضى فى بعض الأحيان على «آفات» سرطانية منتشرة لا يمكن اكتشافها بسهولة أثناء التشخيص لدقة حجمها. ويزداد احتمال وجود هذه الآفات فى المرضى عند وجود ورم كبير قادر على الانتشار (مرحلة ثالثة أو رابعة) أو عند وصول السرطان إلى الغدد الليمفاوية (زيادة عدد الغدد المصابة)، ومن ثم فإن مرحلة السرطان ودرجة انتشاره بالغدد الليمفاوية لهما أهمية كبيرة فى تحديد خطة العلاج بعد الجراحة.

وأهمية مراحل السرطان بالنسبة لتحديد خطة العلاج ونتيجة هذا العلاج تظهر بوضوح أيضاً فى حالة سرطان القولون/المستقيم. فإن نسبة المرضى الذين يعيشون خمسة أعوام بعد الجراحة تصل إلى ٩٠٪ إذا ما تم اكتشاف السرطان فى المرحلة الأولى- غدد ليمفاوية بحالة أصلية- وغير منتشرة (قائمة ٢- ١). هذه النسبة تقل إلى ٨٠٪ عند اكتشاف السرطان فى مرحلة ثالثة وتقل أكثر إلي ٦٠٪ عند اكتشاف السرطان فى مرحلة رابعة. هذا وتصبح نتيجة العلاج النهائى بعد الجراحة فقيرة جداً إذا ما كان هناك انتشار للغدد الليمفاوية المجاورة. وعلى سبيل المثال، تصل نسبة المرضى الذين يعيشون خمسة أعوام بعد الجراحة إلى ٥٠٪ إذا ما تم اكتشاف السرطان فى المرحلة الثالثة مع انتشاره إلى ثلاث غدد ليمفاوية. وإلى ٤٠٪ إذا ما تم اكتشاف السرطان فى المرحلة الثالثة مع انتشاره إلى أربع غدد ليمفاوية أو أكثر. بالإضافة إلى الجراحة، فإن العلاج بالأشعة والكيماويات يبدو أنه يكون فى صالح المرضى المصابين فى مرحلة متقدمة من المرض (مرحلة ثالثة أو رابعة) أو بعد وصول السرطان إلى العديد من الغدد الليمفاوية. أما المرضى المصابين بانتشار السرطان إلى أعضاء نائية بالجسم، فمن الصعب علاجهم لدرجة الشفاء. هذا بالرغم من أن العلاج المناسب قد يطيل حياتهم ويحسن كيفية معيشتهم بوجه عام.

قائمة رقم ٢-١ : الوصف التحليلى لمراحل سرطان القولون / المستقيم

التصنيف	الوصف
ورم منحصر	ورم صغير ينحصر وجوده فى مكان ظهوره الأصلى
مرحلة أولى	بداية غزو السرطان للطبقة المخاطية من جدار القولون
مرحلة ثانية	بداية غزو السرطان لطبقة العضلات بجدار القولون
مرحلة ثالثة	انتشار الخلايا السرطانية بالطبقة العضلية للقولون
مرحلة رابعة	انتشار السرطان إلى الفراغ المعوى والأعضاء المجاورة
حالة الغدد الليمفاوية:	
حالة أصلية	الغدد الليمفاوية خالية من الخلايا السرطانية
حالة بدائية	وجود خلايا سرطانية فى ١- ٣ غدد ليمفاوية
حالة وسطى	وجود خلايا سرطانية فى ٤ غدد أو أكثر
حالة متقدمة	انتشار السرطان إلى جميع الغدد الليمفاوية المجاورة
انتشار السرطان لأعضاء أخرى:	
غير منتشر	السرطان لم ينتشر بعد إلي أي عضو ناء
حالة انتشار متقدمة	السرطان يغزو وينتشر لأعضاء نائية بالجسم

ملخـــص

يبدأ السـرطان أصلاً من نمو غيـر طبيعى بـواسطة خلية واحدة مـصابة بتغـيرات حيوية. ومع هذا، فـإن السرطان يتكون بعملية معقـدة. وبعد المرور بخطوات عديدة يتم خلالهـا ظهور الخلايا السرطانيـة بالتدريج ونتيـجة لحدوث سلسلة من التغـيرات بالخلية. ومن ثم، فـإن تطور وتقدم المرض يتضـمن تراكم العديد من هذه التغـيرات التى تؤدى فى النهاية إلى تكـوين خلايا سرطانية قـادرة على الانقسام بسرعـة لدرجة أنها تسـود الورم المتزايد. وفى نهـاية الأمر، يؤدى تقـدم الورم فى النمو إلى انتـشار الخلايا السرطانية. . التى يمكنها تفادى جـهاز المناعة والنجاح فى الوصول إلى أعضاء بعيدة عن موقع الورم الأصلى بالجسم. ودرجة انتـشار المرض وتقدمه عند التشخيص بما يتفق مع نظام الوصف التحليلى لمراحل السرطان لها أهميـة خاصة بالنسبة لتحديد طرق العلاج والتنبؤ بنتيجة العلاج.

الفصل الثالث

كيفية اختلاف الخلايا السرطانية عن الخلايا العادية:

بما أن السرطان ينتج من نمو وانقسام خلايا شاذة غير خاضعة لأى نظام حيوى، فإن هدف الكثير من العلماء هو أولاً تفهم سبب سلوك الخلايا السرطانية بهذه الطريقة. فإذاً ما عرفنا طبيعة الخطأ بهذه الخلايا فربما كان من الممكن اتباع طرق فعالة لمنع حدوث المرض أو معالجته ومن المتوقع أن منع وعلاج السرطان قد يعتمد على معرفتنا بالفروق الموجودة بين تركيب الخلايا السرطانية والخلايا السليمة فى الجسم، لأن هذه المعرفة قد تؤدى إلى تحضير أدوية مناسبة للتأثير على الخلايا السرطانية دون إلحاق أى ضرر كبير بالخلايا والأنسجة السليمة. ومع أننا مازلنا بعيدين عن تحقيق هذه المعرفة، فلقد حققنا تقدماً كبيراً بالنسبة لفهم قواعد النمو الغير طبيعى للخلايا السرطانية. ولذا فإن هذا الفصل يشرح بعض الخصائص التى تختلف فيها الخلايا السرطانية عن نظيراتها من الخلايا العادية، وعلاقة هذه الفروق الغير عادية بقدرة خلايا الورم الخبيث على النمو المتصاعد والانتشار.

