الفصل السادس والعشرون

سرطان المريء: المسببات وأشكاله التشريحية المرضية
ESOPHAGEAL CANCER: ETIOLOGY AND PATHOLOGY

رينيه كينيدي، آلان غ. كاسون
Renee Kennedy, Alan G. Casson

يعتبر سرطان المريء شائك الخلايا أحد أكثر الأورام الخبيثة حدوثاً على مستوى العالم. كما أثبتت الدراسات الوبائية في شمال أمريكا وأوربا حديثاً الشك السريري القائم على أن السرطانات الغدية في الثلث السفلي للمريء والوصل المعدي المريئي أصبحت تشاهد بتواتر أكبر من السابق. لقد تجاوز معدل حدوث سرطانات المريء الغدية معدل حدوث الأورام الصلبة الأخرى خلال العقدين الماضيين، ولا تزال العوامل المسؤولة عن حدوث هذا التغير غير معروفة.

المسببات
Etiology

الوبائيات Epidemiology

يتميز سرطان المريء باختلاف في معدل حدوثه بين البلدان حسب التو ضع الجغرافي، ويتوضع ضمن مناطق جغرافية واضحة ومحددة، إذ يلاحظ حدوثه بنسبة عالية في كل من: الصين، جنوب إفريقية، شمال إيران وتمتاز البلدان التالية بنسبة حدوث متوسطة: أمريكا الجنوبية وشمال فرنسا، ويحدث بنسبة ضئيلة في شمال إفريقيا، داخل أمريكا، غرب آسيا وبولينسيا. ويقترح هذا التنوع الجغرافي في حدوث سرطان المريء وجود عوامل بيئية معينة قد تكون مسؤولة عن حدوث مثل هذه الأمراض في مثل هذه المناطق. وهناك تقارير تشير إلى ارتفاع معدل حدوث سرطان المريء الغدي في شمال أمريكا بين عامي ١٩٧٦-١٩٨٧م وتصل الزيادة السنوية في معدل حدوث هذه الأورام إلى ٩,٤٪ عند الرجال ذوي العرق الأبيض، كما أشارت بعض التقارير إلى نفس معدل الحدوث في أوربا.ومما يثير الفضول ملاحظة تزامن نقصان معدل حدوث سرطان المعدة مع تزايد معدل حدوث سرطانات فؤاد المعدة بنسبة ٤,٣٪ سنوياً.

العرق، الجنس، معدل الحدوث
Age, Sex, Race

بشكل عام: يصيب سرطان المريء الرجال أكثر من النساء، وتقترب نسبة إصابة النساء من نسبة إصابة الرجال في المناطق عالية الحدوث لسرطان المريء. وقد أشارت التقارير إلى أن أعلى معدل للوفيات كان عند الذكور بين ٦٠-٧٠سنة، ونادراً ما يشاهد سرطان المريء في الأعمار أقل من٤٠ سنة.

كما أن هناك تقارير تشير إلى اختلاف في نسبة الحدوث متعلقة بالجنس والعرق في المناطق عالية الحدوث لسرطان المريء، إلا أن أهمية هذه الاختلافات لا تزال غير معروفة، ففي الولايات المتحدة الأمريكية يلاحظ بأن العرق الأسود يحمل خطورة للإصابة بسرطان المريء شائك الخلايا S.C.C، في حين يحدث سرطان المريء الغدي عادة بين الرجال ذوي اللون الأبيض.

الحمية الغذائية
Diet

تعتبر طبيعة الغذاء وما يحتويه من عوامل غذائية متنوعة متهمة في المساعدة على حدوث سرطان المريء، فقد لوحظ أن الذين يعيشون في المناطق عالية الحدوث لسرطان المريء عادة يتناولون وجبات طعامية فقيرة بعوامل غذائية معينة أو أنهم يتعرضون إلى عوامل مسرطنة عن طريق وجباتهم تلك، حيث يعتبر نقص احتواء الوجبات الغذائية على الخضروات الطازجة، الفواكه، الفيتامينات، والمعادن النادرة من العوامل المؤهبة لسرطان المريء. ولا تزال الدراسات الغذائية القائمة على تزويد شعوب المناطق عالية الخطورة للإصابة بسرطان المريء بالفيتامينات والمعادن المتنوعة مستمرة كمحاولة لمنع تناول العوامل المسرطنة المريئية.

