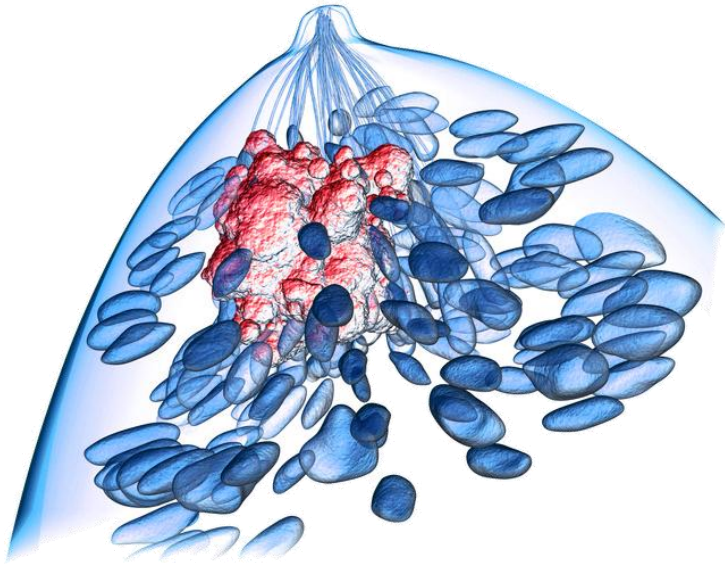
علم الأورام الجزيئي والسريري

منشورات جامعة البعث

كلية الطب البشري

علم الأورام الجزيئي والسريري



الدكتور فهد الشريباتي

رئيس قسم الجراحة

لطلاب السنة الرابعة

قسم الجراحة

فهرس المحتويات

مقدمة	**١٣**
الباب الأول : علم الأورام	
الفصل الأول : المظاهر العامة للأمراض الخبيثة	**١٧**
- التوارد والحدوث	١٧
- الأسباب	١٨
- الوبائيات	٢٠
الفصل الثاني : بيولوجيا السرطان	**٢١**
- التسرطن والنمو	٢١
- البيولوجيا المناعية للسرطان	٢٥
- المورثات المسرطنة	٢٦
- تبدلات الموت الخلوي المبرمج	٢٨
- غزو السرطان	٢٨
- تشكل الأوعية	٢٩
- تشكل الانتقالات	٢٩
الفصل الثالث : أسباب السرطان	**٣١**
• أولاً : الأسباب الوراثية	٣١
• ثانياً : الأسباب المسرطنة الكيماوية	٣٨
• ثالثاً : الأسباب المسرطنة الفيزيائية	٤٠
• رابعاً : الأسباب المسرطنة الفيروسية	٤٠
الفصل الرابع : تشخيص السرطان	**٤٣**
- الخزعة الاستئصالية	٤٣

- الخزعة الشقية	٤٣
- الخزعة بالإبرة الرفيعة	٤٣
- الدراسة الخلوية	٤٣
- العلامات المنذرة بوجود السرطان	٤٤
- الواسمات الورمية :	٤٧
• الواسمات النسيجية الإنذارية والتنبؤية	٤٨
• الواسمات المصلية	٥١
الفصل الخامس : التصنيف المرحلي للسرطان	**٥٥**
الفصل السادس : الإنذار	**٥٥**
- العوامل الخاصة بالورم	٥٥
- العوامل الخاصة بالمريض	٥٥
- العوامل الخاصة بالمعالج	٥٥
الفصل السابع : جراحة الأورام	**٥٧**
▪ أسس جراحة الأورام	٥٧
الفصل الثامن : تقصي السرطان	**٦١**
الفصل التاسع : تقييم خطورة السرطان	**٦٣**
الفصل العاشر : المعالجة الكيماوية	**٦٥**
- الأدوية المضادة للسرطان	٦٦
- المعالجة الكيماوية المشاركة	٦٨
- مقاومة الأدوية الكيماوية	٦٨
- سمية الأدوية الكيماوية	٦٩
- طرق إعطاء المعالجة الكيماوية	٧٣
الفصل الحادي عشر : المعالجة الشعاعية	**٧٥**

الفصل الثاني عشر : المعالجة الهرمونية	**٧٩**
الفصل الثالث عشر : المعالجة البيولوجية	**٨١**
الفصل الرابع عشر : المعالجة المناعية	**٨٣**
الفصل الخامس عشر : المعالجة المورثية	**٨٧**
الفصل السادس عشر : الوقاية من السرطان	**٨٩**
الفصل السابع عشر : التطورات الحديثة في الأورام	**٩١**
- المسح والكشف المبكر	٩١
- المعالجة الجراحية	٩٢
- المعالجة الجهازية	٩٢
- التطبيقات الحديثة في الأورام	٩٣
الباب الثاني : أورام النسج الرخوة	
الفصل الأول : أغران النسج الرخوة	**٩٧**
- التوارد والحدوث	٩٧
- الوبائيات	٩٨
- التقييم والتشخيص	٩٩
- التصنيف	٩٩
- المعالجة	١٠٢
الفصل الثاني : الأشكال السريرية الأخرى	**١٠٥**
- الأغران خلف البريتوان	١٠٥
- أغران السبيل الهضمي	١٠٦
- أغران اللحمة الهضمية	١٠٦
- أغران الأطفال	١٠٦
- الأغران الناكسة	١٠٧

- المعالجة الملطفة	١٠٧
الباب الثالث : أمراض العنق	
الفصل الأول : أمراض العنق والرأس	**١١٣**
- الآفات الولادية	١١٣
- الكيسات البشروية	١١٣
- تضخم اللسان	١١٤
- الكيسات تحت اللسان	١١٤
- الكيسة الدرقية اللسانية	١١٥
- الكيسات الغلصمية	١١٨
- الأكياس المصلية الولادية	١٢١
- الأورام اللمفاوية الوعائية	١٢١
الفصل الثاني : أورام العنق والرأس	**١٢٣**
- الأسباب والوبائيات	١٢٣
- آلية التسرطن	١٢٤
- الأورام البدئية الجديدة في الرأس والعنق	١٢٤
- التصنيف المرحلي : الشفة – اللسان – قاع الفم	١٢٥
- الأورام البدئية المجهولة	١٢٧
- كتل العنق	١٢٧
- أورام الغدد اللعابية	١٢٨
الباب الرابع : آفات الغدة الدرقية	
الفصل الأول : اعتبارات عامة	**١٣٣**
- لمحة تشريحية	١٣٣
- لمحة فيزيولوجية	١٣٧

- التأثير الاستقلابي للهرمون الدرقي	١٣٩
- اختبارات وظائف الدرق المخبرية	١٣٩
- اختبارات وظائف الدرق الشعاعية	١٤١
• ومضان الدرق	١٤١
• التصوير الطبقي بالبوزيترون	١٤٢
• التصوير بالأمواج فوق الصوتية	١٤٢
• التصوير الشعاعي البسيط	١٤٣
• التصوير الطبقي المحوري والرنين المغناطيسي	١٤٣
الفصل الثاني : أمراض الدرق الوظيفية	**١٤٧**
- فرط نشاط الدرق	١٤٧
- داء غريفز	١٤٧
- السلعة السمية متعددة العقد	١٥٥
- الورم الغدي السمي (داء بلومر)	١٥٦
- العاصفة الدرقية	١٥٦
- قصور الدرق	١٥٧
الفصل الثالث : التهابات الدرق	**١٦١**
- التهاب الغدة الدرقية	١٦١
- التهاب الدرق الحاد (القيحي)	١٦١
- التهاب الدرق تحت الحاد	١٦١
- التهاب الدرق اللمفاوي المزمن لهاشيموتو	١٦٢
- التهاب الدرق المزمن لريدل	١٦٤
الفصل الرابع : السلعة الدرقية	**١٦٥**
- العقد الدرقية	١٦٥
- العقدة الدرقية الوحيدة	١٦٧

الفصل الخامس : سرطانات الدرق	**١٧١**
- السرطان الحليمي	١٧١
- السرطان الجريبي	١٧٤
- سرطان خلايا هرتل	١٧٥
- تدبير سرطانات الدرق المتمايزة بعد الجراحة	١٧٥
- السرطان اللبي (النخاعي)	١٧٧
- السرطان اللامصنع	١٨٠
- اللمفوما	١٨٠
- السرطان الانتقالي	١٨٠
الفصل السادس : اختلاطات جراحة الدرق	**١٨١**
الباب الخامس : جارات الدرق	
الفصل الأول : اعتبارات عامة	**١٨٥**
- تشريح وفيزيولوجيا	١٨٥
الفصل الثاني : أمراض جارات الدرق الوظيفية	**١٨٩**
- فرط نشاط جارات الدرق البدئي	١٨٩
- فرط نشاط جارات الدرق الناكس والمستمر	١٩٤
- أزمة فرط الكالسيوم	١٩٥
- فرط نشاط جارات الدرق الثانوي والثالثي	١٩٦
- اختلاطات جراحة جارات الدرق	١٩٦
- فرط نشاط جارات الدرق الولادي	١٩٧
- قصور جارات الدرق	١٩٧
الفصل الثالث : الأورام الغدية الصماوية	**١٩٩**
- متلازمة الأورام الغدية الصماوية المتعددة	١٩٩

- الأورام الصماوية للبنكرياس	٢٠٠
الباب السادس : أمراض الثدي	
الفصل الأول : اعتبارات عامة	**٢٠٥**
- تشريح الثدي	٢٠٥
- فيزيولوجيا الثدي	٢٠٨
- التشوهات الولادية التطورية	٢٠٩
- تشخيص آفات الثدي	٢١١
▪ الفحص الذاتي للثدي	٢١٢
▪ تصوير الثدي الشعاعي	٢١٣
▪ التصوير بالأمواج فوق الصوتية	٢١٤
▪ التصوير بالرنين المغناطيسي	٢١٥
▪ الخزعة بالإبرة	٢١٦
▪ الخزعة الاستئصالية	٢١٧
الفصل الثاني : أمراض الثدي السليمة	**٢١٩**
- إنتانات الثدي	٢١٩
- الآفات الحثلية	٢١٩
- التثدي	٢٢٤
- النز من الحلمة	٢٢٥
- الألم في الثدي	٢٢٧
الفصل الثالث : سرطان الثدي	**٢٢٩**
- الوبائيات وعوامل الخطورة	٢٢٩
- السير السريري	٢٣٢
- التشخيص	٢٣٣

- التصنيف	٢٣٤
- التظاهرات السريرية	٢٣٨
- الأشكال التشريحية المرضية	٢٣٨
▪ الأشكال غير الغازية	٢٣٨
▪ الأشكال الغازية	٢٣٨
▪ السرطان الالتهابي	٢٣٩
▪ سرطان الثدي أثناء الحمل	٢٤٠
- المعالجة	٢٤٠
▪ المعالجة الجراحية	٢٤١
▪ المعالجة الشعاعية	٢٤٦
▪ المعالجة الكيماوية	٢٤٦
▪ المعالجة الهرمونية	٢٤٨
- المتابعة	٢٤٩
المراجع	٢٥٠

مقدمة

تطورت جراحة الأورام في الآونة الأخيرة تطوراً كبيراً مما دعا للحاجة الملحة لفهم آلية حدوث الأورام و كيفية مقاربة هذا النوع من الأمراض التي تصيب العضوية . حاولت أن أضع بين يدي إخوتي و أخواتي طلبة كلية الطب و كذلك الطبيب الممارس العام وطلاب الاختصاص في الجراحة هذا الكتاب الذي جمعت فيه ما قمت بتدريسه منذ أكثر من عشر سنوات في كلية الطب في جامعة البعث .

وكما هو معلوم بأن العلوم الطبية وخاصة السرطانية منها في تطور هائل ومتغيرات مستمرة للأبحاث الجديدة المتسارعة خاصة في الطب الجزيئي، وبذلك يتوجب علينا مواكبة هذا التغير والتطور وما هو مهم في هذا الاختصاص الكبير.

تناولت في هذا الكتاب دراسة وبائيات الأورام وطرق التشخيص والمقاربة والخطوط الكبرى للمعالجات المتعددة النظم الجراحية و الدوائية و الشعاعية و المناعية ...

كما تناولت فيه أيضاً أمراض العنق الجراحية و آفات الغدة الدرقية وجارات الدرق .

و أفردت بحثًا خاصاً بأمراض الثدي الجراحية مع التركيز على سرطان الثدي الذي بات من الشيوع في بلدان العالم قاطبة ما جعله على قائمة أولويات البحث المبكر عن السرطان عند المرأة ولقد حاولت الحرص أثناء إعداد هذا المؤلف أن يكون بأسلوب موجز و مبسط و سهل الفهم مع التركيز على الأمور الأساسية التي تهم طالب الطب والاختصاص في المرحلة الأولى وكذلك الممارس العام .

والله من وراء القصد

الباب الأول

علم الأورام

مقدمة

يقعُ عادةً تدبير مرضى السَّرطان على عاتق أكثر من اختصاص حيث إنَّ القرار فيما يخصُّ المريض يُتَّخذ بعد اجتماع فريق متعدد الاختصاصات يشمل الجرَّاح و معالج الأورام و الشعاعي و المشرح المرضي وجراح التجميل و أخصائي العناية التلطيفية و ليس هذا فحسب بل إنَّ للتَّمريض دوراً فعَّالاً في العناية المتعددة الوسائل للمريض .

وقد قطعت معالجة وتدبير الأورام أشواطاً كبيرة في التطور وشمول أكثر من اختصاص ، كما أن تطور مفهوم العلاج و التدبير متعدد النظم أو متعدد الوسائل قد أسهم في إعطاء الخدمة والعناية الكافية أكثر مما كان عليه في السابق بالنسبة للمرضى المصابين بالأورام ، فقد يستدعى الجراح مثلاً من أجل وضع التشخيص أو تقييم مرحلة الورم أو إزالة كتلة الورم أو الغالب منها ، أو لإجراء منع اختلاط ميكانيكي وشيك الحدوث كالانسداد الهضمي أو الصفراوي أو البولي ، و غيرها ..

وهذه الإجراءات المختلفة من التداخلات الجراحية تتطلب ممن يعمل بهذا المجال أن يكون على تمام الأهلية و المألوفية بالنسبة له على أسس تشريحية مرضية للخباثات و الخيارات العلاجية المتاحة .

و من الآفاق الأخرى للممارسة في علم الأورام التي تعد مهمة جداً ، أن تكتشف الخباثات قبل أن تسبب الأعراض، وأن تحدد مجموعة المرضى بخطورة عالية لاحتمالية الإصابة، ومثل هذه الآفاق هي ما يمثل طرائق المسح والكشف المبكر عن السرطان بشكل عام .

إن للتعريف الطبي المبسط .كما سائر أنواع العلوم الطبية . أهمية كبيرة في فهم الآليات المرضية ومن ثم توجيه المقاربة والتدبير بشكل موجه ومناسب :

الخباثة : تعني أن نمط الخلية قد انفلت من السيطرة الطبيعية التي تحكم الانقسام الخلوي، و أصبح التكاثر الخلوي فيها غير منضبط .