التحكم فى سلوك الخلية العادية:

كما ذكرنا فى الفصل الأول، فإن الخلية هى الوحدة البنائية التى تتكون منها الكائنات الحية ويتكون جسم الإنسان من حوالى ٥٠ تريليون خلية (التريليون مؤلف من واحد إلى يمينه ١٢ صفر)، تعمل كل منها فى تناسق مع الخلايا الأخرى بحيث تقوم جميعها بتأدية وظائفها المختلفة لتحقيق احتياجات الجسم ككل. معنى ذلك أن سلوك كل خلية يخضع لنظام دقيق من شأنه التأكد من أن هذه الخلية ستقوم بوظيفتها كجزء من وحدة متكاملة وليس كخلية مستقلة. ومن ثم فإن الجسم يعتبر كمجتمع اشتراكى محكوم بنظام دقيق من صفاته أن الصالح العام للجسم يحتل مكانة أهم من صالح كل خلية منفردة.. أى انحراف فى هذا النظام الدقيق يمكن أن يؤدى إلى النمو الغير طبيعى بواسطة خلية واحدة غير خاضعة لحكم هذا النظام. وفى النهاية ينتج عن ذلك تكوين السرطان.

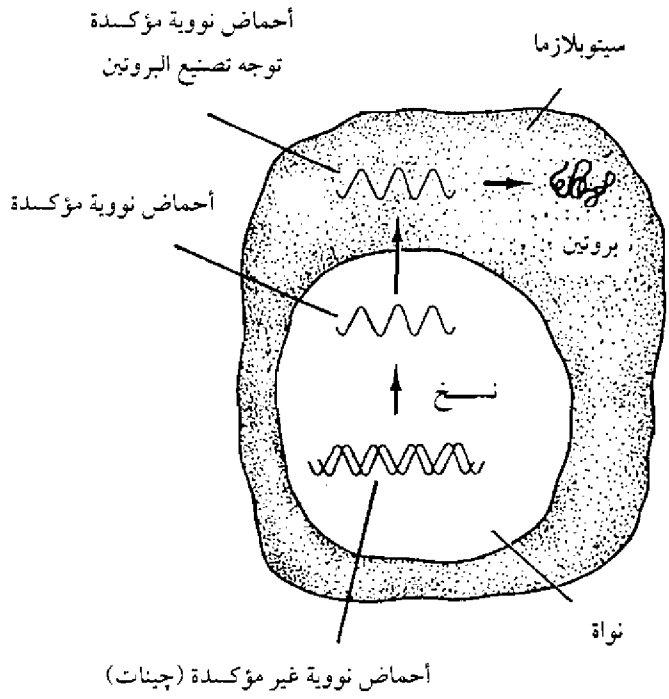
تتكون جميع الخلايا من جزئين مهمين النواة والحشوة المحيطة أو السيتوبلازم (شكل ٣-١). ونعود مرة أخرى بتشبيه كل خلية بفرد فى مجتمع، فإن النواة تعتبر عقل الخلية، فهى تقوم بوظيفة مركز المعلومات المسئول عن توجيه سلوك الخلية. وتحتوى هذه النواة على المواد الوراثية أو الأحماض النووية الغير مؤكسدة (DNA) والتى يمكن اعتبارها المخطط الذى يحتوى على كل الصفات الخاصة بنشاط الخلية.. وتتكون المواد الوراثية الكاملة لكل إنسان (الچين البشرى) من مائة ألف چين مستقل. كل منها يحدد ويوجه تصنيع بروتين خاص فريد النوع. ويتم نسخ المعلومات الموجودة فى كل چين من صورتها الأصلية المكونة من أحماض نووية غير مؤكسدة (DNA) لتكون نسخة مركبة من أحماض نووية مؤكسدة (RNA). وتنتقل هذه النسخ من جزيئات الأحماض النووية المؤكسدة من النواة إلى السيتوبلازم حيث تبدأ فى توجيه تصنيع جزىء من البروتين الخاص، وهكذا يعتبر البروتين المحصول الفعال من كل چين حيث يقوم بتنفيذ كل الوظائف الحيوية بالجسم، وبما أن كل جزئ بروتين يعتمد

فى تركيبه وتخصصه على تركيب الچين الأصلى، فإن كل وظائف البروتينات المختلفة بالجسم تتم حسب معلومات وراثية خاصة مستمدة أصلاً من الچينات الموجودة بالمواد الوراثية داخل النواة.

وتتجمع المواد الوراثية الخاصة بكل إنسان عند خطوة تلقيح البويضة، وعندئذ يوجد نسختين من كل چين.. نسخة من البويضة ونسخة من الحيوان المنوى. ويحتوى الچين البشرى لكل فرد على كل المعلومات اللازمة لتكوين جسم إنسان جديد من خلية واحدة وهى البويضة المخصبة. ويعتبر تكوين الإنسان الكامل بعقله وجسده من هذه البداية البسيطة معجزة من معجزات علم الأحياء (بل من معجزات الخالق!!).

ويلزم لتكوين أى فرد إتمام نوعين مختلفين من العمليات الحيوية.. انقسام الخلية، وتميزها أو تخصصها للقيام بوظيفة معينة. وينتج عن عملية الانقسام حوالى ٥٠ تريليون خلية تكون الجسم الكامل وتؤدى عملية التميز إلى تخصص هذه الخلايا للقيام بوظائف مختلفة؛ فبعضها يعمل كخلية عصبية، والآخر يعمل كخلايا كبدية أو كخلايا عضلات.. وهكذا.. وحتى يتم تكوين ونمو الجسم بطريقة طبيعية، فلابد أن يتم انقسام وتميز الخلايا حسب نظام دقيق خاص ومتناسق.

