لجان الدفعات

PATHOPHYSIOLOGY

MORPHINE ACADEMY

MORPHINE ACADEMY

الخلايا الطبيعية (Normal Cells): تنقسم وتتكاثر وتنضج مع تقدم العمر، ولكن انقسامها له حد معين وعمر معين، وتعمل وفق نظام ورتم محدد وثابت (Rhythm) يحافظ على خصائص النسيج والعضو.

الخلايا السرطانية (Cancer Cells): تفقد السيطرة على الانقسام وتصبح غير قابلة للتحكم (Uncontrollable)، وتتكاثر بأعداد هائلة جداً دون توقف.

2. تصنيف الأورام (Classification of Tumors)

تُقسم الأورام في اللغة العامية والطبية إلى نوعين رئيسيين، بالإضافة إلى نوع مختلط:

وجه المقارنة	الأورام الحميدة (Benign Tumors)	الأورام الخبيثة (Malignant Tumors)
معدل النمو (Rate of Growth)	غالباً تنمو ببطء (Slowly).	تنمو بسرعة أكبر كقاعدة عامة.
التمايز الخلوي (Differentiation)	تحافظ على شكلها وتمايزها وتظل تشبه الخلايا الأصلية.	تصبح غير متمايزة (Undifferentiated) أو ضعيفة التمايز (Poorly differentiated) وتفقد خصائص الخلايا الطبيعية.
الانتشار والمكان	تظل موضعية (Localized) في نفس مكان المنشأ ولا تبرحه.	لا تظل موضعية، بل تغادر مكان المنشأ (Origin) وتنتشر.
القدرة على الغزو والانتشار	لا تمتلك القدرة على الغزو (Invasion) أو الانتقال (Metastasis).	تمتلك قدرة عالية على الغزو والانتشار (وهذا هو الفارق الجوهري).

الأورام المختلطة (Mixed Tumors):

في الوضع الطبيعي، يعطي الانقسام نوعاً واحداً من الخلايا.

في الأورام المختلطة، يعطي الورم نوعين مختلفين من الخلايا (Two different types of cells) من منشأ واحد؛ لأن بعض طبقات الجسم (Layers) تحتوي أساساً على نوعين من الخلايا، وعندما تحدث الطفرة والانقسام يظهر النسيجان معاً في الورم.

الأورام الحميدة (Benign):

Fibroma: ورم حميد في النسيج الليفي (Fibrous tissue).

Chondroma: ورم حميد في الغضاريف (Cartilage).

Adenoma: ورم حميد ينشأ من خلايا الغدد (Glands).

Cystadenoma: ورم حميد يتكون في المبيض (Ovaries) ويكون شكلاً كيسياً.

(oma) حميد

carinoma

sacroma } خبيث

راح نعتمد في التمييز بين الورم الحميد والخبيث من خلال الـ Suffix

3. آلية تطور السرطان الخبيث (Pathophysiology)

عندما تتغير الخلايا وتبدأ بالانقسام الميتوزي (Mitosis) دون توقف ودون الدخول في مرحلة التمايز النهائية (Differentiation) التي توقف الانقسام، يمر السرطان بمرحلتين خطيرتين:

أولاً: الغزو (Invasion)

1 تتكاثر الخلايا السرطانية وتتجمع على شكل تكتلات (Clumps).

2 تبدأ باختراق الأنسجة المحيطة بها والخروج من موقعها الموضعي (Localized).

3 تقوم بـ اختراق الغشاء القاعدي (Basement membrane) والخلايا المبطنة للأوعية (Endothelial cells).

4 تخرق جدار الأوعية الدموية (Blood vessels) لتصل إلى الدورة الدموية.

ثانياً: الانتشار (Metastasis)

بمجرد وصول الخلايا السرطانية إلى الدورة الدموية (Blood circulation)، تنتقل وتنتشر إلى أجزاء وأعضاء أخرى بعيدة في الجسم (Other body organs).

هذا الانتقال من الموقع الأصلي إلى موقع بعيد يُسمى طبياً Metastasis.

طريقة انتشار وتجمع الخلايا السرطانية تشبه إلى حد ما طريقة تكاثر البكتيريا وتكوينها للمستعمرات (Colony).

يختلف مكان الـ Metastasis وقدرته بناءً على نوع السرطان ونوع العضو المستهدف، وبعضها يعتمد على القرب أو البعد وعوامل أخرى (مثل سرطان القولون المستقيمي Colorectal cancer).

4. الأساس الجيني لمرض السرطان (Genetics & Cancer)

السرطان مرض ينتج عن عوامل متعددة (Multi-factorial)، ولكن النسبة الأكبر والأهم تتعلق بـ الجينات والمادة الوراثية (Genetics):

الدماغ المدبر للخلية: هو النواة (Nucleus).