وتتضمن العوامل الغذائية المسرطنة النيتروسيامينات وطليعة النيتروسيامينات Nitrosamines & their precursors (النترات والنتريت) وهذه غالباً ما تترافق مع تناول الخضروات المخللة، اللحم أو السمك المجفف، الأطعمة الملوثة بالفطور. وقد تم التوصل إلى هذه الملاحظات الوبائية عن طريق الدراسات المخبرية التي تم إجراؤها على الحيوانات.

التدخين والكحول
Smoking and Alcohol

لقد ترافق تعاطي الكحول بكثرة وخاصة في البلدان المتقدمة مع ازدياد نسبة حدوث سرطان المريء شائك الخلايا، إلا أن الدراسات الحديثة تقترح أن تعاطي الكحول بكثرة ليس ذا أهمية في تطور سرطان المريء الغدي.

وتبين إحصائياً بأن هناك ازديادًا في معدل حدوث سرطان المريء شائك الخلايا (٥-٦أضعاف) بين المدخنين. ولا تزال العلاقة بين التدخين وسرطان المريء الغدي أقل وضوحاً. وتزداد الخطورة للإصابة بسرطان المريء شائك الخلايا (تتجاوز ١٠٠ ضعف) عند ترافق التدخين مع تعاطي الكحول بكثرة. كما قد تلعب بعض العادات المحلية

السائدة (كتدخين الأفيون أو الغليون) في الأماكن عالية الحدوث لسرطان المريء (ويكون التدخين فيها غير شائع نسبياً) دوراً في تزايد معدل حدوث سرطان المريء شائك الخلايا.

أمراض المريء داخلية المنشأ
Intrinsic Esophageal Disease

تترافق بعض أمراض المريء الداخلية المنشأ مع حدوث سرطان المريء، وبالرغم من قلة عدد المرضى المصابين بهذه الأمراض وصعوبة الدراسات الإحصائية فقد تبين بأنها مؤهبة لسرطان المريء ومنها:

١- مريء باريت Barrett's esophagus: يشكل مريء باريت والذي يمتاز فيها المريء بكونه مبطن بظهارة عمودية خطية عامل خطورة للإصابة بسرطان المريء الغدي ويصاب هؤلاء المرضى بسرطان المريء بنسبة ٣٠-٤٠ مرة على الأقل أكثر من غيرهم.

٢- متلازمة بلومر - فنسون (باترسون - كيلي) Plummer-Vinson (Patterson-Kelly) syndrome: يعتبر وجود متلازمة باترسون كيلي أحد عوامل الخطورة للإصابة بسرطان السبيل الهضمي العلوي، وتنتج هذه المتلازمة والتي تمتاز بضمور مخاطية المريء والبلعوم الفموي عن عوز الحديد والفيتامينات (النيكوتين أميد واللاكتوفلافين Nicotinamide and lactoflavin). وقد تبين أن تعويض الحديد والفيتامينات السابقة في النظام الغذائي يقلل من خطورة الإصابة بهذه المتلازمة.

٣- اللاارتخائية Achalasia: يعتبر سرطان المريء شائك الخلايا أحد المضاعفات النادرة والمتأخرة للاارتخائية غير المعالجة. وقد تم الإشارة إلى أن تعرض مخاطية المريء للعوامل الهضمية المسرطنة لفترة طويلة وتناقص حركة جريان الدم هو العامل المؤهب لحدوث سرطان المريء.

٤- الأذية بالكاويات Corrosive injury: وردت بعض التقارير التي تشير إلى احتمال تطور سرطان المريء كأحد المضاعفات المتأخرة للأذية بالمواد الكاوية الحامضية أو القلوية والتي تسبب أذية مخاطية المريء أو حدوث تضيق في المريء.

٥- عوامل متنوعة Miscellaneous: لوحظ ترافق حدوث سرطان المريء في كل من الصين، الأرغواي، البرازيل، تايلاند، وإيران مع أذية مخاطية المريء الناتجة عن ابتلاع السوائل والجوامد الحارة، كما أشارت التقارير إلى أن ازدياد خطورة حدوث سرطان المريء والذي يكون ثانوياً للتعرض للاسبستوز أو المطاط أو الأذيات الإشعاعية أمر نادر الحدوث.

الوراثة
Inheritance

يظهر احتمال تورط العوامل الوراثية (الجينية) في تطور حدوث سرطان المريء من ملاحظتين مستقلتين: الأولى هي تزامن حدوثه مع مرض الثفان tylosis، والثانية تجمع حدوث سرطان المريء العائلي.