وبالرغم من اختلاف أنواع الخلايا (خلايا عصبية.. خلايا عضلات.. الخ..) وقيامها بوظائف مختلفة تماماً، فإن جميع خلايا كل إنسان تحتوى على نفس المعلومات الوراثية. وفى كل مرة تنقسم فيها الخلية، تتضاعف كمية المواد الوراثية لإمداد كل خلية جديدة بنسخة طبق الأصل من الچينات. والسبب فى ذلك أن أنواع الخلايا المختلفة تتميز بوظائف خاصة. وليس معنى ذلك احتوائها على چينات مختلفة ولكن لأن بعض الچينات المعينة يتم تنشيطها بما يتفق ونوع الخلية، فمثلاً الخلية العضلية يتم تنشيط چينات فريدة من شأنها مساعدة الخلية على القيام بوظيفتها كخلية عضلية. بينما يتم تنشيط چينات أخرى فى خلايا الجهاز العصبى لإنتاج بروتينات خاصة لمساعدة الخلية على القيام بوظيفتها كخلية عصبية وهكذا. وبذلك فإن تخصص



شكل ٣-١ : أجزاء الخلية : تتكون الخلية من جزئين مهمين النواة والسيتوبلازم. تحتوى النواة على المادة الوراثية (جينات) فى صورة أحماض نووية غير مؤكسدة (DNA). يبدأ تنفيذ وتجسيد هذه الجينات بتحويلها عن طريق النسخ من أحماض نووية غير مؤكسدة (DNA) إلى أحماض نووية مؤكسدة (RNA) تصل بدورها إلى السيتوبلازم لتبدأ فى توجيه تصنيع بروتين خاص. يقوم كل بروتين خاص بوظيفة خاصة يحددها تركيب الچين الأصلى (تجسيد = تعنى هنا تحويل أو ترجمة التكوين التركيبى الكيميائى الخاص فى كل جين إلى جزىء بروتين متخصص ليقوم بوظائف مختلفة بالجسم).

كل خلية للقيام بوظيفة معينة فى الجسم يتحدد بناءً على أى من الچينات سوف يتم تنشيطه فى كل نوع من الخلايا.

وبالمثل، فإن نمو وانقسام كل خلية تحكمه چينات معينة.. بينما تتخصص بعض البروتينيات الناتجة تحت تأثير چينات معينة فى حث الخلية على الانقسام والنمو، فإن البروتين الناتج تحت تأثير چينات أخرى قد يثبط عملية الانقسام. وهكذا فإن السلوك العام لكل خلية بما فى ذلك الوظيفة والقدرة على الانقسام والنمو تتحدد بواسطة حوالى مائة ألف چين موروثة فى كل إنسان نصفها من الأم والنصف الآخر من الأب. وقد يؤدى أى تغير فى تركيب بعض هذه الجينات إلى نمو الخلايا بطرق غير طبيعية وينتج عن ذلك تكوين السرطان.

وبما أن سلوك كل خلية يتم بطريقة منتظمة وحسب ما يتفق واحتياجات الجسم، فمن الواضح أن كل خلية لابد وأن تكون قادرة على الإحساس بأى إشارات من البيئة أو الخلايا المحيطة والاستجابة لهذه الإشارات بطريقة مناسبة للنمو والعمل بما يتفق مع القيام باللازم من الوظائف الفسيولوجية. مثل هذه الإشارات غالباً ما تأتى للخلية على صورة جزيئات بروتينية أو مواد كيميائية أخرى مثل هرمونات ستيرودية تفرزها بعض خلايا الجسم لإرسال إشارات إلى خلايا أخرى. فمثلاً يتم تنشيط خلايا الجلد على الانقسام عادة عند الحاجة إلى ترميم ضرر لاحق بسبب حدوث قطع أو جرح بالجلد. أحد عوامل هذا التنشيط هو البروتين المعروف باسم عامل الصُّفيحه للنمو (PDGF) ويفرز هذا العامل بواسطة صفيحات الدم أثناء تكوين الجلطة الدموية واشتباك هذا العامل بخلايا الجلد المجاورة للجرح يعتبر إشارة لها للبدء فى الانقسام والنمو لترميم الضرر (الجرح).

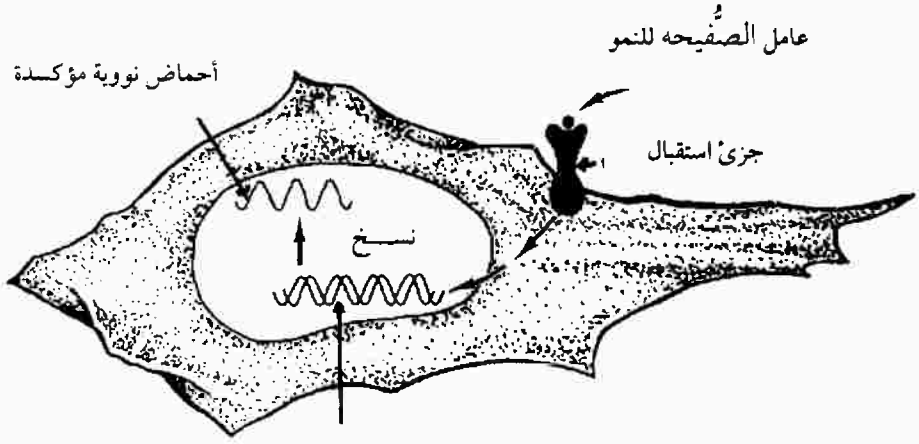
هذا ويوجد بالجسم هرمونات أخرى وعوامل نمو- مثل عامل الصُّفيحه- من وظيفتها حث أو تثبيط الخلايا المختلفة على الانقسام وحسب ما يلزم لمقابلة اللازم من الوظائف الفسيولوجية. ويعتبر الإستروجين (هرمون الدورة النزوية) مثالاً آخر كواحد

من العوامل التى تقوم بتنبيه الخلايا. يُفرز الإستروجين بواسطة المبيض أثناء دورة الحيض ووظيفته تنبيه الخلايا المبطنة للرحم لتبدأ فى الانقسام استعداداً لاستقبال الجنين فى حالة بدء عملية الحمل.