داخل النواة: توجد الكروموسومات (Chromosomes).

الكروموسومات: تتكون من الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين (DNA).

الـ DNA: يحتوي على جينات متعددة (Multiple genes)، وكل جين مسؤول عن وظيفة معينة (مثل الجينات المسؤولة عن النمو Growth، أو الجينات المسؤولة عن انقسام الخلايا Cell division).

آلية حماية الجسم من السرطان (DNA Repair System):

1 يتكون الجين من (Nucleotides).

2 إذا حدث خلل أو طفرة في الـ DNA، تتحفز بروتينات معينة مسؤولة عن إصلاح الحمض النووي (DNA repairing).

3 إذا نجح الإصلاح، تعود الخلايا لطبيعتها.

4 إذا فشل الإصلاح، يتم تحفيز نظام الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis) لقتل الخلايا والتخلص منها حتى لا تتحول إلى خلايا سرطانية.

5. الموت الخلوي: المبرمج مقابل النسيجي (Apoptosis vs. Necrosis) "أخذناه بالكونسبتس"

Apoptosis (الموت الخلوي المبرمج): هي عملية طبيعية ومنظمة، (Healthy cells) هو موت الخلايا الطبيعية والصحية. (Programmed process) تقع داخل الجسم للتخلص من الخلايا الزائدة أو التالفة غير القابلة للإصلاح.

Necrosis (الخراب النسيجي/النخر): يشير هنا إلى موت الخلايا نتيجة ضرر خارجي أو موت الخلايا السرطانية (Cancerous cells) وتدميرها.

1. آلية انقسام الخلايا الطبيعية مقابل الخلايا السرطانية

تعمل الخلايا معاً في نسيج واحد لتقديم وظائف حيوية محددة مثل تبادل الأكسجين والتخلص من ثاني أكسيد الكربون:

في الخلايا الطبيعية (Normal Cells):

تخضع لعملية انقسام ميتوزي منتظم (Mitosis).

الخلية الواحدة تنقسم لتعطي خليتين متطابقتين تحت تحكم ورقابة صارمة (Controls).

لا تنقسم الخلية الطبيعية إلا إذا وصلتها إشارة كيميائية محددة (Signal) تأمرها بالانقسام. إذا لم تصل الإشارة، تظل الخلية ساكنة ولا تنقسم.

في الخلايا السرطانية (Cancer Cells):

تستغني تماماً عن الإشارات (Signals): الخلايا السرطانية لا تحتاج إلى إشارات نمو خارجية؛ فهي تنقسم من تلقاء نفسها وبشكل مستمر ودون توقف وبطريقة غير تحكمية.

صناعة الإشارات ذاتياً: الخلايا السرطانية تمتلك القدرة على صنع إشارات نمو خاصة بها لتستمر بالانقسام دائماً، مما يجعل الخلايا الشبيهة بها في النسيج تنقسم بشكل عشوائي ومستمر.

2. المادة الوراثية (DNA) والطفرات الجينية (Mutations)

((تركيب المادة الوراثية وكيف يتسبب الخلل فيها بحدوث السرطان)):

النواة (Nucleus) تحتوي على الكروموسومات التي تحمل الجينات (Genes).

الجين عبارة عن قطعة محددة من الـ DNA مكونة من تسلسل من ال(Nucleotides).

* كيف يحدث السرطان؟

عندما يتعرض الجسم لعوامل خارجية، يحدث تغير في تسلسل النيوكليوتيدات (استبدال، حذف، أو دمج).

هذا التغير يغير من تركيب البروتينات الناتجة عن الجين، مما يؤدي إلى تعطل عملها الطبيعي.

هذا الخلل نطلق عليه طبياً اسم الطفرة (Mutation).

3. جينات السرطان الأساسية (Oncogenes vs. Tumor Suppressor Genes)

يرتبط الكانسر بنوعين رئيسيين من الجينات داخل الخلية، والخلل في أي منهما يؤدي للسرطان:

1 الأونكوجين (Oncogenes): جينات تحفز انقسام الخلايا وزيادة تكاثرها (Proliferation). في الكانسر، تزيد نشاط هذه الجينات بشكل جنوني.

2 جينات كابحة الأورام (Tumor Suppressor Genes): جينات تعمل كـ "كوابح أو فرامل" لإيقاف انقسام الخلايا غير الطبيعي، وتحفيز الموت المبرمج (Apoptosis) إذا تلف الـ DNA.

شبهت الدكتورة الخلية بالسيارة:

الأونكوجينات هي دواسة البنزين التي تدفع السيارة (الخلية) للحركة والانقسام.

جينات كابحة الأورام (Tumor Suppressor Genes) هي المكابح (الفرامل - Brakes).