الثفان: مرض وراثي عائلي نادر ينتقل بوراثة صبغية جسدية قاهرة "autosomal dominat"، يمتاز بفرط تقرن (زيادة سماكة) الجلد في راحة اليدين وأخمص القدمين، لوحظ تطور حدوث سرطان المريء شائك الخلايا لدى حولي ٤٠٪ من أفراد العائلة المصابين بالثفان ويظهر ذلك في أواسط الأربعينيات من العمر. كما أن تجمع حدوث سرطان المريء العائلي يقترح وجود عوامل بيئية مؤهبة لحدوثه، وتشير التحاليل الحديثة التي أجريت على العائلات ذات الخطورة العالية للإصابة بسرطان المريء في الصين إلى أن سرطان المريء شائك الخلايا ينتقل بصفة جسدية قاهرة حسب الوراثة الماندلية، وهناك تقارير تشير إلى ترافق سرطان المريء مع الزمرة الدموية A والزمرة النسيجية HLA A2 و B 40.

تغير النمط الجيني
Molecular Genetic Alteration

لقد أفادت عدة تقارير حديثاً بأن لتغير النمط الجيني دوراً في حدوث سرطان المريء والمرحلة قبل السرطانية لمريء باريت. ولكن تبقى الأهمية النسبية لهذه الاضطرابات الجينية، وتسلسل الأحداث الجينية، والطرق التي تقوم بها الجينات الورمية والجينات المثبطة للسرطان بتفعيل تسلسل حدوث سرطان المريء، غير معروفة.

الأشكال التشريحية المرضية لسرطان المريء
Pathology

سرطان المريء شائك الخلايا Squamous cell carcinoma

يعتبر سرطان المريء شائك الخلايا أكثر أنماط سرطان المريء النسيجية انتشاراً في كل أنحاء العالم، إذ يشكل أكثر من ٨٠٪ من جميع أورام المريء البدئية. لقد أوضحت سلسلة من التقارير وردت من أمريكا الشمالية وأوربا اختلافا في نسبة انتشار سرطان المريء شائك الخلايا تراوحت بين ٤٠-٦٠٪.

تتوزع نسبة الإصابة بسرطان المريء في أجزائه الثلاثة كالتالي: الثلث الأوسط ٥٠٪، الثلث السفلي ٣٠-٤٠٪ والثلث العلوي ١٠-٢٠٪. عيانياً: هناك أربعة أشكال لسرطان المريء: الفطري، التقرحي، الارتشاحي والبوليبي. يشيع الغزو الموضعي لسرطان المريء شائك الخلايا، مؤدياً إلى انسداد المريء أو الغزو المباشر للأعضاء المجاورة (كالرغامى، التأمور، الشريان الأبهر). نسيجياً: يلاحظ في سرطان المريء جيد التمايز توسف واضح للخلايا keratinization، بينما يظهر الورم سيئ التمايز توسفاً بسيطاً. يشكل الغزو الوعائي والعصبي مؤشرات إنذارية غير واضحة تماماً (مترددة).

تشاهد الانتشارات تحت المخاطية إلى المناطق القريبة من الورم في معظم الأحيان. ويلاحظ وجود ورم على بعد ١٠سم من الورم الأساسي في أقل من ٦٪ من الحالات. الانتقالات إلى العقد اللمفية الناحية تشاهد عند أكثر

من ٥٠٪ من المرضى عند التشخيص، ويشكل ذلك عاملاً رئيسيًّا في نسبة البقاء على قيد الحياة، وتصنف الانتقالات الورمية إلى العقد اللمفاوية حالياً على أنها أمراض جهازية. أكثر الأماكن شيوعاً للنقائل الورمية البعيدة لسرطان المريء شائك الخلايا هي الرئة ٣٠-٥٠٪ والكبد ٢٠-٥٠٪.

لقد وصفت أشكال مختلفة من سرطان المريء شائك الخلايا:

١- السطحي Superficial: لقد ظهرت فكرة الغزو السطحي (أو المرحلة الباكرة) لسرطان المريء شائك الخلايا من المحاضرات الصينية واليابانية، والتي تعكس اكتشاف هذه الأورام باكراً خلال برامج المسح الروتيني. ولكن لا يوجد اتفاق على تعريف واضح ودقيق لهذه الأورام، على الرغم من أن معظم الباحثين يحددون استخدام هذا المصطلح في الأورام الغازية موضعياً ولكن دون أن تتجاوز حدود الطبقة تحت المخاطية (T1).