وبالإضافة إلى الاستجابة لإشارات من الهرمونات وعوامل النمو، فإن الخلايا تستجيب أيضاً للاحتكاك والاشتباك المباشر مع الخلايا المجاورة. هذا التفاعل بين الخلايا له أهمية فى تحديد الشكل الأساسى للجسم. ومن المهم أيضاً أن الأنواع المختلفة من الخلايا تتفاعل مع بعضها البعض بطريقة صحيحة أثناء التكوين والنمو. فمثلاً تكوين «ذراع» يحتاج إلى نمو وتنظيم متناسق بين عدة أنواع مختلفة من الخلايا بما فى ذلك الخلايا التى تكون كل من العضلات، العظام، العصب، الأوعية الدموية والجلد.

وحتى تستطيع القيام بوظيفتها بطريقة صحيحة يجب إذاً أن تكون الخلية قادرة على الإحساس والاستجابة المناسبة للإشارات المختلفة من البيئة المحيطة. وهذا يشبه بالضبط قدرة كل فرد على التفاعل مع غيره من الأفراد بالمجتمع الذى يعيش فيه. ولذا، فإن كل خلية تأتى مزودة بطاقم من أجهزة الاستقبال والإحساس على شكل جزيئات توجد عادةً على السطح الخارجى للخلية. وعند وصول إشارة مناسبة إلى سطح الخلية، فإنها تبدأ فى الاستجابة بسلسلة من التفاعلات الكيميائية بداخلها وبواسطة هذه التفاعلات تُنقل الإشارة من سطح الخلية إلى داخل النواة.. بطريقة تشبه حواس وأعصاب الجسم التى تنقل الإشارات (الإحساسات) بواسطة العيون مثلاً أو الجلد إلى المخ. فالإشارة التى بدأت على سطح الخلية تصل إلى داخل النواة لتعمل على تغيير حالة جينات معينة لتؤدى إلى التعديلات اللازمة فى سلوك الخلية.

ومرة أخرى على سبيل المثال نعتبر سلوك خلايا الجلد أثناء ترميم ضرر ناتج من وجود قطع بالجلد (شكل ٣-٢). عندما يتجلط الدم تبدأ الصفائح فى إفراز عامل الصفيحة للنمو. هذا العامل يتفاعل مع جزىء استقبال خاص موجود على أسطح



شكل ٣-٢: استجابة خلية لعامل الصُّفَّيحة للنمو. أثناء تجلط الدم تبدأ الصفائح الدموية فى إفراز عامل الصُفيحة للنمو الذى يتفاعل مع جزيئات استقبال خاصة موجودة على سطح خلية الجلد. هذا التفاعل يتسبب فى بدء سلسلة من التفلاعات داخل الخلية حتى تصل إلى النواة. ونتيجة لتفاعلات مع الأحماض النووية، يتم تنشيط بعض الجينات الخاصة لبدء تكوين نسخ من الأحماض النووية المؤكسدة التى تبدأ بدورها توجيه تكوين جزيئات بروتينية تحث الخلية على الانقسام.

خلايا الجلد ويحفِّز هذا التفاعل جزيئات الاستقبال الخاصة على نقل الإشارة إلى النواة مؤدياً إلى تنشيط الجينات المناسبة لحث الخلية على الانقسام. . وبذلك تبدأ خلايا الجلد فى الانقسام وتستمر حتى يلتئم الجرح. وبدرجة متساوية من الأهمية، فإن الخلايا تستجيب أيضاً لإشارات معينة- كالاحتكاك بالخلايا المجاورة- من شأنها إيقاف انقسام الخلايا بمجرد ترميم الضرر. . وهكذا فإن خلايا الجلد تستجيب لإشارات النمو والانقسام بطريقة منتظمة حسب ما هو مطلوب لمقابلة حاجة الجسم أثناء التئام الجروح.

النمو الغير طبيعى للخلايا السرطانية:

إن الخلل الأساسى فى الخلايا السرطانية يتمثل فى أنها تنمو وتنقسم بطريقة غير منتظمة بدلاً من إتباع نظام معين له بداية ونهاية تتحددان بإشارات للتحكم فى انقسام الخلايا السليمة. والخلايا السرطانية لا تحتاج إلى إشارات تنبيه قبل قيامها بالانقسام وتفشل فى الاستجابة للإشارات التى تسبب إيقاف انقسام الخلايا السليمة. وكما ذُكر، فإن انقسام الخلايا السرطانية بغير نظام هو صفة ناتجة من عدة تغيرات غير طبيعية تميزها عن نظيراتها من الخلايا السليمة.