في الكانسر: إذا تعطلت المكابح واستمر الضغط على البنزين، تفقد السيطرة تماماً على السيارة، ويكون من المستحيل التحكم بنمو الخلايا السرطانية، وهو ما يُعرف بالسرطان.

4. العوامل المسببة للسرطان (Risk Factors & Cofactors)

السرطان مرض متعدد العوامل (Multi-factorial)، وهناك مسببات تؤثر مباشرة على النيوكليوتيدات وتحدث الطفرات، منها:

التدخين (Smoking): مسبب رئيسي لسرطان الرئة (Lung cancer) بسبب المواد الكيميائية السامة الموجودة في الدخان.

الأشعة (Radiation): مثل التعرض للأشعة فوق البنفسجية من الشمس أو الأشعة السينية.

العادات الغذائية السيئة: تناول أكل غير صحي بكميات كبيرة.

الكحول (Alcohol): شرب الكحول بنسب عالية.

العامل الوراثي (Family History): وجود تاريخ مرضي للعائلة في الجينات (مثل ورم القولون والمستقيم الوراثي غير المتعدد الأورام كمرض الأوتوزومال دومينانت المستشهد به مثل الـ Hyperlipidemia كمثال للوراثة).

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)

Autosomal Dominant

5. مراحل تقدم الورم وغزوه (Tumor Stages & Metastasis)

تتطور الأورام (Colorectal Cancer) عبر مراحل متقدمة تتدرج من المرحلة الأولى حتى المرحلة الخامسة (Stage 1 to Stage 5):

السرطان في المراحل المتقدمة (Stage 5):

تفقد الخلايا كوابح الأورام تماماً (تعطل الـ Tumor suppressor genes).

تكتسب الخلايا السرطانية القدرة على إرسال إشارات وتنبيهات لأجسام النواة والدماغ لطلب المغذيات والماء والدم لتصنيع بيئة جديدة لها.

تبدأ الخلايا السرطانية بالتحرك والانتقال من موقع الورم الأصلي إلى مواقع جديدة وجزئيات أخرى في الجسم عبر عملية الغزو والانتشار الخبيث (Metastasis و Invasion).

حوالي 90% من الوفيات الناتجة عن الأورام الخبيثة تكون بسبب الـ Metastasis (انتقال الورم وأخذه لمواقع جديدة في الجسم) وليس بسبب الورم الأولي نفسه

1. الترتيب الوبائي والسريري للأورام (Epidemiology):

المرتبة العالمية: يُعتبر السرطان ثاني قائد لأسباب الوفاة (Second leading cause of death) في العديد من دول العالم، ومنها الولايات المتحدة الأمريكية.

الوضع في الأردن: يُعتبر سرطان القولون والمستقيم (Colorectal cancer) من أكثر السرطانات شيوعاً في الأردن، حيث يحتل المرتبة الثانية أو الثالثة بين أكثر السرطانات انتشاراً محلياً

* قابلية الشفاء (Curability):

سرطانات قابلة للشفاء (Curable): بعض الأنواع إذا تم اكتشافها مبكراً يمكن علاجها والشفاء منها تماماً.

سرطانات صعبة (Difficult but not impossible): هناك أنواع تعتبر صعبة العلاج وترتبط بمعدل وفيات عالٍ (High mortality) مثل سرطان الرئة (Lung cancer) وسرطان البنكرياس (Pancreas cancer).

2. علم الوراثة الطبي: الجينات الفردية مقابل المتعددة

الفروق الجينية الأساسية وكيفية توارث الأمراض والصفات، وهي نقطة جوهرية لفهم طفرات السرطان:

أولاً: الأمراض أحادية الجين (Monogenic Diseases)*

تنتج عن خلل أو طفرة في جين واحد فقط (Single variants in one gene).

خصائصها: تعتبر نادرة الحدوث وعادةً ما تنتقل في العائلات بنمط وراثي متوقع وثابت (Predictable patterns).

أنماط التوارث للأمراض أحادية الجين:

سائد جسمي (Autosomal Dominant)*: يكفي أن يحمل شخص واحد فقط (الأب أو الأم) الجين المصاب ليتأثر وينتقل للمستقبل.

متنحي جسمي (Autosomal Recessive)*: يحتاج المرض لنسختين من الجين المصاب، أي يجب أن ينتقل جين من الأب وجين من الأم (One from the father and one from the mother) حتى تظهر الحالة المرضية.

مرتبط بالجنس (X-linked)، ووراثة الميتوكوندريا (Mitochondrial).

مثال سريري: مرض ارتفاع الكوليسترول العائلي (Familial hypercholesterolemia) الناتج عن ارتفاع مستويات الـ LDL، وهو اضطراب أحادي الجين سائد جسمي (Autosomal dominant).

ثانياً: الحالات متعددة الجينات (Polygenic Conditions)

لا تنتج عن جين واحد، بل عن تغيرات صغيرة في جينات متعددة (Many common variants).