السرطان : ورم خبيث ينشأ بالأصل من النسيج الابتليالي (SCC اورام الخلية الانتقالية في المثانة ... الخ)

الفصل الأول

المظاهر العامة للأمراض الخبيثة

التوارد و الحدوث Incidence

تشكل الأمراض الخبيثة حسب إحصائيات منظمة الصحة العالمية في انكلترا عام ٢٠٠٧ أكثر من ربع حالات الوفيات (٢٧%) ، فهي تأتي بالمرتبة الثانية من مسببات الوفاة بعد آفات القلب و الأوعية (النصف تقريباً)

Table 12.1 Incidence, per 100 000 population, of cancer in UK in 2005

	Men	Women
All cancers	523	430
Oesophagus	14	6
Stomach	14	6
Pancreas	10	8
Colon/rectum	56	36
Lung/bronchus	61	37
Breast	1	123
Kidney	13	7
Prostate	95	–
Non-Hodgkin's lymphoma	16	12

ويبقى سرطان الرئة المسبب الأكبر للوفيات لدى الجنسين ، ويأتي سرطان الثدي عند النساء في المرتبة الثانية ، أما عند الرجال فتكون سرطانات الجهاز الهضمي المسبب الثاني بعد سرطان الرئة .

وعلى الرغم من أن نسبة الوفيات الكلية الناجمة عن السرطان في ازدياد مستمر ،فإن نسبة حدوث الوفيات الناجمة عن بعض السرطانات كالمعدة مثلاً تراجعت كثيراً في الآونة الأخيرة .

وتمتاز كثير من الأورام بسلوكٍ غير متوقع أحياناً حيث تميل للغزو و الانتشار بوقت مبكر مؤدية للوفيات بنسبة متزايدة .

			Males	Females			
Prostate	186,320	25%			Breast	182,460	26%
Lung & bronchus	114,690	15%			Lung & bronchus	100,330	14%
Colon & rectum	77,250	10%			Colon & rectum	71,560	10%
Urinary bladder	51,230	7%			Uterine corpus	40,100	6%
Non-Hodgkin's lymphoma	35,450	5%			Non-Hodgkin's lymphoma	30,670	4%
Melanoma of the skin	34,950	5%			Thyroid	28,410	4%
Kidney & renal pelvis	33,130	4%			Melanoma of the skin	27,530	4%
Oral cavity & pharynx	25,310	3%			Ovary	21,650	3%
Leukemia	25,180	3%			Kidney & renal pelvis	21,260	3%
Pancreas	18,770	3%			Leukemia	19,090	3%
All sites	**745,180**	**100%**			**All sites**	**692,000**	**100%**

Estimated deaths

			Males	Females			
Lung & bronchus	90,810	31%			Lung & bronchus	71,030	26%
Prostate	28,660	10%			Breast	40,480	15%
Colon & rectum	24,260	8%			Colon & rectum	25,700	9%
Pancreas	17,500	6%			Pancreas	16,790	6%
Liver & intrahepatic bile duct	12,570	4%			Ovary	15,520	6%
Leukemia	12,460	4%			Non-Hodgkin's lymphoma	9,370	3%
Esophagus	11,250	4%			Leukemia	9,250	3%
Urinary bladder	9,950	3%			Uterine corpus	7,470	3%
Non-Hodgkin's lymphoma	9,790	3%			Liver & intrahepatic bile duct	5,840	2%
Kidney & renal pelvis	8,100	3%			Brain & other nervous system	5,650	2%
All sites	**294,120**	**100%**			**All sites**	**271,530**	**100%**

الأسباب Etiology

تنجم الخباثة عن عوامل عديدة ومتنوعة ولا يوجد عامل كيماوي أو بيولوجي وحيد بشكل مؤكد يؤدي للتسرطن إنما مجموعة من العوامل المتحدة والظروف الملائمة لها

وعلى إن اتحاد عدة عوامل مثل الاستعداد الجيني (الوراثي)، العوامل الكيماوية، التعرض للعوامل الفيزيائية ونمط الحياة والفيروسات ، هذا كله يؤدي مع بعضها إلى انطلاق عملية التحول الخبيث في النسيج المعرض للتنبيه المستعد أصلا للتسرطن .

ولذلك فعند تقييم المريض المشكوك لديه بخباثة ما يجب أن نستقصي القصة العائلية وقصة التعرض للمسرطنات عموماً

Table 12.2 **Aetiological factors associated with malignant disease**

Factor	Tumour
Genetic:	
Retinoblastoma (*Rb*) gene	Childhood retinoblastoma
Wilms' tumour gene	Nephroblastoma
p53 oncogene	Prevents malignant transformation unless mutated
FAP gene	Colonic carcinoma in patients with familial adenomatous polyposis (FAP)
Polyp–cancer sequence (multiple sequential genetic mutations)	Colorectal cancer
Environmental:	
Ultraviolet light	Basal cell carcinoma, malignant melanoma
Chemicals:	
Benzene	Leukaemia
β-Naphthylamine	Bladder carcinoma
Vinyl chloride	Hepatic angiosarcoma
Asbestos	Mesothelioma
Tar, crude oil	Squamous carcinoma
Tobacco smoke	Lung carcinoma
Ionising radiation	Skin tumours, leukaemias
Diet:	
Aflatoxins	Oesophageal carcinoma
Smoked foods	Gastric carcinoma
Alcohol	Oropharyngeal and oesophageal cancer
Drugs:	
Alkylating agents (in patients treated for other malignant disease)	Leukaemias
Viral:	
Hepatitis B and C virus	Hepatocellular carcinoma
Epstein–Barr virus	Burkitt's lymphoma, nasopharyngeal carcinoma
Human papilloma virus	Cervical carcinoma, anal cancer
Human immunodeficiency virus	Kaposi's sarcoma, B-cell lymphoma

وعند ذلك يمكن اللجوء للإجراءات الوقائية لتقليل فرصة التعرض للإصابة بإيقاف التدخين مثلا أو تغيير البيئة الملائمة و المشجعة على التسرطن .

الوبائيات Epidemiology

إن مما يساعد في التخطيط المناسب لخدمات ومصادر الرعاية الصحية دراسة حركية السكان و توزعهم بالإضافة إلى الإحصاءات الدقيقة التي تسلط الضوء على معرفة العوامل المسببة وأهميتها والتنوع الجغرافي في حدوث الأورام .

كما أن تحديد العوامل المهنية المسببة لها مثل التعرض للمواد الكيماوية والمسرطنات في الصناعة وكذلك الدراسات الوبائية ، كل ذلك يسهم بشكل فاعل في تمييز مجموعات الفئات ذوي الخطورة العالية أو الانذار السيئ للأورام ، ومن الممكن أن تكون وجهة للمسح والمتابعة الصارمة للمرض بعد المعالجة .

الفصل الثاني

بيولوجيا السرطان

التسرطن والنمو

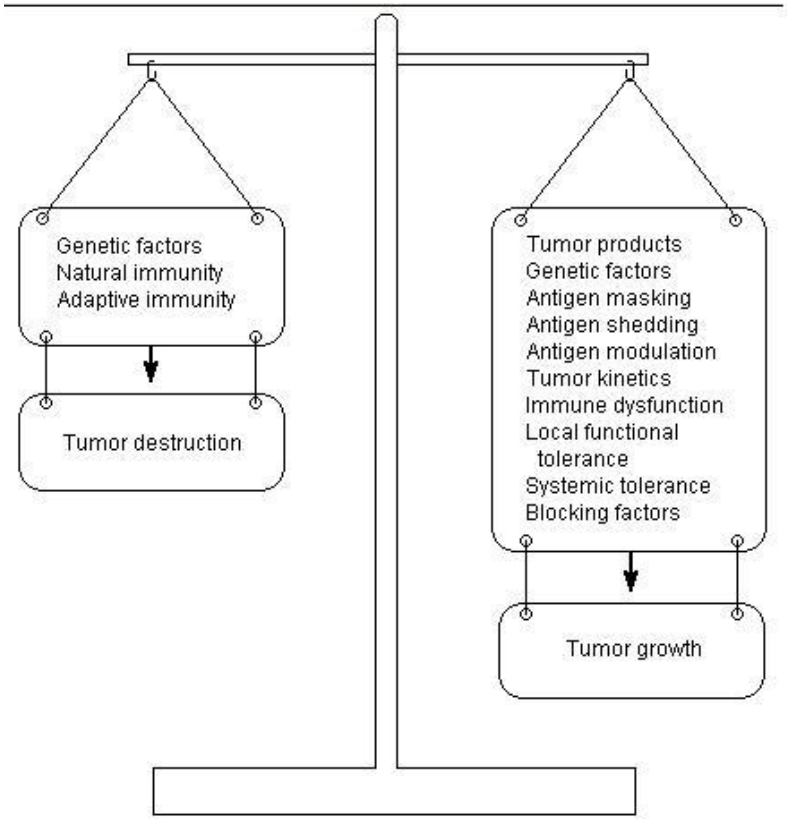
ينشأ في العضوية بشكل فيزيولوجي حدثيات تستدعي حدوث التكاثر الخلوي للعودة إلى الطبيعي وهذا ما يشاهد في حالات النمو الطبيعي ، الشفاء ،الضخامة وإعادة البناء والترميم وإن ما يميز هذا التكاثر في مثل هذه الحالات أنه تكاثر خلوي منتظم مسيطر عليه ويحدث استجابة لعوامل طارئة تستدعي العودة إلى الوضع الطبيعي كالرض والإنتان مثلا ، وهنا يحدث التكاثر الخلوي بسبب عوامل نمو ترتبط بمستقبلات محددة على سطح الخلية تؤدي إلى تنبيهات وإشارات داخل خلوية تفعل النواة وتسبب انقساما خلويا وتضمن بشكل دقيق تكرار ال DNA وإصلاحه ونسخ DNA إلى RNA مرسال قد تتعرض هذه العملية للضرر وسوء المسار بحدوث طفرات طارئة كطفرات الحذف أو توسع الجينات و تحدث هذه الطفرات بشكل عفوي أو بسبب التداخل مع العوامل المرضية في DNA المضيف .

تحدث الخباثة نتيجة فقدان عوامل الضبط الطبيعية للتكاثر الخلوي وفي مرحلة ما من عملية التسرطن المتعددة المراحل تحدث تغييرات جينية في عملية التحول الخلوي تؤدي إما لتعزيز ما يسمى طلائع المسرطنات Pro- Oncogenes أو تثبيط عمل مثبطات التسرطن Suppressor

تكون الخلية الطبيعية تحت ميزان الجينات المسرطنة والجينات المثبطة للورم بتوازن سوي طيلة فترة الحياة وفي فترات التكاثر كما في حالات النمو والضخامات الحميدة والشفاء من الرضوض والإنتان وغيرها

إن هذا المركب المسؤول عن تنظيم وآلية الانقسام والتكاثر الخلوي هو ما يشكل الجينوم البشري الذي يترافق مع التكاثر الطبيعي والتمايز وهذه العلاقة بين المسرطنات ومثبطات التسرطن تختل عند حدوث أية طفرة أو زيادة إنتاج بروتيني أو تعديله وبذلك ينجم التعبير الورمي عن هذا الانقسام والتكاثر أكثر من أن يكون منظما ومعتادا ، كما أن التعبير عن المنظم لهذه الجينات قد يكون مسؤولا عن قدرة بعض الأورام على إفراز بروتينات خاصة تدعى الواسمات الورمية Tumor Markers داخل الدوران العام

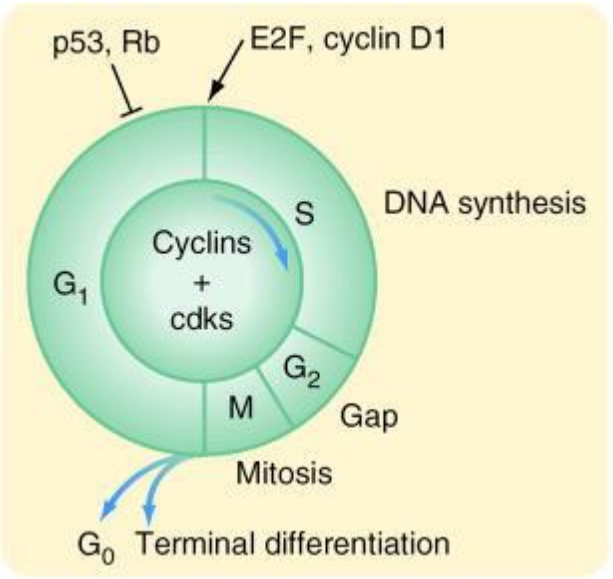
ومثال ذلك CEA في سرطانات الكولون والمستقيم و AFP في أورام الخلية الكبدية .



ويعتقد بأن بدء التسرطن وتشكل الورم يحدث خلال ثلاث مراحل :

البدء initiation والتحريض promotion و التقدم progression وتبقى الخلية الطبيعية التي تمر بأدوار الانقسام منضبطة ما لم يختل هذا المسار الطبيعي بحدوث طفرات وتغييرات استثنائية .

تقسم الدورة الخلوية إلى أربعة أطوار :



١. طور التركيب synthesis أو الطور S ويتم فيه تركيب نسخة وراثية واحدة
٢. طور الانقسام الخيطي mitosis أو الطور M تنقسم المكونات الخلوية بين الخليتين المتطابقتين الناتجتين عن الانقسام
٣. يشكل الطوران G1 , G2 طوري الراحة (GAP) حيث تحضر الخلية نفسها لإتمام الطورين M , S
٤. G0 طور الهمود تتوقف فيه الخلايا عن التكاثر فهي تخرج من الدورة الخلوية وتدخل حالة الهمود المعروفة

يتم تنظيم طور الدورة الخلوية من خلال سلسلة من نقاط التفتيش checkpoints التي تمنع الخلية من الدخول في طور جديد دون أن تكون قد أتمت الطور السابق .

وفي حالات الأورام البشرية تصاب منظمات الدورة الخلوية بطفرات أحياناً مما يؤدي لانفلات هذا التنظيم ونشوء الورم .