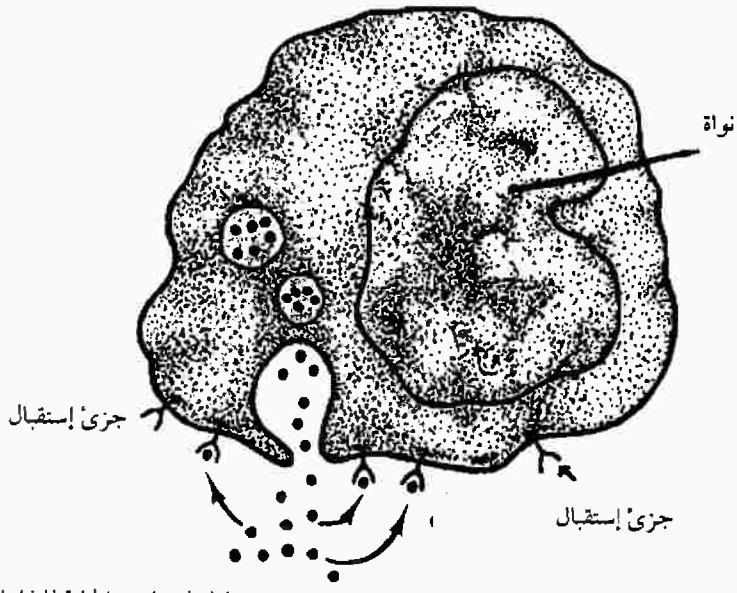
وكما نوقش من قبل، فإن الخلايا السليمة تنقسم فقط بعد إستقبال إشارة أو تنبيه بواسطة عامل نمو مناسب. هذا ويتم إنتاج عوامل النمو المختلفة بواسطة نوع خاص من الخلايا وحسب الاحتياج لوظيفة فسيولوجية معينة. . ويعتبر إنتاج عامل الصفيحة للنمو لتنبيه خلايا الجلد للانقسام مثالاً للعملية الطبيعية لحث الخلايا على الانقسام. وعلى سبيل المقارنة بتلك العملية الطبيعية، فإن بعض الخلايا السرطانية تقوم بإفراز عوامل نمو لتنشيط الانقسام (شكل ٣-٣). وفى هذه الحالات، فإن إنتاج عوامل نمو بهذه الطريقة الغير طبيعية يؤدى إلى تنشيط ذاتى لانقسام الخلية المستمر وبذلك تتزايد

الخلايا السرطانية فى العدد وفى عدم وجود عوامل نمو من مصادر فسيولوجية طبيعية. بعض الخلايا السرطانية تقوم بإنتاج عامل الصفيحه للنمو (الذى يُفرز عادة بواسطة الصفيحات الدموية) وبذلك ينشط انقسامها الذاتى بدون نظام معين.

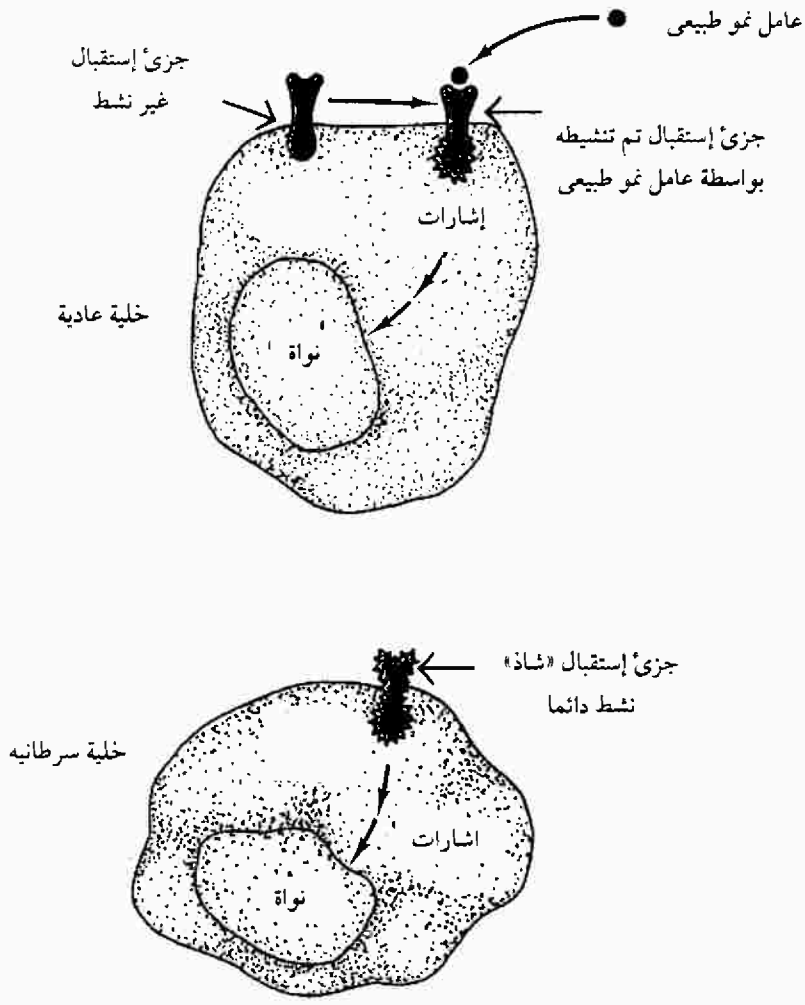
وتنمو بعض الخلايا السرطانية دون الحاجة إلى تنشيط بواسطة عوامل النمو وذلك نتيجة لوجود خلل فى التركيب الطبيعى للخلية. فى مثل هذه الحالات فإنه بدلاً من تفاعل عوامل النمو الطبيعية لتنشيط الانقسام والنمو، فإن هذا التنشيط يأتى من داخل الخلية السرطانية نفسها. فمثلاً يوجد ببعض الخلايا السرطانية جزيئات استقبال تعمل بطريقة غير طبيعية فهذه الجزيئات الموجودة على سطح الخلية توجد فى حالة نشاط ذاتى دائم ينتج عنه إشارات لتحث الخلية على النمو باستمرار دون الحاجة إلى التنشيط الطبيعى الذى يتم بعد تفاعل عوامل النمو مع هذه الجزيئات (شكل ٣-٤).

بالإضافة إلى وجود نظام خاص يحكم نمو الخلية السليمة بواسطة عوامل النمو، فإن الخلايا السليمة تستجيب أيضاً لعوامل أخرى من شأنها إيقاف انقسام الخلية. ومن ضمن هذه العوامل احتكاك الخلية بخلايا أخرى مجاورة، وهرمونات خاصة تنبه بالتوقف عن الانقسام بدلاً من تنشيطه. وكثيراً ما تفقد الخلايا السرطانية قدرتها على الاستجابة لهذه العوامل مما يؤدى إلى استمرارها فى الانقسام والنمو حتى فى وجود هذه العوامل التى توقف انقسام الخلايا السليمة.