كل طفرة جينية بمفردها لها تأثير صغير جداً (Very small effect)، ولكن عند جمعهم معاً يكون لها تأثير تراكمي قياسي (Cumulative effect).

الأمراض المزمنة المعقدة والسرطانات تتبع غالباً هذا النظام لأنها تتأثر بالجينات مع نمط الحياة والبيئة (Lifestyle and environment).

3. تكوين الأوعية الدموية السرطانية (Angiogenesis)

هذه العملية هي من أهم خصائص السرطان (Hallmarks of Cancer) التي تمكنه من البقاء والنمو:

1 تحتاج الخلايا السرطانية أثناء انقسامها السريع (Proliferation) وغزوها (Invasion) المستمر إلى مغذيات (Nutrients) وطاقة بشكل هائل.

2 في الحالات الطبيعية، هناك توازن دقيق (Balance) في الجسم؛ ولكن عند حدوث السرطان أو حدوث إصابة نسيجية في وجود الخلايا السرطانية، يحدث خلل في هذا التوازن (Imbalance).

3 تقوم الخلايا السرطانية بتحفيز عملية تُدعى Angiogenesis (وتعني حرفياً: تكوين أوعية دموية جديدة - Forming of new blood vessels).

4 تخرج هذه الأوعية الجديدة من الأوعية الدموية الأصلية المتضررة لتغذي كتلة الورم مباشرة، مما يضمن تدفق الأكسجين والغذاء للسرطان ليستمر في النمو اللامتناهي.

4. المفاهيم الجينية المتقدمة (Tumor Clonality)

((في مصطلحين لوصف طبيعة انقسام ونشأة الخلايا)):

- Clonal / Monoclonal (أحادية النسل): تعني أن جميع الخلايا السرطانية الموجودة في الكتلة الورمية قد نشأت من خلية أم واحدة متحورة (Single mutated cell) وانقسمت في الأصل.

جميع الأورام تعتبر clonal (All tumors, we consider them clonal) في بداية نشأتها.

- Polyclonal (متعددة النسل): تعني أن الورم ناشئ من عدة خلايا مختلفة تحورت معاً، وهو ما يفسر التنوع الجيني لاحقاً داخل الكتلة السرطانية الكبيرة.

---

1. المكونات النسيجية للأورام (Tumor Components):

أي ورم في الجسم (سواء كان حميداً Benign أو خبيثاً Malignant) يتكون نسيجياً من جزأين رئيسيين:

الخلايا الورمية الأصلية (Parenchymal Cells):

هي الخلايا المتحورة الأساسية للورم.

أهميتها: هي التي تحدد السلوك البيولوجي للورم (Determine the biological behavior)، أي بناءً على شكلها وانقسامها نحدد هل هو حميد (يتكاثر ببطء وينضج) أم خبيث (يتكاثر بجنون ويفقد التمايز).

النسيج الداعم (Stroma / Non-neoplastic Stroma):

هو نسيج ضام (Connective tissue) وأوعية دموية (Blood vessels) يحيط بالـ Parenchymal cells.

أهميته: لا يعتبر خلايا سرطانية بحد ذاته، ولكنه يمثل نظام الدعم الحيوي؛ فهو الذي يحمل الإمداد الدموي والتغذية (Carries the blood supply) لكتلة الورم لتظل على قيد الحياة.

2. التأثيرات السريرية والموضعية للأورام الحميدة (Local Effects)

رغم أن الأورام الحميدة (Benign) لا تغزو ولا تنتشر، إلا أنها تسبب خطورة شديدة أو تأثيراً عميقاً (Deep effect) بناءً على موقعها الموضعي (Localized area)، وذلك بسبب عامل الضغط (Pressure):

أمثلة هامة ذكرتها الدكتورة:

الورم الحميد في الدماغ (Brain benign tumor): يضغط على خلايا الدماغ أو على بطينات الدماغ (Ventricles)، مما يسبب خطورة عالية نتيجة ارتفاع الضغط داخل الجمجمة.

الورم الحميد في البنكرياس (Pancreas benign tumor): يضغط على القنوات أو الأنسجة المحيطة.

الورم الحميد في الغدة الكظرية (Adrenal gland benign tumor): يمكن أن يضغط على خلايا الغدة ويؤثر مباشرة على كمية الهرمونات المنتجة (Affect the amount of hormones produced).

مفهوم السلائل النسيجية (Polyps):

ما هي؟ هي عبارة عن كتل نسيجية بارزة بشكل بارز (Grossly projecting masses) تخرج من سطح الأغشية المخاطية (Surface of the mucosa).

تركيب جدار الأمعاء/المعدة: نتذكر طبقات الجدار حتى نعرف منشأ الـ Polyp وهي: المخاطية (Mucosa)، تحت المخاطية (Submucosa)، العضلية (Muscularis)، والطبقة الخارجية (Adventitia).