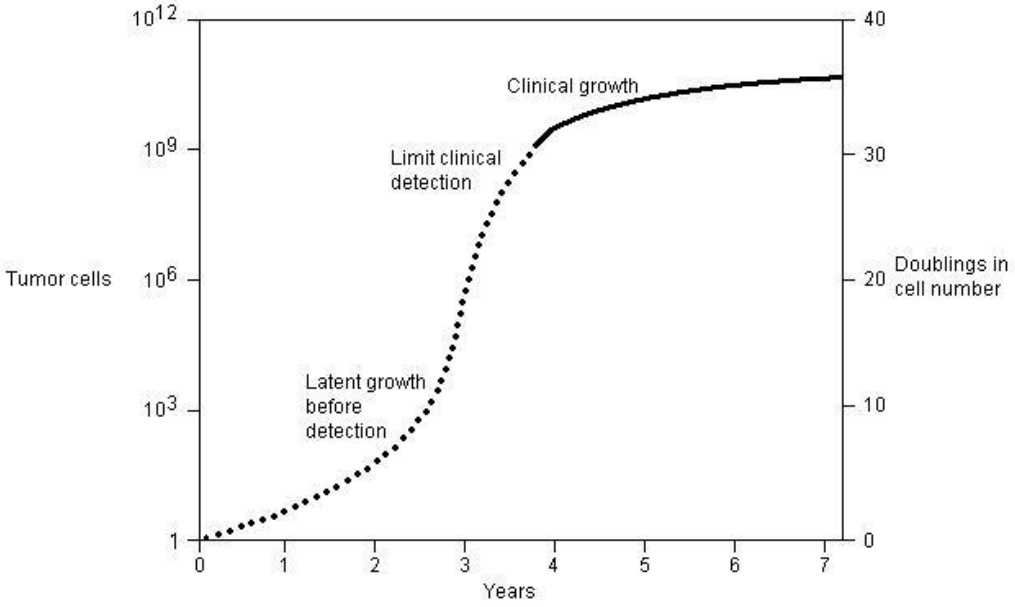
إن العوامل الأساسية في هذا التنظيم هي مجموعة كيناز – السيرين – التريونين التي تعرف باسم الكيناز المعتمدة على السايكلين (cyclin-dependent kinases) (CDKs) و هذا يؤكد على أهمية تنظيم الدورة الخلوية في الوقاية من السرطان عند الإنسان

Table 14-6. TUMOR-SUPPRESSOR GENE LOSS REPORTED IN HUMAN NEOPLASMS

Tumor-Suppressor Gene or Chromosome	Neoplasm
Rb (Chromosome 13)	Retinoblastoma; osteosarcoma; breast, bladder, and small cell lung carcinoma
p53 (Chromosome 17)	Lung and colon carcinoma
Chromosome 1	Neuroblastoma
Chromosome 3	Lung and renal cell carcinoma
Chromosome 5	Colon carcinoma
Chromosome 11	Wilms tumor, hepatoblastoma, adrenal carcinoma, rhabdomyosarcoma, bladder and breast carcinoma
Chromosome 18	Colon carcinoma
Chromosome 22	Acoustic neuroma, meningioma

(Adapted from Cooper GM. Oncogenes. Boston, Jones & Bartlett, 1990)

يبدو أن السرطانات كلها تقريباً تنشأ من خلية واحدة طرأ عليها تحول خبيث لتكون سلسلة خبيثة ويقدر بشكل عام أن ثلثي نمو الورم يكون في مرحلة ما قبل كشفه سريرياً ، فإذا كان الورم يحتاج إلى ثلاثين مرة تضاعفاً ليصل من خلية واحدة الى بليون خلية أي 1 سم قطراً فإنه يحتاج إلى 45 تضاعفاً ليصل الورم إلى حجم قاتل و لذلك فإن معظم أورام الإنسان تكون موجودة على الأقل لمدة سنة قبل كشفها و وسطياً 15-10 سنة قبل اكتشافها سريرياً .



البيولوجيا المناعية للسرطان

هناك عدة دلائل تشير إلى علاقة وثيقة بين مسيرة الورم والجهاز المناعي ، ومنها :

١. ظاهرة التراجع العفوي لبعض السرطانات بنسبة نادرة 0.5% كالميلانوم الخبيث أو تراجع عفوي لانتقالات ورمية في الرئة بعد استئصال الورم البدئي في الكلية مثلاً .
٢. نكس الورم أحياناً بعد مرور عشر سنوات من معالجة شافية للورم البدئي .
٣. العلامة المجهرية بوجود ارتشاح للمفاويات و الحمضات حول الخلايا الورمية كالذي يشاهد عادةً حول عضو مزروع كما في زرع الأعضاء .
٤. إن عدم تشكل انتقالات بعيدة أو نكس في الجرح على الرغم من وجود خلايا خبيثة في الدم والأوعية اللمفاوية وجوف الجنب والجرح يدل على مقاومة مناعية عند المضيف .

إن للجهاز المناعي بعناصره المختلفة أهمية كبرى في مكافحة الفيروسات والإنتان و الأورام و لعل أهم عنصر مناعي فيه هو الخلية اللمفاوية التائية التي إذا ما حرضت بواسطة الإنترلوكين

IL2 تتحول إلى خلية قوية وفتاكة وتسمى الخلايا القاتلة المنشطة باللمفوكين Lymphokin Activated Killer Cells (LAK)

إن الخلايا السرطانية تحوي على سطحها مستضدات لا توجد على سطح الخلايا الطبيعية ولذلك يمكنها تنشيط الخلايا التائية الحاملة لمستقبلات هذه المستضدات، و كل خلية تائية تحمل مستقبلات لمستضد وحيد ، لذلك فإن الخلية التائية التي تتحد بمستضد وحيد متوضع على سطح خلية ورمية ، تقتل الخلية الورمية المتحدة بها . هناك عدة أنواع للخلايا التائية منها الخلايا المؤازرة و القاتلة والمثبطة التي تكيف الارتكاس المناعي والخلايا الفاتكة التي تقتل الخلايا الشاذة مباشرة .

أما الخلايا البائية فهي تتحكم بالذراع الدموي للارتكاس المناعي الذي يعتمد على الأضداد التي تعدل الجراثيم و الفيروسات و الغزاة الآخرين ، وكما هو الحال في الخلايا التائية فكل خلية بائية لها القدرة على تمييز مستضد وحيد فقط .

وهكذا يتبين بأن الارتكاس المناعي للأورام يشمل عملاً متناسقاً لأنواع مختلفة من الخلايا البيضاء في الدم الجائل بوظائف خاصة بكل نوع من هذه الخلايا .

وهذا هو مبدأ مكافحة السرطان عن طريق ترك القوى الذاتية للجهاز المناعي للمريض وتنشيطها لتقوم بدور العلاج الذاتي ، و قد قام العديد من الباحثين بتطبيق هذا النظام من خلال حقن المرضى بجراثيم مقتولة أو خلايا سرطانية لتنشيط الجهاز المناعي عند المريض .

المورثات المسرطنة Oncogenes

وهي مورثات خلوية طبيعية تسهم في حدوث التسرطن عندما تكون شاذة و تنشأ عن طليعة المورثات المسرطنة protooncogenes التي قد تكون زائدة الفعالية أو يعبر عنها بمستويات عالية إما عبر التبادل الصبغي (translocation) كما في abl أو إقحام المحرض (promoter insertion) كما في c-myc أو الطفرات كما في ras أو التضخيم (amplification) كما في HER2/neu .

يمكن للمورثات المسرطنة أن تكون :

- عوامل نمو ، مثالها عامل النمو المشتق من الصفيحات P.D.G.F
- مستقبلات لعوامل النمو و مثالها HER2/neu
- جزيئات ناقلة للإشارة ، و مثالها ras
- عوامل نسخ في النواة ، ومثالها c-myc
- جزيئات أخرى تدخل في تنظيم الدورة الخلوية و الانقسام الخلوي

تشكل عوامل النمو growth factors جزيئات بروتينية واسعة الانتشار يتم إنتاجها موضعياً من قبل الخلايا و تؤدي إلى تحريض التكاثر الخلوي بالارتباط بمستقبلات خاصة على سطح الخلية ذاتها (التحريض الذاتي) أو على سطح خلية مجاورة (التحريض بالتجاور) .

المورثة المسرطنة ras

يُعرف منها ثلاثة أنواع تتوضع على الصبغيات ١٢،١١،١ وهي N-ras و H-ras و K-ras على التوالي .

إن نحو ٢٠% من الأورام تحوي على طفرات مفعلة في أحد مواقع هذه المورثة ras ويتفاوت تواتر الطفرات فيها حسب نوع الورم حيث تشاهد في حوالي ٩٠% من سرطانات البنكرياس و أقل من ٥% في سرطانات الثدي .

المورثة المسرطنة c-myc

و هي النظير الخلوي للمورثة المسرطنة الفيروسية v-myc للفيروس المسؤول عن تكاثر الخلايا النقوية و تتوضع على الصبغي الثامن و هي المسببة بإحداث لمفوما بوركت .

وجد تعبير زائد أو شاذ عن هذه المورثة في مجموعة واسعة من السرطانات كالثدي ، الكولون ، عنق الرحم ، الغرن العظمي ، الميلانوما ، ورم الخلايا الدبقية ، سرطان صغير الخلايا في الرئة و ابيضاض الدم النقوي .

المورثة المسرطنة HER2/neu

تشكل HER2/neu المعروفة أيضاً باسم c-erbB-2 واحدة من عائلة مستقبلات عامل النمو البشري ، و هو من أكثر كينازات التيروزين الداخلة في تشكيل المورثات المسرطنة المعروفة .

تعتبر طفرات HER2/neu نادرة في سرطانات الإنسان لكنها تكون مضخمة في كثير من الحالات ، و يتم التعبير عن بروتينها الخاص في سرطانات الثدي ، المبيض ، الرئة ، المعدة والفم

تبدلات الموت الخلوي المبرمج Apoptosis

وهي حالة طبيعية ضمن الدورة الخلوية المعتادة و يجب على الخلايا السرطانية أن تتجنب هذه التبدلات إذا كان لها أن تبقى و تستمر في النمو المنفلت من الانضباط المعهود في الانقسامات الخلوية التي تحدث في الأحوال الفيزيولوجية الطبيعية .

غزو السرطان Invasion

إن من أهم خصائص الخلايا الخبيثة ، قدرتها على غزو الأنسجة الطبيعية المجاورة لها .

تسمى الأورام التي تتوضع فيها الخلايا السرطانية فوق الغشاء القاعدي فقط بالسرطانات الموضعة in situ في حين تدعى الأورام التي تخترق الغشاء القاعدي وتتجاوزه إلى اللحمة المجاورة بالسرطانات الغازية invasive .

يسلك الغزو طرقاً متعددة تشمل تبدلات الالتصاق و بدء الحركة و حل البروتينات في اللحمة خارج الخلوية حيث تحدث هجرة الخلايا السرطانية باختراق اللحمة الأساسية للأنسجة المصابة لتنتشر ضمنها .

تشكل الأوعية angiogenesis

يستخدم الورم سريراً وعائياً قديماً ليشكل عليه أوعية دموية جديدة ليضمن نموه و إحداث الانتقالات من خلاله حيث يطور نمطاً مورثياً مشكلاً للأوعية نتيجةً لتراكم التبدلات المورثية و استجابةً لظروف موضعية قاسية كنقص الأكسجة .

ومن المورثات التي تلعب دوراً هاماً في تحريض تشكيل الأوعية الجديدة المورثات المسرطنة والكابحة للأورام مثل ras ,myc,HER2/neu والطفرات من نوع p53.

وتأتي أهمية تشكل الأوعية الجديدة من خلال الحاجة لنمو الورم البدئي وكذلك نمو النقائل البعيدة أيضا وهذا عامل مهم في تحديد نسبة البقيا والإنذار في معظم السرطانات بشكل عام .

تشكل الانتقالات metastasis

تنتشر الخلايا السرطانية عبر منافذ الانتشار المعروفة (الارتشاح بالجوار _ الأوعية اللمفية والأوعية الدموية ...) لتستقر في أماكن التعشيش التي وصلت إليها وتشكل أوراماً جديدة في الأماكن البعيدة عن الورم الأصلي

بعد أن تستقر الخلية السرطانية في عضو جديد تعتمد في ترويتها ودعمها على المكان المضيف لتبدأ سلسلة نشاط تكاثر وتكوين كتلة ورمية جديدة

لوحظ في حالات كثيرة تشكل انتقالات بعيدة بعد عدة سنوات من معالجة الورم البدئي وهذا ما يشاهد في سرطانات الثدي التي قد تنكس خلال ١٠ سنوات بعد الاستئصال الجراحي الأولي ونادراً بعد أكثر من ذلك .

وما يدعم نظرية البيولوجيا المناعية للسرطان حدوث النكس الورمي بعد فترة طويلة (٥٠ عاما) من معالجة الورم البدئي .وتدعى هذه الظاهرة بهجوع الورم وتشكل واحدا من أكبر التحديات في بيولوجيا السرطان .

وضعت نظريات عديدة حاولت تفسير هذه الظاهرة منها النظرية التي تعتقد أن بقاء خلايا سرطانية في منطقة ثانوية كالكبد مثلا يشكل أحد العوامل المساهمة في الهجوع .ونظرية أخرى تقول بقدرة الخلية الورميةعلى البقاء حية في مكان خفي ثم تنشط من جديد وتتفعل عند حدوث طارئ فيزيولوجي جديد ومن المثير للاهتمام أحيانا أن يكون إزالة الورم البدئي هو هذا الطارئ ليدعم بذلك مخاوف العامة من اللجوء للجراحة في الأورام خوفا من الانتشار (المعتقد الخاطئ) .

ومن التفسيرات البديلة أن الخلايا تقوم بإحداث النقائل الطليعة لتشكل الأوعية بحيث تستمر بالتكاثر وحين تكتسب هذه النقائل الصغيرة القدرة على الاستفادة من الأوعية والحصول عليها يمكن أن ينمو الورم في المكان الثانوي وبذلك تظهر النقائل سريرياً .

وعلى كل هناك ميل و ألفة لبعض الأورام أن تنتقل لأماكن محبذة لها وهذا في الواقع يعتمد على خصائص موروثة ضمن الخلية السرطانية نفسها وعلى مظاهر خاصة موجودة في العضو الهدف و يعتمد أيضاً على التفاعل بين الخلية السرطانية والبيئة المجهرية للمكان المضيف، فعلى سبيل المثال تميل الخلية السرطانية التي تنشأ على حساب الثدي للانتقال إلى العظم .

كما يعتقد أن المورثات المسرطنة HER2/neu, ras , myc تقوم بالإضافة لتحريض التسرطن بتنشيط وتواسط الخطوات الضرورية للانتقالات الورمية البعيدة .وقد تتضمن الانتقالات أيضا فقدان المورثات المثبطة لتشكيل النقائل كل ذلك يدل على أن مثل هذه الصفات الموجودة في الخلايا السرطانية تمتلك نموذجا مورثيا خاصا وهو ما يدعى بالتعبير المورثي في الورم أو (البصمة الجزيئية) المترافقة مع النقائل .

الفصل الثالث

أسباب السرطان

إن الأسباب الحقيقية المسؤولة عن حدوث التحول الخبيث وتشكل السرطان عند الإنسان غير معروفة حتى الآن ولكن تم تسليط الضوء على عوامل محفزة منها عوامل وراثية وهي أهمها وعوامل بيئية عدة .

أولا : الأسباب الوراثية

بات مقبولاً أن السرطان هو مرض مورثي ينشأ بسبب العديد من الطفرات الجينية التي تؤدي إلى خلايا ذات سلوك عدواني إما بسبب فرط تعبير للمورثات المسرطنة ، أو بسبب فقدان وظيفة موجودة في المورثات الكابحة للتسرطن .

ومعظم هذه الطفرات جسدية ولا تشاهد إلا في الخلايا السرطانية و قد تمت دراسة هذه المورثات و تعرُّفها في الآونة الأخيرة وتم تمييز ما يقارب أكثر من 30 مورثة مسؤولة عن سرطانات وراثية تنتقل بشكل جسدي قاهر (سائد) و قليل منها ينشأ عن مورثات مسرطنة ، معظمها بسبب خلل في مورثة كابحة للورم .