وباختصار، فإن الخلايا السرطانية تنمو بطريقة مستقلة عن التنظيم المفروض على خلايا الجسم السليمة سواء كان بواسطة عوامل تحث على النمو أو عوامل أخرى تمنع انقسام الخلية عند اللزوم. والنتيجة النهائية هى نمو الخلايا السرطانية بغير نظام وسلوكها كخلايا تحت حكم ذاتى بدلاً من السلوك كجزء متكامل من الجسم.



شكل ٣ - ٣: إنتاج عامل نمو ذاتى. تفرز بعض الخلايا السرطانية عوامل للنمو من شأنها التفاعل مع جزيئات استقبال على سطح نفس الخلية ونتيجة لذلك تصبح الخلية فى حالة دائمة من التنشيط الذاتى للانقسام والنمو.



شكل ٣ - ٤ : جزيئات استقبال شاذة تحث الخلايا السرطانية على الانقسام. يتم تنشيط جزيئات الاستقبال العادية بتفاعلها مع عوامل نمو، بعد هذا التفاعل تصبح جزيئات الاستقبال فى حالة نشطة وتبدأ فى إرسال إشارات إلى نواة الخلية لتحثها على الانقسام. ولكن جزيئات الاستقبال الموجودة على أسطح الخلايا السرطانية توجد فى حالة نشطة دائمة حتى فى غياب عوامل النمو ولذلك فهى ترسل إشارات لحث الخلية السرطانية على الانقسام باستمرار.

مقدرة الخلايا السرطانية على الغزو والانتشار:

ليس من خصائص الخلايا السرطانية النمو والانقسام الغير طبيعى فقط، بل أيضاً القدرة على غزو الأنسجة المجاورة والانتشار لجميع أجزاء الجسم. هذه القدرة على الانتشار من مكان لآخر هى المسئولة عن معظم حالات الموت من السرطان.

ومن الفروق المدهشة بين الخلايا السليمة والخلايا السرطانية هى ظاهرة: الكبح بالاحتكاك، فالخلايا السليمة تتحرك بحرية طالما لا تحتك بخلايا أخرى.. ولكن بمجرد احتكاكها بخلايا مجاورة، فإنها تمتنع عن الحركة وينضم بعضها إلى البعض الآخر لتكوين نسيج منظم تصطف فيه كل خلية مع الأخرى. وبناءً على ذلك، فإن سلوك الخلايا السليمة يخضع لنظام معين يتم بتفاعل واحتكاك الخلايا مع الخلايا المجاورة ويؤدى ذلك إلى ترابط الخلايا بشكل خاص يتناسب وشكل الأنسجة والأعضاء.

وعلى العكس من ذلك، فإن تحركات الخلايا السرطانية لا تتأثر باحتكاكها بخلايا أخرى. وبدلاً من التوقف، تستمر الخلايا السرطانية فى الحركة وتهاجر فى أى اتجاه فوق الخلايا المجاورة مع استمرار النمو لتكوين طبقات عديدة بنمط غير منتظم. وهكذا فإن الخلايا السرطانية تفشل فى الاستجابة بطريقة مناسبة إلى تفاعلات وإشارات من الخلايا المجاورة مما يمكنها من غزو الأنسجة السليمة المجاورة.

وخاصية أخرى للخلايا السرطانية تلعب دوراً مهماً فى الغزو والانتشار هى إفراز إنزيمات قادرة على هضم وتكسير الحواجز البروتينية بين السرطان والأنسجة الأخرى. فالغزو والانتشار يتطلبان أن تمر الخلايا السرطانية خلال جدر الأنسجة والأوعية الدموية، والتى غالباً ما تتركب من أنسجة متشابكة من البروتينات. والإنزيمات المفرزة بواسطة الخلايا السرطانية لها القدرة على هضم وتكسير هذه الأنسجة مما يساعد الخلايا السرطانيه على الوصول إلى الدورة الدموية.

هذا وتسهل عمليتا نمو وانتشار السرطان بإنتاج بروتينات أخرى من مهامها تنشيط تكوين ونمو أوعية دموية جديدة في منطقة الورم. ويعتبر تنشيط نمو الأوعية الدموية حول الورم من العوامل المهمة للنمو خاصة بعد وصول الورم إلى حجم مكون من مليون خلية سرطانية لأن أى نمو زائد عن هذا الحجم يتطلب تكوين أوعية دموية جديدة لتمد الورم بالأكسجين والمواد الغذائية. مثل هذه الأوعية الدموية تتكون تحت تأثير عوامل نمو تفرز بواسطة الخلايا السرطانية. وتقوم عوامل النمو هذه بتنشيط الشعيرات الدموية الدقيقة الموجودة بالأنسجة المحيطة على النمو لتكوين شعيرات دموية جديدة تمتد داخل الورم نفسه.

وبالإضافة إلى الإمداد بالمواد الغذائية اللازمة، فإن الأوعية الدموية الجديدة تلعب دوراً هاماً فى عملية الانتشار خاصة لسهولة اختراقها بواسطة الخلايا السرطانية. ومن ثم فإن هذه الأوعية تمثل فرصة سانحة بالنسبة لدخول الخلايا السرطانية إلى الدورة الدموية وانتشارها إلى أجزاء نائية بالجسم. وبناءً على ذلك، فإن قدرة الخلايا السرطانية على تنشيط عملية تكوين أوعية دموية جديدة تعتبر عاملاً هاماً يعتمد عليه كل من نمو وانتشار السرطان. ولذا فإن بعض خطط العلاج الجديدة تتضمن استعمال أدوية قادرة على كبح تكوين مثل هذه الأوعية الدموية الجديدة.