تظهر السلائل في الطبقة الأولى (First layer of mucosa).

ملاحظة : الـ Polyps يمكن أن تكون حميدة (Benign) أو خبيثة (Malignant).

الأورام الخبيثة (Malignant):

Sarcoma: سرطان خبيث منشأه الخلايا الميزنشيمية/الضامة (Mesenchymal cells).

Carcinoma: سرطان خبيث منشأه الخلايا الطلائية (Epithelial cells)، ويُقسم إلى:

Squamous cell carcinoma: إذا نشأ من خلايا طلائية حرشفية طباقية (Stratified squamous epithelia).

Adenocarcinoma: إذا نشأ من خلايا غدية (Glandular epithelial cells).

الأورام المختلطة (Mixed Tumors):

هي أورام تنشأ من طبقة نسيجية واحدة ولكنها تعطي نوعين مختلفين من الخلايا (Two types of cells).

مثالها الشهير: الورم الليفي الغدي في الثدي (Fibroadenoma in the breast)، حيث يحتوي على شق ليفي (Fibrous element) وشق غدي قنوي (Ductile/Adenoma element) معاً.

الخصائص النسيجية والسريرية	الأورام الحميدة **(Benign)**	الأورام الخبيثة **(Malignant)**
التمايز (Differentiation)	خلايا متمايزة بشكل جيد (Well-differentiated) وتشبه تماماً خصائص الخلايا الأصلية.	خلايا ضعيفة التمايز (Poorly differentiated) أو غير متمايزة (Undifferentiated) وفاقدة للخصائص الأصلية.
معدل النمو (Rate of growth)	عادةً تكون بطيئة النمو (Slow) كقاعدة عامة.	عادةً تكون سريعة النمو (Fast/Rapid) ومتفجرة الانقسام.
الكبسولة (Encapsulation)	تكون محاطة بكبسولة (Encapsulated) واضحة تحجمها في مكانها.	لا تمتلك كبسولة (Does not have a capsule) مما يسهل اختراقها للأنسجة.
التسلل والغزو (Infiltration / Invasion)	موضعية (Localized) ولا تمتلك أي قدرة على التسلل أو الارتشاح الجداري.	تمتلك قدرة عالية على التسلل والغزو (Infiltration and invasion) واختراق الأوعية.
الانتشار البعيد (Metastasis)	لا (Never metastasize) مستحيل تنتقل أبداً إلى أعضاء أخرى.	تنتقل عبر الدم أو الليمف إلى أعضاء بعيدة (Metastasis on different organs).

1. الفئات الأربع الرئيسية للجينات المرتبطة بالسرطان

الطفرات التي تؤدي إلى حدوث أي أورام تتركز في أربع عائلات أو فئات رئيسية من الجينات داخل الخلية:

1 الجينات المعززة للنمو (Growth-promoting proto-oncogenes): جينات طبيعية تحفز تكاثر الخلايا.

2 الجينات المثبطة للأورام (Growth-inhibiting tumor suppressor genes): جينات تعمل كفرامل لمنع النمو العشوائي.

3 الجينات المنظمة للموت الخلوي المبرمج (Apoptosis-regulating genes): جينات تتحكم في توقيت موت الخلية التالفة.

4 جينات إصلاح الـ DNA التالف (DNA-repairing genes): جينات مخصصة لتصحيح أي خطأ في النيوكليوتيدات.

2. التحول من Proto-oncogenes إلى Oncogenes :

الـ Proto-oncogenes: هي الجينات في حالتها الطبيعية السليمة داخل الخلية، وتكون مسؤولة عن النمو والتطور الصحي.

التحول الخبيث: إذا تعرضت هذه الجينات لطفرة معينة (Mutation)، فإنها تتحول إلى Oncogenes (جينات سرطانية نشطة). هذا التحول يجعل الخلية تنقسم بجنون ودون الحاجة لإشارات خارجية.

3. جين الـ p53 (حارس الجينوم) وآلية عمله الدقيقة

يُعد جين p53 من أهم جينات كبح الأورام (Tumor Suppressor Genes) وجينات إصلاح الـ DNA. عندما تتعرض الخلية لعوامل مثل الأشعة (Radiation) أو المواد الكيميائية أو جزيئات الأكسجين التفاعلية (Reactive Oxygen Species - ROS)، يحدث تلف في الـ DNA.

سيناريو استجابة الـ p53 للتلف:

عند حدوث تلف الـ DNA، يتم تنشيط الـ p53 ليتخذ أحد مسارين حاسمين:

المسار الأول: إيقاف الدورة الخلوية والإصلاح (Cell cycle arrest & Repair): يوقف p53 انقسام الخلية مؤقتاً عند مرحلة معينة ويحفز جينات إصلاح الـ DNA ليتم تصحيح الخطأ، ثم تعود الخلية للانقسام الطبيعي.