يمكن أن نشك بوجود سرطان وراثي عند ملاحظة ما يلي :

- تطور الورم في أعمار مبكرة .
- وجود الورم في الجهتين (الأعضاء المضاعفة)
- وجود سرطانات بدئية متعددة .
- حدوث الورم في الأقارب .
- حدوث الورم في الجنس الأقل إصابة (سرطان الثدي عند الذكور) .

- ترافق الورم مع موجودات أخرى تشير إلى متلازمات مثل التخلف العقلي أو الآفات الجلدية النوعية الواسمة ... الخ

من هنا نلاحظ أنه يتوجب على الجراح المسؤول عن متابعة مرضى السرطان أن يكون على دراية تامة بمتلازمات السرطان الوراثية من أجل التخطيط الجيد للمعالجة و المسح و الوقاية من السرطان .

نستعرض في ما يلي أكثر متلازمات السرطان الوراثي شيوعاً و مشاهدةً في الممارسة السريرية .

ورم أرومة الشبكية الولادي و مورثة rb1

تشكل هذه المورثة rb1 أكثر المورثات الكابحة للورم شيوعاً التي تم استنساخها ، و عرف عن هذا الورم Retinoblastoma أنه يحدث بشكل عائلي و غير عائلي و في ٤٠% من حالاته يكون التأهب لحدوثه ناجماً عن طفرة في الخط المنتش حيث يحدث ورم أرومة الشبكية على حساب شبكية العين عند الأطفال و يكتشف خلال السنوات السبع الأولى من الحياة و يشخص المرض ثنائي الجانب في وقت مبكر بعمر السنة تقريباً .

يعد من الأورام جيدة الإنذار في المرحلة الأولى (الورم ضمن العين) بشفاء أكثر من ٩٥% و يسوء الإنذار بشدة بمجرد امتداد الورم خارج العين ، ويمكن مشاهدة أورام بدئية أخرى مرافقة كالأغران و الميلانوم الخبيث و أورام الدماغ والسحايا عند المرضى الذين لديهم طفرة في الخط المنتش .

متلازمة لي –فروميني و المورثة Li-fraumeni p53 (LFS)

تمت الإشارة إلى هذه المتلازمة حين شوهدت مجموعة من الإصابات الخبيثة العائلية المبكرة و التي شملت كلاً من سرطان الثدي ،ساركومات النسج الرخوة ، أورام الدماغ ، أورام قشر الكظر و ابيضاض الدم . و قد تم وضع معايير تشخيص LFS عند أي شخص بوجود :

- ساركوما في النسج الرخوة أو العظم عند مريض أقل من ٤٥ عام.

- إصابة أحد أقارب الدرجة الأولى قبل عمر ٤٥ عام .
- تشخيص غرن في أي عمر .
- تشخيص أي سرطان آخر عند قريب من الدرجة الأولى أو الثانية قبل عمر ٤٥ عام .

تبين ان حوالي 70% من العائلات المصابة بـ LFS تعاني من طفرات في الخط المنتش في المورثة p53 الكابحة للأورام ، ويمكن لهذه المتلازمة أن تترافق بشدة مع أورام الثدي و ساركومات النسج الرخوة و الغرن العظمي و أورام الدماغ و أورام قشر الكظر و أورام ويلمز و الأورام العفلية في الثدي و بشكل معتدل مع سرطان البنكرياس ، و بشكل أقل مع ابيضاضات الدم و الورم الأرومي العصبي .

و في 30 % من العائلات المصابة بـ LFS، لم يتم كشف طفرات في p53 حيث اتهمت تبدلات مورثية في بروتينات أخرى تتفاعل مع وظيفة p53.

متلازمة سرطان الثدي و المبيض الوراثي و المورثتان BRCA1 و BRCA2

لوحظ سرطان الثدي المبكر عند النساء أقل من 40 عاماً في 10% من الحالات عند المريضات اللواتي يعانين من طفرة في الخط المنتش للمورثة BRCA1 أو BRCA2 .

كما أن حملة المورثة أكثر شيوعاً عند النساء اللواتي لديهن إصابة بسرطان الثدي قبل سن الضهي أو الإصابة بسرطان المبيض في أي عمر عند قريبات الدرجة الأولى أو الثانية ، ويكون احتمال وجود طفرة في هذه المورثات أكبر عند اليهود الأشكنازيين .

إن الخطورة التراكمية لحدوث سرطان الثدي و المبيض بعمر 70عاماً عند إناث تحمل طفرة في BRCA1 هي 78%و 44% على التوالي ، أما عند إناث تحمل طفرة في BRCA2 هي 84% و 27% على التوالي .

أمـا عنـد الـذكور فـيمكن أن يحـدث السـرطان بوجـود أي مـن المـورثتين ،إلا أن معظـم العائلات (75%) التي يشخص لديها إصابة بسرطان الثدي عند الذكور و الإناث تحمل طفرة في BRCA2.

كما لوحظ زيادة خطورة حدوث سرطانات أخرى عديدة عند وجود طفرة في BRCA1 بمقدار 4 أضعاف في حدوث سرطان الكولون و3 أضعاف في حدوث سرطان البروستات . أما BRCA2 ، فهي تترافق بزيادة بمقدار 5 أضعاف في حدوث سرطان البروستات (حتى 7 أضعاف في رجال أقل من 65 عاماً) و زيادة بمقدار 5 أضعاف لسرطان المرارة والطرق الصفراوية و بمقدار 4 أضعاف في سرطانات البنكرياس وبمقدار 3 أضعاف لسرطان المعدة و الميلانوما الخبيثة .

تم تحديد الموقع الدقيق للمورثة المحفزة لسرطان الثدي BRCA1على الصبغي 17q21 أما BRCA2على الصبغي 13q12.3 .

و هذه المورثات ترمز إلى بروتينات نووية كبيرة تتدخل في سيرورات أساسية في جميع الخلايا مثل : إصلاح DNA و إعادة تشكيلها ، السيطرة على نقاط التفتيش في الدورة الخلوية و النسخ المورثي ، وتعد سرطانات الثدي المترافقة مع BRCA1 أسوَأَ إنذاراً ، حيث تبدي معدل انقسامات أعلى وتترافق بسلبية مستقبلات الاستروجين على عكس سرطانات الثدي المترافقة مع BRCA2 التي تحوي معدل انقسامات أقل و تترافق بإيجابية مستقبلات الاستروجين .

داء البوليبات العائلي و المورثة APC (familialadenomatous polypodsis)

يشخص هذا الداء لدى المرضى المصابين بـ FAP مئات أو آلاف البوليبات في الكولون و المستقيم بعمر مبكر عند اليافعين و سيتطور حتماً إلى سرطان إذا تركت دون علاج .

يمكن لهذه المتلازمة أن تشخص بوجود ترافق مع تظاهرات سليمة خارج الجهاز الهضمي تفيد في تمييزها مثل فرط تصنع الظهارة الشبكية الصباغية الخلقي ، الكيسات نظيرة البشرة و الأورام العظمية .

يمكن أن يتعرض مرضى FAP بالإضافة لسرطان الكولون و المستقيم لحدوث إصابات في الجهاز الهضمي العلوي مثل بوليبات المعدة والعفج ، سرطان العفج ، سرطان ما حول المجل، الأورام الكبدية الصفراوية و سرطان البنكرياس ، سرطان الدرق و الورم الأرومي النخاعي .

لوحظ وجود طفرات مورثة APC كابحة للورم في FAP و في 80% من سرطان الكولون و المستقيم الفرادية ، و تعتبر هذه الطفرات من أولى التبدلات المورثية المعروفة في تطور سرطان الكولون و المستقيم مما يؤكد أهميتها في بدء التسرطن و ترتبط خطورة التطور بموقع الطفرة الطارئة على المورثة و تدعى هذه الظاهرة بـ الارتباط بين النمط المورثي و النمط الشكلي genotype-phenotype correlation .

إصلاح عيوب الاقتران و سرطان الكولون و المستقيم العائلي غير البوليبي HNPCC

يشكل سرطان الكولون العائلي غير البوليبي Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) الذي يدعى متلازمة لينش Lynch متلازمة سرطانية تورث بشكل جسدي سائد و تحفز لطيف واسع من الأورام بالإضافة لسرطان الكولون والمستقيم غير البوليبي .

تم تمييز متلازمتين على الأقل :

Lynch I و هي تتضمن التأهب الوراثي لسرطان الكولون و المستقيم في أعمار مبكرة أقل من 44 عاماً و زيادة سرطانات الكولون المواقتة وغير المواقتة .

Lynch II و هي التي تؤدي إلى نمط ظاهري مماثل في الكولون يترافق مع ارتفاع خطورة حدوث التسرطن في بطانة الرحم ،و الحالب والحويضة ، و المعدة و الأمعاء الدقيقة ، و المبيض و البنكرياس .

أما المعيار المعدل لتشخيص سرطان الكولون العائلي غير البوليبي (معيار امستردام II) فهو يتضمن : وجود ثلاثة أقارب أو أكثر يعانون من سرطان مرافق (سرطان الكولون و المستقيم ، سرطان بطانة الرحم ، سرطان الأمعاء الدقيقة ، سرطان الحالب أو الحويضة الكلوية) بحيث

يكون أحدهم من أقارب الدرجة الأولى للاثنين الباقيين ، وجود إصابة في جيلين متعاقبين على الأقل ، وضع التشخيص قبل الـ 50 في حالة واحدة على الأقل ، نفي داء البوليبات العائلي والتأكد تشريحياً مرضياً من وجود الأورام .

داء كودن والمورثة PTEN

لوحظت حالات الحذف المورثي الجسدي أو الطفرات في هذه المورثة الكابحة للأورام PTEN في عدد من حالات الورم الدبقي وسرطان الثدي ،البروستات والكبد والعديد من الأورام البدئية .

وقد تم وضع معايير تشخيصية لداء كودن هي :

المعايير الواسمة : آفات جلدية مخاطية – ورم غمد جذر الشعرة الخارجي – تقران الأطراف– آفات حليمومية – آفات مخاطية

المعايير الكبرى : سرطان الثدي50%-25%– سرطان الدرق وخاصة الجريبي10%-3%– كبر حجم الرأس – داء ليرميت – دوكلوس –كارسينوما بطانة الرحم .

المعايير الصغرى : آفات في الدرق مثل السلعة – تخلف عقلي IQ أقل من 75% – أورام عابية في السبيل الهضمي – الداء الليفي الكيسي بالثدي – أورام شحمية وليفية – تشوهات أو أورام بولية تناسلية .

يشخص داء كودن عند ملاحظة الآفات الجلدية المخاطية في حال وجود ست حطاطات وجهية أو أكثر ثلاثة منها على الأقل من نمط ورم غمد جذر الشعرة الخارجي أو حطاطات جلدية وجهية مع أورام حليمومية في المخاطية الفموية أو أورام حليمية فموية مع تقران الاطراف او تقران راحي اخمصي ، ستة أو أكثر . أوفي حال وجود معيارين كبيرين يتضمنان : كبر حجم الرأس أو داء ليرميت – دوكلوس . أو وجود معيار كبير و ثلاثة معايير صغرى أو وجود أربعة معايير صغرى .

الميلانوما الخبيثة الوراثية و المورثة P16

تشاهد الميلانوما الخبيثة بشكل عائلي عند المرضى بطفرة في الخط المنتش للمورثة p16 في 72% من العائلات المصابة .

وهذه المورثة هي مورثة كابحة للأورام تعمل مع السايكلين D الذي يعد ضرورياً لفسفرة Rb وتطور الدورة الخلوية . وقد أشارت التقارير الحديثة إلى أن طفرات الخط المنتش في p16 تشاهد في 20% من العائلات المعرضة للميلانوما الوراثية ، وتؤدي إلى زيادة احتمالية حدوث الميلانوما 75 ضعفا وكذلك لزيادة احتمالية حدوث سرطان البنكرياس بمقدار 22 ضعفاً.

سرطان المعدة المنتشر وراثياً والمورثة E– كادهرين

ينجم سرطان المعدة المنتشر وراثياً عن طفرة في الخط المنتش في مورثة E– كادهرين، CDH1 حيث تكون نسبة حدوث سرطان المعدة في حملة طفرات CDH1 70-80% . وقد شوهدت هذه الطفرة في السرطانات الفرادية في المبيض ، بطانة الرحم ، الثدي والدرق . في حين تم العثور على الكثير من الطفرات في سرطان المعدة المنتشر والسرطان الفصيصي في الثدي .

تشكل E– كادهرين إحدى جزيئات الالتصاق الخلوية التي تلعب دورا هاما في هندسة ووظيفة الخلايا الظهارية ، وتعتمد الوظيفة الالتصاقية لـ E– كادهرين على تفاعل الجزء الهيولي منه مع الكاتنين بيتا وغاما ويمكن تنظيمها من خلال فسفرة الكاتنين بيتا .

متلازمة الأورام الصماوية المتعددة نمط ٢ وطليعة المورثة الورمية RET

إن الطفرات المؤدية الى اكتشاف الوظيفة في مورثة RET تترافق مع سرطان الدرق اللبي المعزول أو المترافق مع التنشؤات الصماوية من النمط الثاني MEN 2. وهناك نمطان الأول MEN 2A يترافق سرطان الدرق اللبي فيه مع ورم القواتم في 50% من الحالات والورم الغدي في جارات الدرق في 20% في حين أن الثاني MEN 2B يترافق سرطان الدرق اللبي فيه مع أورام عصبية مخاطية وأورام عصبية عقدية وبنية شبيهة بمتلازمة مارفان .

تتعرض المورثة RET إلى طفرات تؤدي إلى النمو غير المسيطر عليه للخلايا C في الغدة الدرقية ويتطور عندها فرط تصنع الخلايا C في حالات السرطان اللبي العائلي إلى آفة ثنائية الجانب متعددة البؤر .وقد تم اكتشاف الطفرة كذلك في 60% من حالات سرطان الدرق اللبي الفرادية .

وأخيراً في ما يخص الأسباب المورثية للسرطان لوحظ أن الأشخاص الذين يحملون طفرات معينة في الخط المنتش يختلفون في نسبة نفوذية السرطان أي هل سيظهر السرطان لديهم أم لا وكذلك في النمط الظاهري للسرطان ويعتقد أن هذا الاختلاف ناجم إما عن التأثيرات البيئية أو عن المعدلات الوراثية للخطورة . وشبيه بذلك إمكانية أن تلعب المعدلات المورثية للخطورة دورا في تحديد فيما إذا كان الشخص سيصاب بالسرطان بعد تعرضه للعوامل المسرطنة المختلفة أو لا.

ثانيا : العوامل المسرطنة الكيماوية

يسهم العديد من العوامل الخارجية في تشكيل الأورام ومن هذه العوامل التعرض لبعض المواد الكيميائية أو الفيزيائية أو الفيروسات .

وتقسم المواد أو العوامل الكيميائية التي تسهم في حدوث التسرطن إلى مجموعات ثلاث:

- المجموعة الأولى وهي السموم المورثية genotoxins وتقوم بإحداث السرطان من خلال الطفرات
- المجموعة الثانية وهي العوامل المسرطنة المساعدة أو المشاركة co-carcinogens وهذه لاتؤدي للتسرطن بذاتها إنما تعزز قدرة السموم المورثية في إحداث السرطان
- المجموعة الثالثة وهي منشطات أو محفزات الورم tumor promoters وهذه تعزز تشكل الورم بعد التعرض للسموم المورثية .