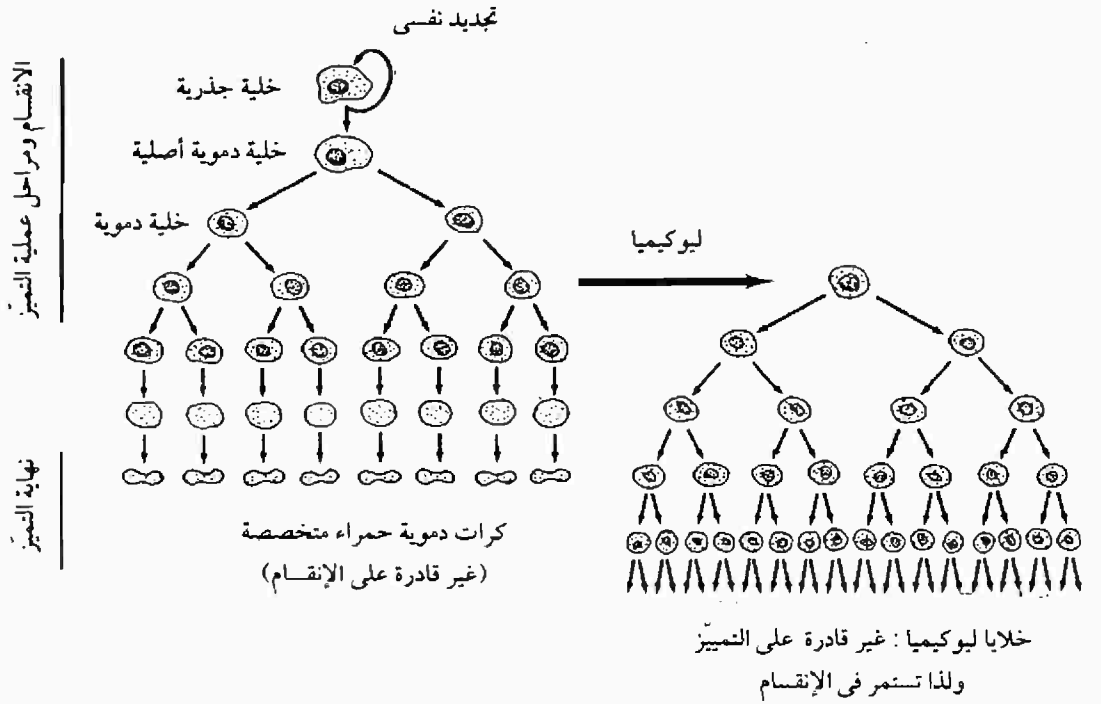
خلل فى القدرة على التميُّز يؤدى إلى عدم موت الخلايا السرطانية:

من الصفات الهامة للخلايا السرطانية عدم قدرتها على التميُّز الطبيعى والتحول إلى خلايا متخصصة تقوم بوظائف مختلفة كخلايا العصب وخلايا العضلات مثلاً. وهذا الخلل فى القدرة على التميُّز له علاقة مباشرة بانقسام الخلايا بطريقة غير منتظمة لأن معظم الخلايا المتميزة لديها قدرة على التوقف عن الانقسام أو الانقسام ببطء حسب الحاجة. وبدلاً من القيام بعملية التميُّز الطبيعية، فإن الخلايا السرطانية تفقد القدرة على التميُّز فى مرحلة مبكرة وهذا يتمشى مع قدرتها على النمو والانقسام بصفة دائمة.

وتعتبر حالات الليوكيميا (سرطان خلايا الدم) أمثلة جيدة توضح العلاقة بين وجود خلل فى عملية التميُّز وتكوين السرطان (شكل ٣-٥). يوجد عدة أنواع مختلفة من خلايا الدم كلها مشتقة من انقسام نوع مشترك من الخلايا يوجد فى نخاع العظم. وجميع سلالات هذه الخلايا تلتزم (تتعهد) طريقاً معيناً من التميُّز. فمثلاً بعض خلايا نخاع العظم تتخصص لتكوين خلايا دموية حمراء.. فى حين تكوِّن الخلايا الأخرى الأنواع المختلفة من الكرات الدموية البيضاء.

كل هذه الأنواع المختلفة من الخلايا المتخصصة تمر بمراحل عديدة من الانقسام أثناء عملية التميُّز.. ولكن عندما تتم هذه العملية (التميُّز)، فإن الخلايا تتوقف عن الانقسام. وعلى العكس من ذلك، فإن خلايا الليوكيميا تفقد القدرة على التميُّز بطريقة طبيعية.. وبدلاً من إتمام عملية التميُّز للنهاية، تصاب الخلايا بخلل أثناء المرحلة المبكرة من عملية التميز.. وينتج عن ذلك احتفاظها بالقدرة على الانقسام المستمر والتزايد فى العدد.. والجدير بالذكر أن بعض أدوية الليوكيميا المستعملة حالياً فى العلاج، تحث (تنشط) الخلايا على الاستمرار فى عملية التميز حتى النهاية وبتلك الوسيلة تتوقف الخلية عن الانقسام وبالتالى يقف نمو الليوكيميا.

بالنسبة لمختلف الأنواع من الخلايا -بما فى ذلك خلايا الدم- فإن موت الخلية بطريقة طبيعية يعتبر جزءاً متكاملاً من برنامج مراحل النمو والتميُّز. فمثلاً بعض خلايا الكرات الدموية البيضاء تعيش فى الدم أياماً قليلةً فقط ثم تموت بطريقة طبيعية. ولذا فإن انقسام الخلايا الجذرية الموجودة فى نخاع العظم يعتبر من العمليات اللازمة والضرورية لإمداد الجسم دائماً بخلايا جديدة تحل محل الخلايا الميتة ولحفظ عددها بالدم عند مستوى مناسب متوازن. وفى مثل هذه الحالات، فإن تنظيم الموت الطبيعى لبعض الخلايا يعتبر على نفس درجة الأهمية كتنظيم انقسام الخلايا الجديدة لأن التوازن بين العمليتين يحفظ عدد الخلايا بالدم عند مستوى ثابت. هذا وإن فشل الخلايا السرطانية فى إتمام عملية التميُّز يتوافق مع فشلها أيضاً فى عدم الموت بطريقة طبيعية.