المسار الثاني: الموت المبرمج (Apoptosis): إذا كان التلف شديداً جداً ولا يمكن إصلاحه، يقوم p53 بتحفيز الخلية لتنتحر ذاتياً (Apoptosis) لحماية الجسم من تحولها إلى خلية سرطانية.

4. تنظيم الـ p53 عبر بروتين MDM2 والموت المبرمج

في الحالة الطبيعية، يجب ألا يظل p53 نشطاً طوال الوقت وإلا قتلت الخلايا نفسها. هنا يأتي دور بروتين تنظيمي يُدعى MDM2.

الخلل في الكانسر (Overexpression of MDM2):

إذا حدثت طفرة جينية أدت إلى زيادة تعبير وتصنيع بروتين MDM2 بشكل مفرط (Overexpression)

يقوم الـ MDM2 الزائد بالارتباط بالـ p53 وتثبيطه وتدميره باستمرار (p53 damages / degradation).

النتيجة: تفقد الخلية حارسها (p53)؛ فلا يتم إصلاح الـ DNA التالف ولا تموت الخلايا المشوهة، مما يؤدي مباشرة إلى السرطان.

مسار الأيوبتوستس النسيجي (Mitochondrial Pathway):

عندما ينجح p53 في تفعيل الموت المبرمج، فإنه يؤثر على عائلة بروتينات الغشاء الميتوكوندري (مثل الحفاظ على توازن البروتينات المضادة للأيوبتوستس كالـ BCL2 و BCL-XL والبروتينات المحفزة له). عند حدوث الخلل، تفرز الميتوكوندريا مواد حاسمة مثل السيتوكروم سي (Cytochrome c) وعامل APAF-1 داخل الخلية لتفعيل الكاسبيزات وتدمير الخلية تدميراً منظماً.

5. القدرة اللانهائية على الانقسام (Limitless Replicative Potential)

ميزة خطيرة للكتل السرطانية:

الخلايا الطبيعية لها عمر محدد وعدد انقسامات ثابت تموت بعده بسبب قصر أطراف الكروموسومات (Telomeres).

أما الخلايا السرطانية، فتكتسب قدرة تضاعفية لا نهائية (Limitless replicative potential)؛ حيث تفرز إنزيم الـ Polymerase (المقصود به هنا إنزيم الـ Telomerase) الذي يعمل على إعادة بناء نهايات النيوكليوتيدات في تسلسل الـ DNA بعد كل انقسام، مما يمنح الخلايا السرطانية خاصية "الخلود" والاستمرار في الانقسام دون توقف.

1. محفزات الـ Angiogenesis العميقة (Hypoxia)

كيف تعيد الخلايا السرطانية تنشيط إنزيم التوليميريز (Telomerase Reactivation) لتحظى بالخلود والمحفز الأساسي لعملية الـ Angiogenesis:

نقص الأكسجين (Hypoxia): عندما تكبر الكتلة الورمية بشكل سريع، تعاني الخلايا الموجودة في مركز الورم من نقص حاد في الأكسجين (Hypoxia).

آلية الاستجابة: هذا النقص يحفز الخلية السرطانية على إفراز بروتين حاسم يُدعى HIF (Hypoxia Inducible Factor).

يقوم هذا العامل بتفعيل إفراز عوامل نمو الأوعية الدموية مثل VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) او angiogenic factor، مما يجبر الجسم على بناء شبكة أوعية دموية جديدة لتغذية الورم.

2. المراحل التفصيلية لغزو النسيج خارج الخلية (ECM Invasion Steps)

عملية اختراق الأنسجة والانتشار (Invasion & Metastasis) لا تحدث عشوائياً، بل تمر بـ مرحلتين أساسيتين (Two Phases) تضم خطوات متتالية:

المرحلة الأولى: الغزو الموضعي للـ Extracellular Matrix (ECM):

1 تقليل الالتصاق (Loss of Adhesiveness): تفقد الخلايا السرطانية روابط الالتصاق التي تربطها بالخلايا المجاورة (مثل بروتين E-cadherin).

2 تدمير الغشاء القاعدي (Degradation of BM): تفرز الخلايا السرطانية إنزيمات هاضمة للبروتينات تُدعى Proteases and Proteolytic Enzymes (مثل الميتالوبروتيناز MMPs) لتذويب الغشاء القاعدي والـ ECM.

3 الارتباط بمكونات الـ ECM الجديدة: تلتصق الخلايا عبر جزيئات خاصة (Adhesive Molecules) مثل الـ Fibronectin والـ Laminin لتزحف من خلالها.

4 الهجرة والتحرك (Migration): تتحرك الخلايا فعلياً وتخترق النسيج لتصل إلى الأوعية الدموية.