المواد الكيماوية المسرطنة

المادة	نمط الورم
الأفلاتوكسين	سرطان الكبد
الزرنيخ	سرطان الجلد
البنزن	ابيضاض الدم
البريليوم	سرطان الرئة
الكادميوم	سرطان الرئة
السمك المملح	سرطان البلعوم الأنفي
كلورامبوسيل	ابيضاض الدم
مركبات الكروميوم VI	سرطان الرئة
قطران الفحم	سرطان الجلد،سرطان الصفن
سايكلوفوسفامايد	سرطان المثانة، ابيضاض الدم
دي اتيل ستلبسترول DES	سرطان المهبل وعنق الرحم الغدي رائق الخلايا
أوكسيد الإتيلين	ابيضاض الدم واللمفوما
الإعاضة بالاستروجين	سرطان بطانة الرحم ، الثدي
النيكل	سرطان الرئة ، سرطان الأنف
التاموكسيفين	سرطان بطانة الرحم
كلوريد الفينيل	الغرن الوعائي الكبدي ، سرطان الكبد، أورام الدماغ، الرئة، اللمفوما والابيضاضات
رباعي كلور ثنائي بنزوالباراديوكسين	أغران النسج الرخوة
منتجات التبغ دون تدخين	سرطان الفم
تدخين التبغ	سرطان الرئة، الفم، البلعوم الحنجرة، سرطان المري الشائك الخلايا، البنكرياس،الكلية،سرطان عنق الرحم وابيضاض الدم

ثالثا : العوامل المسرطنة الفيزيائية

تتجلى تأثيرات العوامل الفيزيائية السلبية التي تتسبب بحدوث الأورام في التخريش المستمر والالتهاب المزمن والتكاثر الخلوي المتكرر كما يحصل في الجروح غير الشافية المزمنة والحروق وكذلك متلازمة الأمعاء الالتهابية .

تؤدي بعض المواد المستخدمة في الصناعة وغيرها كالأسبستوز والسيلكا إلى تحريض سرطان الرئة خصوصاً عندما تتآزر مع الكربونات الهيدروجينية العطرية عديدة الحلقة الموجودة في دخان السجائر .

يعد الإشعاع من أكثر العوامل الفيزيائية المسرطنة ويصنف إلى الإشعاع المؤين (أشعةx – أشعة غاما – جزيئات ألفا وبيتا) والإشعاع غير المؤين (الأشعة فوق البنفسجية) ويؤدي التعرض للإشعاع إلى التسرطن من خلال تعطيل المورثات الكابحة للأورام وبشكل أقل تفعيل المورثات المسرطنة ،بينما يكون التعرض للإشعاع غير المؤين بالأشعة فوق البنفسجية عاملاً قادراً على إحداث الأذية في الـ DNA ويؤدي إلى حدوث سرطان الجلد .كما يعتقد أن معظم سرطانات الجلد غير الصباغية يمكن أن تكون ناجمة عن التعرض المتكرر لأشعة الشمس الأمر الذي يؤدي إلى حدوث طفرات تسمح للخلايا بالانفلات من السيطرة الطبيعية على الانقسام والتكاثر الخلوي .

رابعا: العوامل المسرطنة الفيروسية

يمكن للفيروسات أن تؤدي إلى تشكل الأورام أو تزيد من احتمالية حدوثها من خلال آليات عدة كالتحول المباشر أو التعبير عن المورثات المسرطنة التي تتدخل بنقاط التفتيش في الدورة الخلوية أو إصلاح الدنا والتعبير عن السيتوكينات أو عوامل النمو الأخرى وتعديل الجهاز المناعي وكذلك من خلال سيرورات متعددة المراحل ويمكن أن تحتوي الفيروسات المسرطنة على الدنا أو الرنا .

يقدر أن 15% من الأورام البشرية التي تحدث حول العالم تنجم عن الفيروسات ، على الرغم من أن الأشخاص ناقصي المناعة هم الأكثر عرضة إلا أن السرطان يتطور عادة بعد عدة سنوات من الخمج الفيروسي حيث يقدر أن خطورة الإصابة بسرطان الخلية الكبدية عند المرضى المصابين بالتهاب الكبد C تبلغ 1-3% بعد مرور ثلاثين عاماً علماً أن هناك عوامل بيئية مؤازرة مع الفيروسات منها تناول كميات كبيرة من الكحول والداء السكري ووجود خمج مرافق .

ومن أمثلة الفيروسات التي تؤدي للتسرطن :

فيروس ابيشتاين بار الذي يؤدي للمفوما بوركيت وداء هودجكين ، و لمفوما الخلايا التائية في الجيوب الأنفية وسرطان البلعوم الأنفي .

فيروس التهاب الكبد B و فيروس التهاب الكبد C اللذان يسببان سرطان الخلية الكبدية .أما أن فيروس العوز المناعي المكتسب –١ فإنه يؤدي إلى ساركوما كابوزي ولمفوما لاهودجكين ،في حين يسبب الفيروس الحليمومي البشري نمط ١٦و١٨ سرطان عنق الرحم وسرطان الشرج وكذلك الفيروسات البشرية المصنعة للمفاويات التائية فهي تؤدي إلى حدوث ابيضاض الدم أو اللمفوما التائية عند البالغين

الفصل الرابع

تشخيص السرطان

إن من أولى الواجبات التي ينبغي على الطبيب المعالج الذي يتعامل مع ورم ما هي معرفة ما إذا كان هذا الورم سليما أوخبيثا. والقول الفصل في ذلك يبقى للدراسة التشريحية المرضية وذلك بإجراء خزعة من عينة كافية من النسيج المشتبه به للحصول على قراءة ذات مصداقية .

الخزعة الاستئصالية Excisional Biopsy يأخذ الجراح هنا كامل الآفة المشبوهة و يأخذ أيضاً في كثير من الأحيان مع جزءاً صغيراً من الأنسجة الطبيعية المجاورة للأمان ويجرى هذا النوع من الخزعات للآفات الصغيرة .

الخزعة الشقية Incisional Biopsy يجرى هذا النوع من الخزعات للآفات الكبيرة التي يشك بخباثتها والتي يتطلب استئصالها أحيانا بتراً لكامل العضو الحامل لها وهنا يأخذ الجراح قطعة إسفينية من الورم مع قسم من النسيج الطبيعي المجاور ، تجرى هذه الخزعات في آفات الحنجرة والقصبات والرغامى والمستقيم وباقي الأنبوب الهضمي وغيرها ويجب الانتباه أثناء أخذ الخزعة أن تكون من صلب الورم وليس من سطحه المتنخر في كثير من الأحوال .

الخزعة بالإبرة الرفيعة FNA وتتم بسحب عينة خلوية من الورم بوساطة إبرة رفيعة والحصول على قراءة خلوية للعينة المأخوذة وتجرى كثير هذه الخزعات في آفات الدرق والثدي.

الدراسة الخلوية Pap Smear Cytology وتجرى على سوائل البدن مثل البول وغسيل القصبات والجنب والحبن وكذلك على عنق الرحم ، و تدل إيجابية هذا الفحص على أمور هامة لكن سلبيته لاتعني شيئاً .

و قد يضطر الجراح لأخذ خزعات كثيرة من خلال فتح البطن أو الجمجمة أو الصدر لإثبات أو نفي الخباثة .

ويبقى للسريريات من الاستجواب والفحص السريري والخبرة الطويلة في مقاربة الأورام دور مهم في وضع التشخيص وخطة المقاربة العلاجية الصحيحة . فمن خلال الاستجواب يمكن تمييز الفئات من المرضى الذين لديهم نسبة خطورة الإصابة بالسرطان .ومن خلال الفحص السريري يمكن أن نتوجه للآفات السليمة عندما تكون الآفة طرية لا تتغير في الحجم مع مرور الزمن وتكون الآفات الالتهابية السليمة مثل الخراجات مؤلمة عادة وتترافق مع أعراض و علامات جهازية مثل الحرارة و ارتفاع الكريات البيض بينما تكون الآفات الخبيثة عادة غير مؤلمة وقاسية و متغيرة في الحجم مع علامات ارتشاح ورمي للأنسجة المجاورة مثل الانكماش الجلدي فوق سرطان الثدي.

العلامات المنذرة لوجود السرطان

CAUTION

- **C**hange in bowel or bladder habits
- **A** sore that doesn't heal
- **U**nusual bleeding or discharge
- **T**hickening or lump in breast or else where
- **I**ndigestion or difficulty swallowing
- **O**bvious change in a wart or mole
- **N**agging cough or hoarseness

تستعمل هذه العلامات السبع في التوعية الشعبية لينتبه المريض لها ويراجع طبيبه لنفي أو إثبات الورم في المراحل المبكرة وهذه العلامات مجموعة في كلمة **CAUTION**

١. تغير في نظام البول أو الغائط
٢. تقرح لا يشفى على المعالجة خلال ثلاثة أسابيع
٣. نزف أو سيلان غير طبيعي من أي فوهة من فوهات البدن
٤. سماكة أو كتلة في الثدي أو أي مكان آخر
٥. عسر هضم أو صعوبة في البلع
٦. تغير واضح في خال أو شامة
٧. سعال مزعج أو بحة صوت .

وهناك مظاهر سريرية توحي باحتمال وجود خباثة يجب تقصيها والبحث فيها بشكل جدي من أجل وضع التشخيص بشكل مبكر .

Box 12.1 Clinical features suggestive of malignant disease

Palpable swelling
This is most often painless. It is usually irregular and firm (unless bony in origin). It may be invading local structures and therefore fixed.

Anaemia
Loss of blood occurs readily from disorganised capillaries and other vessels in the tumour. Continued bleeding from a surface lesion should be viewed with suspicion. Internal bleeding (e.g. into the gut) is most often chronic and concealed; the result is iron deficiency anaemia of unknown origin.

Consequences of local invasion
Hollow tube obstruction is a sinister development in the natural history of a tumour. Examples of manifestations are dysphagia (oesophageal), abdominal colic (small and large bowel), jaundice (bile duct), hydronephrosis (renal tract) and bilateral leg oedema (inferior vena cava). Perforation of a hollow tube can follow invasion, with development of an acute emergency (e.g. perforation of a gastric carcinoma). Local invasion may also lead to destruction of tissue (e.g. nerves and bone) with pain.

Metastatic spread
This is common. Presentation is with a history of progressive general tiredness, weight loss and anorexia. Examination may reveal the signs of metastatic deposits: irregular hepatomegaly, lymphadenopathy, ascites, pleural effusion, pathological fracture, focal headache and epileptic fits (cerebral deposits).

Biochemical effects
This relates to the production of substances associated with clinical effects:

- *parathyroid hormone analogue* (PTH-rp) causes malignancy-related hypercalcaemia; it is not uncommon in breast and neoplasms but may be seen in any tumour causing significant bone destruction
- *antidiuretic hormone* in bronchogenic carcinoma
- *adrenocorticotrophic hormone* in pituitary tumours, leading to increased corticosteroid output
- *5-hydroxytryptamine* in carcinoid tumours
- *adrenaline* in phaeochromocytoma.

Asymptomatic detection
During routine assessment of other conditions (e.g. preoperative check before herniorrhaphy), never overlook the possibility of malignant disease.
Do not forget: *if you do not look you cannot find.*

الواسمات الورمية

أولاً: الواسمات النسيجية الإنذارية والتنبؤية

وهي مواد يمكن تحريها ومعايرتها بنسب أكبر من الطبيعي في مفرزات الجسم أو في الأنسجة للمرضى بأنماط معينة من السرطانات وهذه المواد تنتج إما من الخلايا الورمية أو من العضوية كاستجابة للإصابة بالورم .

تم التركيز مؤخراً على تحديد الواسمات الورمية النسيجية التي يمكن أن تستخدم للإنذار أو للتنبؤ بمسيرة الورم واستجابته للمقاربات العلاجية ومن هنا تم التمييز بين ما يسمى الواسمات الإنذارية prognostic و الواسمات التنبؤية predictive حيث إن الأولى تشير إلى وصف الواسمات التي تتنبأ بفترة البقيا الخالية من الإصابة بالورم والبقيا النوعية وكذلك الإجمالية أما الأخرى فتشير إلى التنبؤ بالاستجابة للتداخلات العلاجية .و يمكن تصنيف المرضى وفق الظروف الأخرى المرافقة كعمر المريض و التظاهرات السريرية إلى مرضى مرتفعي الخطورة أو منخفضي الخطورة ومن منهم سيستفيد على العلاج المتمم مثل ذلك في واسمات سرطان الثدي كما سنلاحظ ذلك لاحقا.

الواسم الورمي	الورم	الحساسية	النوعية
PSA	البروستات	57-93%	55-68%
CEA	الكولون والمستقيم	40-47%	90%
	الثدي	45%	81%
	الآفات الناكسة	84%	100%
AFP	الخلية الكبدية	98%	65%
CA19-9	البنكرياس	78-90%	95%
CA27-29	الثدي	62%	83%
CA15-3	الثدي	57%	87%

ثانيا : الواسمات المصلية

تستخدم معايرة أنواع معينة من الواسمات للتشخيص المبكر لسرطانات عدة أو لمتابعة استجابة الورم للعلاج وكذلك لمراقبة النكس .والمشكلة الكبرى فيها أنها ليست ذات نوعية وحساسية عاليتين كما أن العديد من الواسمات قد لايكون مرتفعاً عند كل المصابين بالسرطان خصوصاً في المراحل المبكرة .

وعند استخدام معايرتها في مراقبة النكس من المهم أن نعرف الأرقام الأولى للمعايرة ويفضل متابعتها بنفس المخبر و بطريقة التحليل المخبري ذاتها . ومن الأمور المهمة التي يجب أن نعرفها أن الواسمات قد ترتفع في أمراض وحالات أخرى غير السرطان بالاضافة الى عدة أنواع من السرطانات .

ألفا فيتو بروتين AFP

وهو واسم ورمي من فئة البروتينات السكرية ينتج عادة من قبل الجنين في الحالات الطبيعية ليتناقص تدريجيا بعد الولادة بقليل إلى حدود ١٠نانوغرام /مل . يرتفع في سرطانات الكبد البدئية وأورام الخلايا المنتشة في المبيض أو الخصية ونادرا في المعدة .

ويمكن أن تشاهد مستويات عالية منه في آفات الكبد (تشمع ، نخر، التهاب حاد، مزمن فعال)، متلازمة الرنح مع توسع الشعريات وفي حالات الحمل ويفيد في مراقبة مرضى التهاب الكبد B والتشمع أو التهاب الكبد المزمن بشكل سنوي أو كل ستة أشهر مع الايكوغرافي .

المستضد النوعي للبروستات PSA

يتألف هذا الواسم المصلي من مركب بروتياز السيرين الخاضع للتنظيم بالأندروجين وهو من أفضل الواسمات المصلية النوعية ويتم إنتاجه من ظهارة الموثة ويشاهد بتراكيز منخفضة لدى جميع الذكور البالغين ويرتفع في حالات التهابات البروستات وضخاماتها الحميدة وكذلك في سرطان البروستات وتفيد معايرته في مراقبة فعالية العلاج ومراقبة النكس .وجرت العادة أن تجرى

معايرته بشكل مبكر عند الذكور بعد سن الخمسين وأخذ خزعة بروستاتية تنظيريا عندما تكون مستوياته أكبر من ٤ نانوغرام /مل .