شكل ٣-٥: خلل فى القدرة على التميُّز فى الليوكيميا. الكرات الدموية الحمراء، مثل كرات الدم الأخرى، تشتق من خلية مشتركة موجودة فى نخاع العظم (خلية جذرية). وتمر الخلية الدموية الأصلية بعدة دورات من الانقسام تتم خلالها عملية التميز. ولكن بعد اتمام عملية التميز والوصول إلى مرحلة نهائية (الخلايا الشبكية والكرات الدموية الحمراء)، فإن الخلايا تتوقف عن الانقسام. وبعكس ذلك، فإن خلايا الليوكيميا تستمر فى الانقسام لوجود خلل فى قدرتها على إتمام عملية التميز (التخصص).

وبدلاً من ذلك، فإنها تستمر فى الانقسام بغير حدود وهى ظاهرة تعرف بالبقاء الدائم. وهكذا فإن نمو الخلايا السرطانية المتزايد ليس فقط نتيجة للانقسام الغير منتظم، بل أيضاً نتيجة لفشلها فى إتمام عملية التميز والموت الطبيعى.

عدم استقرار الجينات وتقدم السرطان:

كما ذكرنا فى الفصل الثانى.. يتم تكوين السرطان على خطوات عديدة.. وتكَّون الورم الخبيث هو النتيجة النهائية لسلسلة من التغيرات. كل خطوة من خطوات تقدم السرطان تنتج من تغيير فى أحد الجينات مما يؤدى إلى سلوك غير طبيعى مثل الانقسام والنمو بسرعة متزايدة.. والقدرة على غزو الأنسجة السليمة. وبناءاً على ذلك، فالجدير بالذكر أن المواد الوراثية بالخلايا السرطانية غالباً ما تكون أقل استقراراً من الخلايا العادية. ويؤدى عدم استقرار الجينات إلى حدوث نسبة مرتفعة من التغيرات التى تسبب زيادة فى سرعة انقسام الخلايا وغيرها من الصفات السرطانية. وهكذا، فإن الخلايا السرطانية تكون أكثر تعرضاً للتحول إلى خلايا شاذة السلوك مما يؤدى إلى تزايد سريع فى تقدم المرض.

ويعتبر عدم استقرار جينات الخلايا السرطانية من العوامل المهمة ليس فقط بالنسبة لتكوين السرطان ولكن أيضاً بالنسبة لمعالجته. ومن المعروف أن أحد المشكلات الشائعة بالنسبة للعلاج الكيميائى هى ظهور مقاومة من المرض للدواء.. بمعنى آخر.. أحياناً يتوقف نمو الكثير من السرطانات بعد بدء العلاج بدواء معين.. ولكن السرطان قد يكتسب قدرة على مقاومة تأثير الدواء أثناء فترة العلاج.. وينتج ذلك من إنبثاق خلايا متغيرة وموجودة داخل الورم قادرة على مقاومة الدواء. وعلى عكس الخلايا الحساسة التى تُقتل بعد تعاطى الدواء الكيميائى، فإن الخلايا القادرة على المقاومة لا تتأثر بالعلاج. ومن ثم، فإن هذه الخلايا تستمر فى الانقسام وبالتدريج يتزايد عددها وتصبح الأغلبية من الخلايا الموجودة بالورم.. وبمجرد ظهور هذه الحالة، فإن السرطان

لا يستجيب لتأثير الدواء المستعمل فى العلاج الكيميائى. وبما أن الخلايا القادرة على المقاومة تنشأ نتيجة لتغير فى الجينات، فإن عدم إستقرار هذه الجينات يعتبر عاملاً مهماً فى ظهور القدرة على المقاومة من البداية.. وهكذا فإن عدم استقرار جينات الخلايا السرطانية يمثل مشكلة كبيرة لنجاح العلاج وأيضاً بالنسبة لتكوين السرطان.

ملخص

يتم نمو الخلايا واكتساب القدرة على التميُّز والتخصص تحت نظام دقيق يوجه كل خلية للقيام بوظيفة خاصة حسب حاجة الجسم ككل.. ولكى تتم هذه العمليات الحيوية بنجاح، فإن كل خلية يجب أن يكون لديها القدرة على استقبال إشارات من البيئة المحيطة والقدرة على الاستجابة بطريقة مناسبة. وتشمل هذه الإشارات الاحتكاك بالخلايا المجاورة والتفاعل مع العديد من الهرمونات وعوامل النمو. وتقوم عوامل النمو بوظيفتها بالتفاعل مع جزيئات استقبال موجودة على سطح الخلية. وبعد إتمام هذا التفاعل، تصبح جزيئات الاستقبال ذاتها فى حالة منشطة وعندئذ تقوم بإرسال إشارات إلى الخلية ينتج عنها تغيرات فى جينات معينة تؤدى إلى انقسام الخلية.

هذا التنظيم المحكم لسلوك الخلية غير موجود فى الخلايا السرطانية. فبدلاً من الاستجابة للإشارات بطريقة مناسبة كما يحدث بالخلايا العادية، فإن الخلايا السرطانية تواصل الانقسام والتزايد بطريقة غير منتظمة. وبوجه عام فإن الخلايا السرطانية فى استطاعتها الانقسام بصرف النظر عن وجود الهرمونات أو عوامل النمو الأخرى التى تنظم انقسام الخلايا العادية وهى لا تتأثر كثيراً بعد احتكاكها بخلايا ومكونات الأنسجة المجاورة. هذا ويساعد نمو وغزو وانتشار الخلايا السرطانية قدرتها على إفراز انزيمات لهضم وتكسير الحواجز مثل الأنسجة والأوعية الدموية وقدرتها أيضاً على تنشيط

تكوين أوعيـة دموية جـديدة بداخل الورم. يوجد أيضـاً بالخلايا السرطانـية خلل فى عمليـة التميُز ينتج عنه فـشلها فى الموت الطبيـعى. فبدلاً من ذلك فإن قـدرتها على التميز تنعدم فى مرحلة مبكرة بما يتلائم مع قـدرتها على الانقسام باستمرار. وأخيراً، فإن من صفات الخلايا السرطانية عدم الاسـتقرار الجينى بها.. ويساهم ذلك فى تقدم السرطان وظهور خلايا قادرة على مقاومة الأدوية المستعملة فى العلاج الكيميائى.