٢- شبه القاعدي Basaloid: عرف سابقاً بالسرطانة الغدية الكيسية، وذلك بشكل مشابه للآفات القاعدية التي تنشأ في منطقة الرأس والعنق، ويتميز هذا الشكل نسيجياً بوجود خلايا قاعدية متعددة الأشكال، متوضعة إلى جانب بعضها البعض على شكل حزم ومشكلة ما يشبه الفصيص. وهذه لها نفس مظاهر سرطان المريء شائك الخلايا وتؤدي إلى نفس النتائج التي يؤدي إليها.

٣- المبرقش أو ثؤلولي Verrucous: تشابه تماماً الآفات المبرقشة أو الثؤلولية في البلعوم الفموي. ويشاهد هذا النمط عادة عند المدخنين بكثرة، وعند وجود أمراض في المريء (كاللاارتخائية، الأذية بالكاويات)، وتتوضع في معظم الأحيان في المريء العلوي. ويتميز بمظاهر سريرية غير شديدة ونادراً ما يعطي نقائل.

٤- السرطانة الغدية شائكة الخلايا Adenosquamous carcinoma: ويكون المظهر الأساسي هنا هو مظهر سرطان المريء شائك الخلايا، والذي يمتزج في بعض الأحيان مع عناصر غدية موضعية.

وهذا يختلف تماماً عن الأورام المشاهدة في منطقة الوصل المعدي المريئي حيث يلتقي نمطين مختلفين من الخلايا الشائكة الغدية والشائكة (الحرشفية) مع سطح واضح فاصل بينهما.

سرطان المريء الغدي Adenocarcinoma

يشكل سرطان المريء الغدي البدئي حوالي ٤٠٪ من أورام المريء في سلسلة التقرير الواردة من مراكز في شمال أمريكا وأوربا. ويجب تميزه عن سرطانات المعدة الغدية (كالتي تنشأ من قاع أو فؤاد المعدة). وتتضمن المعايير السريرية والنسيجية، والتي يمكن إيضاحها باستعمال تنظير المريء، أو الدراسات الشعاعية، أو أثناء الجراحة أو أثناء الفحص النسيجي لسرطان المريء الغدي ما يلي:

- ترافقه مع ظهارية مريء باريت.
- وجود كتلة في جسم المريء الأنبوبي وتشكل أكثر من ٧٥٪من حجم الورم.
- الغزو المباشر للنسج المجاورة للمريء.

- اشتمال جزء بسيط من المعدة بالورم.
- سريرياً: وجود أعراض انسداد المريء (كعسرة البلع).

أورام المريء الخبيثة غير الشائعة Uncommon esophageal malignancies

تشكل أقل من ٥٪ من أورام المريء البدئية وتتضمن:

- السرطان غير المتميز Undiffererentiated carcinoma.
- السرطان صغير الخلايا Small cell carcinoma.
- الورم السرطاوي Carcinoid.
- الميلانوما الخبيثة Malignant melanoma.
- الغرن السرطاني Carcinosarcoma.
- الأغران Sarcomas (الغرن العضلي الأملس Leiomyosarcoma، الغرن الليفي Fibrosarcoma، الغرن الشحمي Liposarcoma).
- الاضطرابات اللمفية الخبيثة Malignant lymphoreticular disorders (كداء هودجكن Hodgkin s disease، بلاسمو سيتوما Plasmacytoma).
- السرطان المضغي Choriocarcinoma.
- الأورام الوصلية Collision tumors (أورام الوصل).
- الأورام الثانوية Secondary tumors (النقائل الورمية).

للمزيد من القراءات

Further Reading

Begin LR. The pathobiology of esophageal cancer. In: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH, eds. *Thoracic Oncology,* 2nd edn. Philadelphia: WE Saunders, 1995; 288.

Casson AG. Biology. In: Pearson FG, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, McKneally MF, Urschel HC, eds. *Esophageal Surgery.* New York: Churchill Livingstone, 1995; 539.

Chow WH, Finkle WD, McLaughlin JK, Frankl H, Ziel HK, Fraumeni JF. The relation of gastroesophagealrefluxdisease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *Journal of the American Medical Association,* 1995; 274: 474.

Haggitt RC. Adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a new epidemic? *Human Pathology,* 1992; 23: 475.

Lieberman MD, Franceschi D, Marsan B, Burt M. Esophageal carcinoma: the unusual vari- ants. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery,* 1994; 108: 1138

obeikandi.com