المستضد السرطاني الجنيني CEA

وهو بروتين سكري موجود في الظهارة الجنينية للأديم الباطن يشاهد بمستويات عالية لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم البدئي والثدي والرئة والمبيضين والبروستات وكذلك الكبد والبنكرياس ،و يشاهد ارتفاعه أيضاً في حالات سليمة مثل التهاب الرتوج والقرحات الهضمية والتهاب القصبات وكذلك خراجات الكبد ومرضى التشمع الكحولي وبخاصة لدى المدخنين والمسنين .

ولعل الفائدة الكبرى في معايرته في متابعة سرطانات الكولون والمستقيم قبل العمل الجراحي و بعده و لاينصح باستخدامه كاختبار للتقصي و تدل المستويات العالية له (أكبر من5 نانوغرام /مل) قبل الجراحة على سوء الإنذار و كذلك على ارتفاع في نسبة النكس نحو أربعة أضعاف و يمكن لمعايرته المتكررة أن تساعد في تحري الداء الناكس بحساسية تبلغ 80% و نوعية تبلغ 70% و يعد من أكثر الإجراءات فعاليةً من حيث التكلفة إذ يمكن اكتشاف أكثر من 60% من النقائل البعيدة لأول مرة بمعايرته و لذلك من المهم إجراؤه بعد العمل الجراحي كل شهرين إلى ثلاثة أشهر عند مرضى سرطان الكولون في المرحلتين الثانية و الثالثة .

و في الوقت الحالي يوصى باستخدامه أيضاً لدى مرضى سرطان الثدي خصوصاً المتقدم منه و الناكس حيث يرتفع من 10% في المرحلة الأولى ليصل إلى 64% في المرحلة الرابعة مع اكتساب فترة زمنية قدرها 4.9 شهر

المستضد السرطاني 15-3 CA 15-3

وهو شكل معدل من بروتين سكري غشائي كبير الحجم يرمز بالمورثة MUCI و تطرحه الخلايا الورمية في الدوران العام .

و يفيد في متابعة النساء المصابات بسرطان الثدي المتقدم (9% في المرحلة الأولى و 19% في المرحلة الثانية). كما يمكن أن يشاهد ارتفاعه في التهاب الكبد المزمن ، و التدرن ، و

الساركوئيد ، و داء البطانة الرحمية الهاجرة ، و الداء الحوضي الالتهابي ،و الذئبة الحمامية الجهازية ،و الحمل و الإرضاع و كذلك في سرطانات أخرى كالرئة و المبيض و بطانة الرحم و الأنبوب الهضمي. كون حساسيته أعلى في الحالات النوعية كما في التحري من أجل السرطان الناكس في الثدي حيث يسبق الظهور سريريا في 54% من المرضى مع اكتساب فترة زمنية 4.2 شهر

المستضد السرطاني 27-29 CA 27-29

يرتفع في سرطان الثدي ،و الكولون، و المعدة، و الرئة ، و المبيض ، و الكبد البنكرياس والكلية والحالب وكذلك في بعض الحالات السليمة مثل داء البطانة الرحمية الهاجرة ، و آفات الثدي، و أمراض الكلية والكبد وفي الثلث الأول من الحمل .

الجزء خارج الخلوي من HER2/neu في الدوران

وهي مورثة مسرطنة درست سابقا يمكن قياس الجزء خارج الخلوي منها extracellular domain (ECD) في الدوران والاستفادة منها كواسم تنبؤي وإنذاري بالإضافة إلى دورها المعروف في بيولوجيا السرطان . تشاهد مستويات عالية من هذا الجزء خارج الخلوي (ECD) في 40% من المرضى بسرطان الثدي مع نقائل بعيدة وتدل على سوء الإنذار عموما وتدل كذلك على فرط التعبير عن المورثة HER2/neu في الورم

الخلايا السرطانية في الدوران

يمكن للخلايا السرطانية الجائلة في الدم وهي في طور الانتقال للبعد أن تكون من الأدوات الفعالة في معرفة المرضى بنسبة نكس عالية و ذلك من ناحية نظرية و لكن تحديدها كواسم انذاري ما زال قيد البحث كما أن حساسية هذا الاستقصاء العالية وإمكانية التلوث الذي يؤدي لنتائج كاذبة يجعلان من هذا الفحص صعبا للغاية أضف إلى ذلك أن استخدام النتائج سريريا سيكون محدوداً .

الفصل الخامس

التصنيف المرحلي للسرطان

يجب العمل على تصنيف مرحلة الورم لكل مريض عند وضع التشخيص للسرطان وذلك قبل القيام بأي نوع من أنواع المعالجة .وبهذه الطريقة يمكننا تجنب إجراء عمل جراحي غير مبرر لأورام حدث فيها الانتقال للبعد ولايرجى شفاؤها بشكل تام كما أنه نستطيع اختيار المعالجة المناسبة الصحيحة والوسيلة الأفضل من مشاركات علاجية ويستطيع الجراح أن يحدد مدى جدوى جذرية العمل الجراحي .

وتبقى الطريقة المتفق عليها عالميا في التصنيف طريقة TNM حسب توصيات الاتحاد الدولي لمكافحة السرطان UICC والجمعية الأمريكية المشتركة لتصنيف السرطان AJCCS والتي تعتمد على الثلاثي TNM حجم الورم وحالة العقد اللمفاوية والنقائل البعيدة ولاينطبق هذا التصنيف إلا على الحالات التي تم تأكيد الخباثة فيها تشريحياً مرضياً وسنأخذ على سبيل المثال تصنيف الميلانوما

الورم البدئي T

Tx لايمكن تقييم الورم البدئي (خزعة رقيقة غير كافية أو تراجع الآفة)

T0 لا دلائل على ورم بدئي

Tis ميلانوما موضعة

T1 السماكة أقل أو تساوي ١ملم مع أو بدون تقرح

T1a السماكة أقل أو تساوي ١و المستوى II أو III دون تقرح

T1b السماكة أقل أو تساوي ١ملم والمستوى IV أو مع تقرح

T2 السماكة ١،٠١-٢ ملم مع أو بدون تقرح

T2a السماكة ١،٠١-٢ ملم بدون تقرح

T2b السماكة ١،٠١-٢ ملم مع تقرح

T3 السماكة ٢،٠١- ٤ مع أو بدون تقرح

T3a السماكة ٢،٠١- ٤ بدون تقرح

T3b السماكة ٢،٠١- ٤ مع تقرح

T4 السماكة أكبر من ٤ملم مع أو بدون تقرح

T4a السماكة أكبر من ٤ملم بدون تقرح

T4b السماكة أكبر من ٤ملم مع تقرح

العقد اللمفاوية الناحية N

Nx لا يمكن تقييم العقد اللمفاوية الناحية

No لايوجد عقد مصابة

N1 نقائل إلى عقدة وحيدة

N1a العقدة مصابة مجهريا (نقائل خفية)

N1b العقدة مصابة عيانيا (نقائل ظاهرة)

N2 إصابة ٢-٣ عقد أو نقائل داخل الأوعية اللمفاوية دون عقد مصابة

N2a نقائل خفية مجهرية

N2b نقائل ظاهرة عيانية

N2c نقائل تابعة دون نقائل عقدية

N3 إصابة ٤عقد أو أكثر أو التصاق أو آفة تابعة مع عقدة ناحية أو أكثر

النقائل البعيدة M

Mx لا يمكن تقييم النقائل البعيدة

Mo لا توجد نقائل

M1 توجد نقائل

M1a نقائل إلى الجلد ،تحت الجلد أو العقد اللمفاوية البعيدة

M1b نقائل رئوية

M1c نقائل إلى الأحشاء الأخرى أو أي مكان مع ارتفاع LDH

ومن ناحية التصنيف السريري إجمالاً تصنف الأورام حسب التالي :

- **مرحلة أولى (Stage I) T1N0M0** آفة موضعة .الشفاء ٧٠-٩٠%
- **مرحلة ثانية(StageII) T2N1M0** انتشار موضعي الشفاء٥٠%
- **مرحلة ثالثة (StageIII) T3N2M0** آفة كبيرة مرتشحة ومثبتة بالجوار أو متحركة مع انتقالات عقدية مهمة . الشفاء ٢٠%
- **مرحلة رابعة (StageIV) T4N3M0** انتقال للبعد بغض النظر عن حجم للورم أو حالة العقد . الشفاء ٥% .

وبذلك نلاحظ أن التصنيف المرحلي يمكن أن يستخدم لتحليل مجموعات المرضى ودراستها إحصائيا كما يساعد في اختيار المعالجة وتقييمها وتقدير الإنذار وتبادل المعطيات بين مراكز العلاج وكذلك إجراء الدراسات المستمرة حول معالجة السرطانات البشرية .

الفصل السادس

الإنذار

هناك عوامل عدة تؤثر في الإنذار منها ما يتعلق بنوع الورم أو بالمريض أو بالطبيب المعالج

العوامل المتعلقة بنوع بالورم :

- **خصائص خلوية** : حيث يكون الورم أسوأ في الأورام غير المميزة
- **صفة الاقتحام والانتشار** : يسوء الإنذار في حال الارتشاح للجوار أو عن طريق اللمف أو الدم
- **حجم الورم ومكانه** : الورم الصغير عموما يحمل إنذاراً أجود من الورم الكبير كما أن السرطان الواقع في رأس البنكرياس أو أسفل القناة الجامعة أسوأ إنذاراً من كثير من السرطانات في أمكنة أخرى .

العوامل الخاصة بالمريض :

تكلمنا سابقا عن أهمية الحالة المناعية للمريض المصاب بالسرطان والدور الكبير للجهاز المناعي بعنصريه الدموي (الأضداد) والخلوي (التائيات) في مكافحة الأورام كما يتحمل المريض ذو الحالة النفسية والجسدية الجيدة المعالجات المختلفة للسرطان بشكل أفضل

العوامل الخاصة بالمعالج :

- **المعالجة** : من المعروف أنه نسبة الشفاء ترتفع بالمعالجة المناسبة والصحيحة و تتناقص إذا ترك الورم دون علاج كما أن المعالجة الناقصة من قبل أطباء غير أكفاء وليس لديهم الخبرة الكافية يكون السبب في كثير من الأحيان في فشل المعالجة .

- **المتابعة** : تعد متابعة المرضى المصابين بالسرطان من الأمور الأساسية في مكافحة هذا الداء حيث إن الكثير من المرضى الذين ينكس عندهم الورم بعد العلاج الأولي يمكن إنقاذهم إذا قدم لهم العلاج في الوقت المناسب وخاصة العلاج الجراحي كما أن نسبة لابأس بها منهم قد يشكلون أوراماً أخرى في سياق المتابعة لديهم ومن أمثلة ذلك نلاحظ احتمالية تشكيل أورام بدئية أخرى لدى مرضى سرطان الثدي مثل الثدي الآخر والرحم والكولون وكذلك مرضى سرطان الحنجرة قد يتطور لديهم سرطان رئة أو سرطان مثانة بينما يلاحظ توارد سرطان المري عند مرضى سرطان البلعوم.

Box 12.3 Scales for measurement of patient well-being

Karnovsky Performance Status scale
This scale provides a score, e.g.:
100 – Well, no complaints
50 – Requires considerable assistance and medical care
10 – Moribund

European Cooperative Oncology Group scale
ECOG 0 – asymptomatic
ECOG 1 – minor limitation
ECOG 2 – moderate limitation
ECOG 3 – severe limitation
ECOG 4 – moribund

Quality of life score
This is obtained from a multiple-field questionnaire

الفصل السابع

جراحة الأورام

أسس جراحة الأورام

- الاستئصال الجذري مع هامش أمان من الأنسجة الطبيعية حول الورم
- العملية الأولى لها الحظ االوفير في القضاء على السرطان
- تجريف المنطقة البلغمية القريبة من السرطان البدئي في حالات الأورام التي تنتقل إلى العقد البلغمية المنطقية كما في معظم السرطانات البشروية و الغدية و في بعض الأورام العفلية .
- استئصال عدة أعضاء مجاورة إذا اقتضى الأمر كما في حالات سرطان قاعدي الخلايا و عنق الرحم والورم العفلي الغضروفي التي نادراً ما تنتقل إلى البعد ولو كانت متقدمة
- يمكن استئصال الورم الانتقالي من الرئة أو الكبد مثلاً في حالات السرطانات بطيئة النمو ذات الدارات الحياتية الطويلة

تشكل الجراحة من بين المعالجة متعددة النظم الجزء الأكثر فعالية في علاج الأورام الصلبة وعلى الجراح الذي يشارك في تدبير مرضى السرطان أن يكون على دراية تامة بكيفية وخصوصية العمل الجراحي اللازم وكذلك بالخيارات التصنيعية الممكنة وببدائل الجراحة ومتمماتها من علاج كيماوي وشعاعي وغيرها .

الأصل في الجراحة الخاصة بالأورام الاستئصال التام وتهدف إلى المعالجة الشافية والحصول على نتيجة سلبية الحواف .ومن الواجب إجراء الفحوص الشعاعية المناسبة من أجل تحديد درجة الامتداد الموضعي الناحي للورم فمثلا نجري تصويراً محوسباً متعدد الشرائح لمريض لديه سرطان رأس بنكرياس لتحديد قابلية الاستئصال اعتماداً على غياب الإصابة خارج البنكرياس أولاً

وغياب ارتشاح الورم بالشريان المساريقي العلوي والجذع الزلاقي ثانياً ونفوذية مصب الوريد المساريقي العلوي على وريد الباب ثالثاً.

كانت الجراحة الحل الجذري في الماضي لأنهم كانوا يعتقدون أنها تؤدي إلى نتائج أفضل إنما تبين في السنوات الأخيرة أن هذا المبدأ ليس صحيحا دائماً وتم التوجه إلى مبدأ التداخلات المحافظة أكثر فأكثر ومثالها جراحة سرطان الثدي .ويبقى الهدف المنشود في جراحة السرطان الحصول على سلبية حواف القطع الجراحي عيانياً ومجهرياً وإلا فإن إيجابية حواف الاستئصال تشكل عاملاً انذارياً سيئاً بالنسبة للبقيا ونكس الورم ويمكن أن نحصل على الإجابة على سؤال السلبية للحواف من خلال الفحص النسيجي أثناء العمل الجراحي بدراسة حواف القطع الجراحية .

من المعروف في الكثير من السرطانات حدوث الانتقالات الورمية عن طريق اللمف ولذلك تعد العقد اللمفاوية الناحية محطة انتقال يجب تقصيها عند مقاربة مريض السرطان عموماً واللجوء إلى عملية تجريف لهذه العقد البلغمية ودراستها تشريحياً مرضياً .ومن المقبول عادة أن تجريف العقد اللمفاوية الناحية يقلل من نسبة النكس الموضعي في معظم السرطانات كما تعتبر إصابة العقد اللمفاوية أحد أهم العوامل الإنذارية في سير المرض بشكل عام .