المرحلة الثانية: الانتشار الوعائي والاستيطان (Vascular Dissemination & Homing):

تخترق الخلايا جدار الوعاء الدموي لتصبح داخل الدورة الدموية، وتتجمع على شكل كتل صمية نسيجية (Clumps / Emboli) تحميها من خلايا المناعة، حتى تصل إلى العضو المستهدف، فتلتصق ببطانته وتخرج لتبني مستعمرة سرطانية جديدة.

3. خيارات العلاج (Types of Cancer Treatment)

تعتمد خطة العلاج بشكل كلي على نوع الكانسر ومرحلته الحالية (Stage 1 to 5):

العلاج الجراحي (Surgical Removal): هو الخيار الأول والأساسي للأورام الحميدة (Benign)؛ حيث يتم استئصال الورم بالكامل وتنتهي المشكلة. أما في الأورام الخبيثة (Malignant)، فقد تستخدم الجراحة لإزالة الكتلة الأساسية ولكنها لا تكفي لوحدها إذا كان هناك انتشار.

العلاجات التكميلية والنظامية: وتشمل العلاج الكيماوي (Chemotherapy)، العلاج الإشعاعي (Radiotherapy)، العلاج الهرموني (Hormonal Therapy)، أو العلاج المناعي الحديث (Immunotherapy).

4. المضاعفات السريرية الختامية للسرطان (Final Complications)

السرطان في مراحله المتقدمة لا يقتل فقط بسبب حجمه، بل بسبب متلازمات ومضاعفات جهازية خطيرة تؤثر على المريض:

الدنف السرطاني (Cachexia): فقدان شديد جداً في الوزن (Lose of weight) والكتلة العضلية مع وهن عام يصيب مريض الكانسر نتيجة إفراز خلايا الورم لـ Cytokines تسد الشهية وتزيد من عمليات الهدم.

الفشل العضوي: مثل الفشل الكلوي (Renal Failure) أو فشل الجهاز التنفسي (Respiratory System Failure) نتيجة الغزو.

مضاعفات الدم والأوعية: وتشمل فقر الدم الحاد (Anemia)، نقص الصفائح الدموية المسبب للنزيف (Thrombocytopenia)، ومتلازمات التخثر مثل DIC (Coagulation failure).

الالتهابات (Infection): نتيجة هبوط المناعة، ويُعد التهاب الرئة (Pneumonia) من أخطر المضاعفات الختامية التي قد تؤدي للوفاة.

5. التشريح المرضي لسرطان القولون والمستقيم (Colorectal Cancer):

أ) التركيب التشريحي والنسيجي لجدار الأمعاء (GIT Layers)

ينقسم جدار القولون نسيجياً من الخارج إلى الداخل إلى أربع طبقات رئيسية:

1. Serosa / Adventitia: الطبقة الخارجية الرابطة.
2. Muscularis Layer: الطبقة العضلية المسؤولة عن حركة الطعام.
3. Submucosa: طبقة نسيجية كثيفة تحتوي على الأوعية الدموية والليمفاوية والأعصاب.
4. Mucosa: الطبقة الداخلية المبطنة للتجويف، وتحتوي على انغمادات تُدعى الغدد المعوية (Intestinal glands / Colonic crypts).

سرطان القولون (Colorectal carcinoma) هو في الأصل Adenocarcinoma؛ لأنه ينشأ مباشرة من الخلايا الطلائية المبطنة لهذه الغدد الغائرة.

ب) المسار الجيني لتطور سرطان القولون (Adenoma-Carcinoma Sequence)

غالبية حالات سرطان القولون تحدث بشكل عشوائي (Sporadic mutations)، بينما تحدث نسبة صغيرة بسبب طفرات جينية متوارثة في العائلات. ويتطور المرض كالتالي:

1 طفرة جين الـ APC: تبدأ القصة بحدوث طفرة في جين كابت للأورام يُدعى APC gene. في الحالة الطبيعية، يجبر هذا الجين الخلايا التالفة على الموت المبرمج.

2 تكون السلائل (Polyps): عند غياب أو طفرة جين الـ APC، تتوقف الخلايا المعوية عن الموت وتبدأ بالانقسام العشوائي لترتفع على شكل نتوءات نسيجية تُدعى Polyps (سلائل قولونية حميدة).

3 تراكم الطفرات اللاحقة: مع مرور الوقت، تتراكم طفرات أخرى في جينات مساعدة مثل جين KRAS (أونكوجين محفز للنمو) وجين p53 (حارس الجينوم).

4 التحول الخبيث (Malignancy): هذا التراكم الطافر يحول الـ Polyp الحميد إلى ورم سرطاني خبيث قادرة خلاياه على اختراق جدار الأمعاء وغزو الأنسجة المجاورة.