من التطورات الحديثة في التدبير الجراحي للجملة اللمفاوية تبني طريقة رسم العقد اللمفاوية إن لخزعة العقدة الحارسة أهمية كبرى ومعيارية في كل من الميلانوما وسرطان الثدي والمعدة والكولون وكذلك سرطانات الرأس والعنق ،والعقدة الحارسة هي أول عقدة تتلقى النزح اللمفاوي في منطقة الورم فهي المحطة الأولى للنقائل في حال وجودها وتعد الدليل الموضوعي للجراح حيث يوجه حجم التجريف بعد معرفة إصابة أو عدم إصابة هذه العقدة ويستخدم في رسم الجهاز اللمفاوي باستخدام مادة صباغية وهي الإيزوسيلفانن الأزرق ، محلول الكبريت الغرواني أو الألبومين الموسوم بالتكنيتيوم كما أن المشاركة بين الصباغ الأزرق والتكنيتيوم يؤدي إلى تحسن القدرة على تحري العقد اللمفية الحارسة .

يتم اللجوء إلى استئصال المجاورات المصابة وفي العلاج الجراحي للأورام خارج مسكنها التشريحي وأحيانا تستأصل بعض الأماكن البعيدة المصابة بالورم بآلية الانتقال البعيد ويعتمد ذلك

على نوع السرطان ومعدل نموه والمعالجات المأخوذة سابقا والمتاحة والاستجابة لها وكذلك عمر المريض وحالته الصحية العامة واستعداده النفسي وتجاوبه .ومن الأمثلة على استئصال النقائل البعيدة استئصال نقيلة أو اثنتين من الكبد مثلا لسرطان كلية أو سرطان في الكولون وتهدف الجراحة الشافية للنقائل البعيدة إلى استئصال النقائل مع حواف سلبية وعندما يصعب ذلك يتم اللجوء إلى تخريب الورم بالمعالجة القرية أو الأمواج الراديوية .

و المبدأ العام المعمول به هو أنه يجب عدم اللجوء إلى محاولة إجراء الاستئصال الشافي إلا إذا كان تم الوصول للآفة إجراء التداخل المطلوب دون مخاطرة كبيرة .

الفصل الثامن

تقصي السرطان

إن الهدف الأسمى في مقاربة الأورام بشكل عام هو تطبيق المعالجات الجراحية الأقل جذرية مع نسبة إمراضية منخفضة وتحسين معدلات الشفاء الجراحي والبقيا الإجمالية ويكون ذلك من خلال العمل جدياً على الكشف المبكر عن السرطان بالإجراءات غير الراضة أو غير الغازية ومن هنا ازداد الاهتمام بمفهوم المسح وخاصة للسرطانات الشائعة في فترة عمرية محددة مثلا ولكن مع الأخذ بعين الاعتبار النتائج الإيجابية الكاذبة ومالها من تأثير سلبي على المريض ونفسيته وذويه والحاجة المتزايدة غير المبررة للخزعات وزيادة الأعباء المادية على نظام الرعاية الصحية .

من هنا نلاحظ أن تقصي السرطان يجب أن يوجه للمرضى عاليي الخطورة ومثال ذلك وجود قصة بوليبات غدية ، سوابق سرطان كولون ، أورام كولونية غدية عند أقارب الدرجة الأولى قبل الستين من العمر أو سوابق شخصية للداء المعوي الالتهابي المزمن أو قصة عائلية لوجود FAP أو HNPCC .

Table 12.6 Screening programmes

Method	Tumour
Mammography (high risk, 50–65 years)	Breast
Faecal occult blood (FOB) testing	Colorectal
Colonoscopy (genetic high-risk groups)	Colorectal
Oesophagogastroscopy (dysplasia – high-risk groups)	Oesophagus, stomach
Serum prostate-specific antigen	Prostate

توصيات الجمعية الأمريكية في تقصي السرطان للمرضى متوسطي الخطورة

الثدي : يوصى بإجراء الفحص الذاتي للثدي للنساء فوق سن العشرين شهرياً والفحص السريري كل ثلاث سنوات وتجرى صورة ماموغرافي اعتباراً من سن الأربعين كل سنة أو سنتين

الكولون والمستقيم : يوصى بإجراء تحري الدم الخفي بالبراز سنوياً اعتباراً بدءاً التباين كل خمس سنوات بدءاً من سن الخمسين أو تنظير الكولونات التام كل عشر سنوات .

البروستات : المس الشرجي ومعايرة PSA سنوياً بدءاً من سن الخمسين

عنق الرحم : لطاخة بابانيكولا بعد الزواج مباشرة (دون الـ21) التقليدية ثم كل سنتين باللطاخة المعتمدة على الدسم ويوقف الاختبار عند وجود ثلاثة اختبارات سلبية أو عند النساء اللواتي خضعن لاستئصال الرحم .

الفحص العام للسرطان :يجرى للنساء والرجال بدءاً من سن العشرين ويتضمن فحص الدرق، الخصيتين أو المبيضين، الجهاز اللمفاوي، جوف الفم، والجلد عامةً وخلال هذا الفحص الدوري يقدم النصح حول مكافحة التدخين والكحول، الحمية والتغذية، الممارسات الجنسية، التعرض للشمس، والعوامل البيئية والمهنية.

الفصل التاسع

تقييم خطورة السرطان

إن تقييم خطورة السرطان في مقاربته المبدئية يمثل أهمية كبرى ويتم ذلك بالقصة السريرية المفصلة المأخوذة بعناية فائقة والتي تتضمن قصة التعرض للمسرطنات وكذلك وجود الإصابات العائلية واحتمالية وجود مورثات محفزة للإصابة بسرطان الثدي مثلاً للبحث عن الحالات العائلية لسرطان الثدي ، المبيض ، الدرق ، الأغران ، قشر الكظر ، الدماغ، بطانة الرحم ، الجلد والأغشية المخاطية ، ابيضاض الدم أو اللمفومات وفيما إذا كانت المريضة من مجموعة سكانية لديها خطورة لأنواع معينة من السرطان كما هو الحال عند اليهود الأشكنازيين وفي مثل تلك الحالات التي يبرز فيها العامل الوراثي واضحاً يمكن للمرضى أن يستفيدوا من الاستشارة المورثية وربما من الاختبارات المورثية أيضاً.

أما المرضى الذين لايبدون عنصراً وراثياً مهماً بالنسبة للخطورة يمكن أن يقيموا على أسس أخرى كالعمر ،العرق ، الجنس ،القصة الشخصية والتعرض للعوامل المسببة والمحفزة .

الفصل العاشر

المعالجة الكيماوية

تشكل المعالجة الكيماوية إحدى وسائل العلاج المستخدمة في مكافحة الأورام وقد تكون هذه المعالجة إما معالجة وحيدة لبعض الأورام أو معالجة متممة أو رادفة لمعالجات أخرى(بعد الجراحة مثلاً).

تستخدم المعالجة الكيماوية غالباً في حال وجود انتقالات ورمية بعيدة وتهدف في هذه الحالات إلى تقليص الإصابة الورمية مما يؤدي إلى تحسين وإطالة فترة البقيا وقد بات معروفا أنه من النادر الوصول إلى الشفاء التام باستخدامها خاصة في النقائل البعيدة في معظم الأورام الصلدة .ويمكن البدء باستخدام المعالجة الكيماوية الرادفة في المرضى الذين يتوقع لديهم النكس الورمي بعد الجراحة كما يمكن البدء فيها قبل العلاج الجراحي وهو ما يسمى المعالجة الكيماوية المتممة أو الرادفة الحديثة neoadjuvant chemotherapy وفي هذه الحالات تمتلك المعالجة الكيماوية ميزات متعددة :

- تراجع حجم الورم البدئي مما يسهل الاستئصال الجراحي للأورام التي لم تكن قابلة للاستئصال قبل المعالجة أو أن يسمح بالاستئصال المحافظ للورم القابل للاستئصال منذ البداية
- معالجة النقائل البعيدة بشكل مبكر دون الانتظار حتى الشفاء من الجراحة
- إمكانية تقييم استجابة الورم سريرياً بعد عدة أشواط من العلاج الكيماوي وكذلك التقييم المبدئي تشريحياً مرضياً بعد الجراحة

ويعد اختيار المرضى في هذا النوع من المعالجة أمراً أساسياً حيث إن هناك أنواعاً من الأورام البدئية قد تتطور خلال فترة المعالجة الكيماوية كما يحصل في الكثير من الأغران وهذا يعد من مساوئ المعالجة الكيماوية المتممة الحديثة وبالمقابل لم يلاحظ زيادة في نسبة تنخر وإنتان

الجروح بعد العلاج الجراحي لكن من الممكن أن تؤدي إلى صعوبات وتحديات خاصة مثل تحديد مكان الورم ، و دراسة حواف القطع ، و رسم الجملة اللمفاوية والتصنيف المرحلي للورم .

من الممكن مراقبة استجابة المرضى للمعالجة الكيماوية بالفحص السريري والاستقصاءات المتممة و تصنف عادة إلى استجابة كاملة ، جزئية ، صغرى ، ورم مستقر أو متطور .

تكون الاستجابة كاملة بغياب جميع علامات الورم وأي دلائل على النكس لأربعة أسابيع أما الاستجابة الجزئية فتعرف بزوال نصف المرض أو أكثر خلال فترة ٤ أسابيع على الأقل مع عدم ظهور آفة جديدة أو تطور الآفة القديمة يعد المرض مستقراً عندما لا تحدث الاستجابة الكاملة أو الجزئية أما عبارة تطور أو تقدم الورم فتشير إلى زيادة بمقدار ٢٥% أو أكثر أو نشوء آفات جديدة .

الأدوية المضادة للسرطان

تقوم الأدوية الكيماوية المضادة للسرطان بتدمير نسبة معينة من الخلايا في النصف الأول من الحرائك الدوائية first-order kenitics حيث يتم القضاء على نسبة مئوية ثابتة من الخلايا وليس عددا ثابتا منها فبمعالجة المريض الذي لديه ورم ١ كغ بجرعة واحدة يتراجع إلى ورم ١ غ أي قتل ٩٩,٩% من الخلايا وكذلك يتراجع الورم بإعادة المعالجة من ١ غ إلى ١ملغ عوضاً أن تختفي الخلايا نهائياً.

تصنف الأدوية الكيماوية المضادة للسرطان حسب طور الدورة الخلوية التي تؤثر فيها حيث تتميز الأدوية غير النوعية في طور الدورة الخلوية كالمواد المؤلكلة بوجود علاقة طردية بين الجرعة المعطاة والاستجابة فكلما ازدادت جرعة الدواء تزداد نسبة الخلايا المقتولة بعكس الأدوية النوعية لطور الدورة الخلوية التي تمتلك ذروة بالنسبة للقدرة على قتل الخلايا دون زيادتها باستخدام جرعات إضافية .

المواد المؤلكلة Alkylating agents

تعد من الأدوية غير النوعية للدورة الخلوية ولذلك فهي قادرة على قتل الخلايا في العديد من أطوار الدورة الخلوية وتعمل عن طريق الربط المتصالب لجديلتي حلزون الدنا أو بأذية مباشرة أخرى للدنا وبذلك تمنع هذه الأذية الخلايا من الانقسام وتؤدي إلى الموت الخلوي المبرمج (programmed cell death ,apoptosis) إذا كانت هذه الأذية شديدة .

وتتضمن المواد المؤلكلة ثلاث مجموعات فرعية هي : المواد المؤلكلة الكلاسيكية ، مركبات النيتروز يوريا والمواد الأخرى الرابطة للدنا .

الصادات المضادة للأورام Antitumor antibiotics

وهي منتجات تخمر العضويات الجرثومية و تعد هذه الأدوية كسابقتها غير نوعية للدورة الخلوية فهي تسهم بإحداث الأذية الخلوية من خلال التداخل مع تركيب الDNA أو RNA بآلية دقيقة تختلف حسب المركب الدوائي المستخدم .

مضادات الاستقلاب Antimetabolites

وهي مواد نوعية للدورة الخلوية تقوم بفعالية أكبر في الطور S وتمتلك تأثيراً متواضعاً في الطور G0 وبذلك فهي أكثر فعالية في الأورام التي تمتاز بنسبة نمو مرتفعة .

تشكل مضادات الاستقلاب مشابهات للمستقلبات الموجودة بشكل طبيعي والتي تتدخل في تركيب ال DNA, RNA و تتعارض مع التركيب الطبيعي للأحماض النووية باستبدال البيورينات أو البيريميدينات في السبل الاستقلابية لتثبيط أنزيمات أساسية في تركيب الحمض النووي . تتضمن مضادات الاستقلاب كلاً من مشابهات الفولات ، مشابهات البيورين ومشابهات البيريميدين .

القلوانيات النباتية Plant alkaloids

تشتق من النباتات ومثالها الفبنكريستين المشتق من زهرة الفينكا وتؤثر من خلال ارتباطها بالتيوبيولين tubulin في الطور S مما يؤدي إلى إحصار كوثرة النبيبات الدقيقة فيضعف تشكل المغزل الانقسامي في الطور M ومن ناحية أخرى فإن التاكسانات Taxanes مثل الباكلياتاكسيل

تؤدي إلى كوثرة زائدة مع استقرار النبيبات الدقيقة مما ينجم عنه إحصار الدورة الخلوية في مرحلة الانقسام المنصف .في حين تعمل مركبات الإبيبودوفيلوتوكسين على تثبيط أنزيم ال DNA المعروف باسم التوبوايزوميراز II من خلال تثبيت معقد توبوايزوميراز الدنا II مما يؤدي إلى عدم القدرة على تركيب الدنا مما ينجم عنه توقف الدورة الخلوية في الطور G1 بعد ذلك .

المعالجة الكيماوية المشاركة

إن استخدام أكثر من نوع من الأدوية الكيماوية يؤدي إلى زيادة فعالية هذه الأدوية مقارنة مع المعالجة وحيدة الدواء وذلك من خلال الآليات الآتية :

- قتل أكبر عدد ممكن من الخلايا ضمن مجال السمية المحتمل من قبل المريض لكل دواء على حدة.
- تعطي مجالاً أوسع لتغطية السلالات الخلوية المعندة في الأورام متعددة السلالات .
- تؤخر من تطور السلالات الخلوية المعندة على المعالجة الكيماوية بالإضافة إلى أنها تقي منها.

وجرت العادة عند اختيار المشاركة الدوائية استخدام الأدوية المعروفة بفعاليتها حين تستخدم منفردة والتركيز على الجمع بين الأدوية ذات التأثير المختلف بالآلية مما يسمح بالمؤازرة والتأثير المضاعف .

يمكن لمشاركة دواء نوعي وآخر غير نوعي للدورة الخلوية أن يكون مفيداً أكثر حين تتشارك الأدوية ذات التأثيرات السمية المختلفة المحددة للجرعة للسماح بإعطائها بالجرعات المقبولة .وكذلك الأمر يمكن الجمع أحياناً بين الأدوية ذات نماذج المقاومة المختلفة إذا أمكن ذلك للإقلال من المقاومة المتصالبة . عموماً المحافظة على الفترة الحرة الخالية من العلاج والفاصلة بين اللأشواط العلاجية ما أمكن مما يسمح بشفاء أكثر للأنسجة الطبيعية الحساسة .