1. العلامات السريرية والمخبرية لسرطان القولون والمستقيم

كيف يتم الاستدلال على وجود سرطان القولون والمستقيم مخبرياً وسريرياً من خلال علامات مميزة:

فقدان الدم المزمن والأنيميا (Chronic Blood Loss & Anemia):

الورم الخبيث في القولون يسبب نزيفاً خفيفاً ومستمراً غير مرئي بالعين المجردة داخل الأمعاء.

هذا النزيف المزمن يؤدي بالضرورة إلى إصابة المريض بـ أنيميا نقص الحديد (Iron Deficiency Anemia).

لذلك، أي مريض كبير في السن (Older man) أو امرأة في سن الأمل يعانون من أنيميا نقص الحديد دون سبب واضح، يجب فحص القولون لديهم فوراً لاستبعاد وجود ورم خبيث.

الدم الخفي في البراز (Fecal Occult Blood Test - FOBT):

فحص مخبري حاسم يُستخدم للكشف عن جزيئات الدم المخفية في البراز والتي لا تُرى بالعين المجردة، ويعتبر مؤشراً قوياً على وجود السلائل (Polyps) أو السرطان.

المستضد الجنيني السرطاني (Carcinoembryonic Antigen - CEA):

هو مؤشر أورام (Tumor Marker) يتم قياسه في الدم.

ملاحظة:هذا المؤشر لا يُستخدم للتشخيص الأولي للسرطان (Not for initial diagnosis) لأنه ليس نوعياً بنسبة 100%، ولكن قيمته الأساسية تكمن في متابعة استجابة المريض للعلاج (Monitoring) والكشف المبكر عن عودة المرض أو انتشاره بعد الاستئصال الجراحي.

2. مفهوم الـ Anaplasia والخصائص المجهرية للخلايا السرطانية:

تعريف الـ Anaplasia: يعني حرفياً "الارتداد إلى الخلف" أو فقدان التمايز الخلوي بالكامل (Lack of differentiation). الخلية السرطانية تفقد شكلها ووظيفتها المتخصصة وتتحول إلى خلية بدائية تشبه الخلايا الجنينية غير الناضجة.

عند فحص النسيج ذو الخلايا غير المتمايزة (Anaplastic cells) تحت المجهر (Microscope)، تظهر التغيرات التالية:

أ) التعددية الشكلية (Pleomorphism)

الخلايا الطبيعية في النسيج الواحد تكون متطابقة في الحجم والشكل.

أما في الخلايا السرطانية الخبيثة، يظهر تباين صارخ؛ فتجدين خلايا عملاقة بجانب خلايا صغيرة جداً، وتتخذ أشكالاً غريبة وعشوائية المتعددة (Variation in size and shape).

ب) التغيرات النووية غير الطبيعية (Abnormal Nuclear Morphology)

تضخم النواة (Hyperchromatism): تظهر النواة داكنة جداً وكبيرة الحجم لأنها ممتلئة بالـ DNA النشط للانقسام.

اختلال النسبة بين النواة والسيتوبلازم (N:C Ratio): في الخلية الطبيعية تكون النسبة 1:4 أو 1:6 (السيتوبلازم أكبر بكثير)، أما في الخلايا السرطانية المتطرفة تصل النسبة إلى 1:1، حيث تلتهم النواة المتضخمة معظم مساحة الخلية.

ج) الانقسامات الميتوزية غير النمطية (Atypical Mitoses)

تظهر أشكال الانقسام الخلوي (Mitotic figures) بكثرة تحت المجهر نتيجة الانقسام السريع.

لا تكون الانقسامات ثنائية القطب كالمعتاد، بل تظهر انقسامات مشوهة ومتعددة الأقطاب (مثل الانقسام ثلاثي الأقطاب Tripolar أو شكل الـ Quadripolar).

3. درجة الورم مقابل مرحلة الورم (Tumor Grading vs. Tumor Staging):

درجة الورم (Grading):
تعتمد بالكامل على المظهر المجهري والنسيجي (Microscopic appearance).
تقيس مدى تمايز الخلايا (Differentiation)؛ فإذا كانت تشبه الخلايا الأصلية تكون (Low Grade / Well-differentiated)، وإذا كانت شرسة وفاقدة للتمايز تماماً (Anaplastic) تكون (High Grade / Poorly differentiated).

مرحلة الورم (Staging):
تعتمد على الامتداد السريري والتشريحي للورم في الجسم (Clinical spread).
تقيس حجم الورم الأولي، ومدى اختراقه لجدار العضو، وما إذا كان قد وصل إلى الغدد الليمفاوية المحيطة أو انتقل إلى أعضاء بعيدة (مثل نظام TNM Staging).

الـ Staging هو الأكثر أهمية لتحديد الخطة العلاجية والتنبؤ بحالة المريض (Prognosis).

Cancer is Dumb