مقاومة الأدوية الكيماوية

إن من العوامل المهمة في نمو الأورام بشكل عام حجم الورم وقابلية الخلايا الورمية للنمو والتكاثر وخصوصاً في المراحل المبكرة من الورم وهذا ما يبرر استخدام المعالجة الكيماوية بشكل

مبكر في سياق المرض للحد من إمكانية تشكيل السلالات المقاومة كما أن الخلايا السرطانية تنمو بسرعة أكبر في البداية لتتناقص نسبة النمو بعدها بسبب نقص الأكسجة والبروتينات ومن المعروف أن الخلايا الصغيرة المنقسمة أكثر حساسية للمعالجة الكيماوية ويمكن للخلايا الورمية أن تبدي نقصا في الحساسية للأدوية الكيماوية بآليات عدة نذكر منها :

- آليات خلوية وكيميائية حيوية منها نقص تراكم الدواء بنقص دخوله ، و زيادة خروجه أو تبدل في حركيته داخل الخلية ونقص تفعيل الدواء وزيادة تعطيله وعدم كفاية التركيز
- تبدل التعبير المورثي بحدوث طفرة تضخيم أو حذف في الدنا ، وتبدل النسخ ،و المعالجة بعد النسخ أو الترجمة
- آليات في الحي كالحواجز الدوائية والتشريحية (الاحتماء الورمي) ،و تأثر الدواء والمضيف بزيادة تعطيل الأنسجة الطبيعية للدواء ونقص تفعيله أو زيادة نسبة الحساسية له (السمية).
- تأثر المضيف مع الورم

سمية الأدوية الكيماوية

من المعروف أن الأورام أكثر حساسية من الأنسجة الطبيعية غير الورمية للأدوية الكيماوية وذلك بسبب احتوائها على نسبة كبيرة من الخلايا المنقسمة أو في طور الانقسام وبنفس المبدأ فإن الأنسجة الطبيعية ذات معدل النمو المرتفع كنقي العظم ، و مخاطية الفم والأنبوب الهضمي وجريبات الأشعار والجلد تكون حساسة للتأثيرات السمية للمعالجة الكيماوية و ينتج عن ذلك تثبيط النقي ،و التهاب الفم ، و تقرحات الجهاز الهضمي والصلع وغير ذلك.

المواد المؤلكلة	
Busulfan	تثبيط النقي، تليف الرئة ، قصور نقي واضطراب وظيفة الأقناد
Chlorambucil	تثبيط نقي ، اضطراب وظيفة الأقناد ، ابيضاض دم ثانوي
Cyclophosphmide	قلة البيض ، التهاب مثانة ، غثيان وإقياء ، الصلع . تنخر قلب ، اضطراب أقناد
Ifosfamide	تثبيط النقي ، التهاب مثانة، سمية كلوية ، سمية كبدية ، وسن وتخليط ذهني
Dacarbazine	غثيان وإقياء ، أعراض الانفلونزا، تثبيط النقي ، سمية كبدية
Cisplatin	غثيان وإقياء، سمية كلوية، سمية عصبية، فقدان السمع،واضطرابات الشوارد
Carboplatin	تثبيط النقي ،غثيان وإقياء
Melohalan	تثبيط نقي ، قمه ، غثيان وإقياء
Mechlorethamine	تثبيط نقي، ابيضاض ثانوي، نفاط شديد، غثيان وإقياء ،الصلع، الطفح الجلدي، اضطراب وظيفة المناسل، السمية العصبية
Nitrosurea (BCNU,CCNU)	تثبيط نقي، ابيضاض ثانوي، سمية كبدية، تليف رئوي، غثيان وإقياء، سمية كلوية، تخليط ذهني
Streptozocin	سمية كلوية، غثيان وإقياء، تثبيط نقي،سمية كبدية، نقص سكر الدم
Procarbazine	تثبيط نقي، تثبيط monoaminooxidase ، غثيان وإقياء، وسن، آلام عضلية ومفصلية، سمية عصبية ، والتهاب الجلد
	تثبيط نقي، نفاط شديد، ضعف، قمه، فقرالدم الانحلالي، قصور كلوي، غثيان وإقياء
الصادات المضادة للأورام	
الأنتراسيكلينات	تثبيط نقي، اعتلال العضلة القلبية ، الصلع، الغثيان والإقياء،

Doxorubicin Daunorubicin Idarubicin	التهاب المخاطيات، والنفاط الشديد
Bleomycin	التهاب الرئة، التليف الرئوي، حمى وعرواءات، التأق، التهاب الجلد، تثبيط خفيف للنقي
Actinomycin D	تثبيط نقي،غثيان وإقياء،التهاب مخاطيات، التهاب جلد، الصلع، الاسهال، والنفاط الشديد
مضادات الاستقلاب	
Cytosine arabinoside	تثبيط نقي، إقفار معوي، التهاب الفم، غثيان وإقياء، سمية كبدية ، سمية مخيخية
5-Fluorouracil	التهاب المخاطيات، الاسهال، تثبيط النقي، التهاب الجلد، السمية الكبدية (الحقن داخل الشريان)، غثيان وإقياء
Floxuridine	التهاب مخاطيات، تصلب صفراوي، غثيان وإقياء، ألم بطني
6-Mercaptopurine	تثبيط نقي، ركودة صفراوية، طفح جلدي، قمه، غثيان وإقياء
Methotrexate	تثبيط نقي، التهاب الفم، إسهال، نزف وانثقاب معوي، التهاب العنكبوتية، سوء وظيفة كبدية، تشمع كبد، التهاب رئة، اضطراب الوظيفة الكلوية
Gemcitabine	تثبيط نقي ، ضعف عام
Pentostatin	سمية كلوية، نقص عدلات شديد، وسن، سمية كبدية، تثبيط نفي خفيف .
Fludarabine	تثبيط نقي،متلازمة الانحلال الورمي،ضغف،سمية عصبية،وذمة، التهاب رئوي،غثيان وإقياء،قمه،نزف هضمي، اسهال، التهاب فم
القلوانيات النباتية الإيبوبودوفيلوتوكسينات	
Etoposide (VP-16)	تثبيط نقي، غثيان وإقياء، صلع، خزل معوي، هبوط توتر شرياني
Teniposide(VM-26)	مثل السابق

التاكسانات	
Paclitaxel(Taxol)	تثبيط نقي، صلع، لانظميات، سمية عصبية، ألم بطني، معص وآلام عضلية
Docitaxel(Taxotere)	مثل السابق ، و متلازمة التسريب الوعائي (انزياح السوائل إلى الحيز الثالث)
قلوانيات الفينكا	
Vincrestine	ثبيط نقي خفيف، اعتلال أعصاب، خزل معوي، SIADH
Vinblastine	تثبيط نقي. اعتلال أعصاب طفيف، خزل معوي، ألم بطني، غثيان وإقياء
Vinorelbine	تثبيط نقي، اعتلال أعصاب، خزل معوي، اسهال
الكامبتوتيسينات	
Topotecan Innotecan(CPT-11) 9-Aminocamptothecine	تثبيط نقي، اسهال وخاصة (CPT-11) ،غثيان وإقياء، سمية رئوية. وضعف
أدوية أخرى	
Mitoxantrone	تثبيط نقي، غثيان وإقياء، سمية قلبية طفيفة، صلع طفيف، الصلبة والأظافر الزرقاء
Mitotane	غثيان وإقياء ، اكتئاب ، التهاب جلد ، وسن
Hydroxyurea reductase	تثبيط نقي، غثيان وإقياء، ارتفاع البولة الدموية صداع ، التهاب جلد
Amsacrine	تثبيط نقي ، نفاط ، التهاب وريد ، صلع، التهاب الفم ، سمية كبدية، سمية عصبية
L-Asparaginase	ارتكاسات أرجية، غثيان وإقياء، قمه، التهاب كبد، التهاب بنكرياس، اعتلال التخثر (عادة تحت سريري) ، وسن

طرق اعطاء المعالجة الكيماوية

تعطى المعالجة الكيماوية بشكل جهازي ، عادة (وريدياً- عضلياً- تحت الجلد- عن طريق الفم) وذلك من أجل معالجة النقائل المجهرية في أماكن واسعة من الجسم والوقاية من النكس الجهازي .ولكن هذا الإعطاء الجهازي يؤدي إلى امتداد طيف سمية الدواء إلى مجال واسع من الأعضاء في كامل الجسم ،ويمكن تخفيف ذلك بإعطاء المعالجة الكيماوية ناحياً الأمر الذي قد يتطلب تدخلاً جراحياً مثل حقن المعالجة الكيماوية داخل الكبد في حالات كارسينوما الكبد أو سرطان الكولون والمستقيم المنتقل مع مضخة تسريب كبدية ،أو تروية الأطراف كما في حالات الميلانوما والأغران (الساركومات) أو التروية مفرطة الحرارة داخل البريتوان في حالات الورم البريتواني المخاطي الكاذب .

الفصل الحادي عشر

المعالجة الشعاعية

تستخدم المعالجة الشعاعية عند نحو ٤٠% من مرضى السرطان ضمن معالجاتهم وقد تكون معالجة متممة لمعالجات أخرى وهو الأكثر شيوعاً أو أن تكون معالجة منفردة .

نبين فيما يأتي الأورام التي تستجيب للمعالجة الشعاعية (لديها حساسية للمعالجة الشعاعية) وهي مرتبة من الأكثر حساسيةً الى الأقل:

الأورام الخبيثة الناشئة على حساب الأعضاء الدموية (اللمفوما و الورم النقوي)، داء هودجكين ، الورم المنوي ، ورم إيوينغ ، BCC, SCC ، ساركومات النسج الرخوة (العفلي الغضروفي ، العصبي ، والمولد للعظم) ، الميلانوما .

تعمل الأشعة عندما تطبق علاجيا على إحداث أذية الدنا بآلية تختلف حسب نوع الأشعة المطبقة حيث تعتبر الأشعة الكهرطيسية مؤينة بشكل غير مباشر من خلال جذور الهيدروكسيل قصيرة العمر التي تنتج من تأيين بيروكسيد الهيدروجين الخلوي (H_2O_2) كما تعد البروتونات والدقائق الأخرى الثقيلة مؤينة بشكل مباشر وبذلك تؤذي الدنا مباشرة .

تظهر الأذية الشعاعية بالدرجة الأولى بفقدان السلامة التكاثرية للخلايا وتخضع بعض الأنماط الخلوية للموت الخلوي المبرمج apoptosis .

تعتمد درجة أذية الدنا بعد تطبيق المعالجة الشعاعية على عوامل عدة أهمها الأوكسجين الخلوي فمن المعروف أن الخلايا ناقصة الأكسجة أقل تأثراً بالأشعة من الخلايا المهواة بشكل جيد وبما أن الأوكسجين يطيل نصف عمر الجذور الحرة الناجمة عن تفاعل أشعة x مع H_2O_2 الخلوي فإن الأشعة المؤينة غير المباشرة أقل فعالية في الأورام الحاوية على جزر ناقصة الأكسجة وعلى النقيض من ذلك فإن الأذية الشعاعية الناجمة عن الأشعة المؤينة بشكل مباشر تكون مستقلة عن مستويات الأوكسجين النسيجية .

تعتمد درجة أذية الدنا الناجمة عن التشعيع المؤين غير المباشر أيضا على طور الدورة الخلوية حيث يعد الطوران G1 و S المتأخر أقل تأثراً من الطورين M وG2 الأكثر حساسية للأشعة .

يمكن تعديل تأثير الأشعة المؤينة باستخدام مواد كيماوية تتضمن محسسات للخلايا ناقصة الأكسجة مثل المترونيدازول التي تقلل من الأكسجة وتزيد موت الخلايا ناقصة الأكسجة وهناك مجموعة أخرى من المحسسات منها مشابهات التيميدين Iododeoxyuridine ,Bromodeoxyuridine

تطبق المعالجة الشعاعية بجرعات متجانسة على منطقة الورم والنسج المجاورة له التي يتوقع أن تحوي إصابة مجهرية أو آفة تحت سريرية وتعطى بجرعات مجزأة تقليدية ١،٨-٢ غراي يوميا على مدار خمسة أيام أسبوعياً لمدة ٣-٧ أسابيع .

تستخدم المعالجة الشعاعية كمعالجة تلطيفية عند مرضى الأطوار المتقدمة من الورم الذين لديهم نقائل بعيدة عرضية خاصة العظمية منها و يجب الأخذ بالحسبان النقائل الموجودة في العظام الحاملة للوزن كالفخذ والظنبوب .كما يمكن أن يفيد التشعيع أيضا عند المرضى بأعراض انضغاطية على النخاع الشوكي بسبب نقائل في أجسام الفقرات تمتد خلفياً باتجاه القناة الفقرية والنخاع الشوكي .

تهدف المعالجة الشعاعية المتممة إلى إنقاص معدلات النكس الموضعية والناحية للورم ويمكن أن تعطى قبل أو بعد العمل الجراحي ومؤخرا أصبح استخدامهامؤخراً أثناء الجراحة Intraoperative بنتائج واعدة في سرطانات الثدي في بعض الحالات المنتقاة .ومن ميزات المعالجة ماقبل الجراحة التقليل من الازدراعات (الانزراعات) الورمية أثناء الجراحة كما تسمح بتصغير السرير النسيجي المراد تشعيعه وتصغير حجم الورم غير القابل للاستئصال بحيث يصبح قابلاً للجراحة أما من سيئات المعالجة الشعاعية قبل الجراحة فنذكر زيادة احتمال مشاكل التئام الجروح وصعوبة تخطيط المعالجة بعد الجراحة عند المرضى إيجابيي الحواف الجراحية .

عندما تطبق المعالجة الشعاعية بعد الجراحة فإنها تؤجل لثلاثة أو أربعة أسابيع وذلك لإعطاء الفرصة لشفاء الجرح .

تتميز المعالجة الشعاعية بعد الجراحة بأن العينة الجراحية يمكن أن تقيم نسيجياً ويوفر العلاج الشعاعي لأكثر المرضى استفادة منه كما يمكن تعديله حسب حالة الحواف الجراحية . أما مساوئها بعد الجراحة فهي أن حجم الأنسجة الطبيعية التي تحتاج للأشعة قد يكون أكبر نظراً لتلوث المستويات النسيجية وكون الورم قد يكون أقل حساسية للأشعة بسبب نقص الأكسجة.

إن الالتصاقات التالية لفتح البطن تؤدي إلى زيادة نسبة الأذية الشعاعية في التشعيع البطني أو الحوضي .

هناك وسائل أخرى لتطبيق المعالجة الشعاعية بعد العمل الجراحي تعتمد على أن يكون مصدر الأشعة على تماس مع الأنسجة المراد تشعيعها وهي ما يسمى بالمعالجة القريبة Brachytherapy على عكس التشعيع التقليدي بالحزمة الخارجية ، حيث تعطى المعالجة القريبة بواسطة غرسات دائمة أو مؤقتة مثل الإبر أو الغرس أو القثاطر التي توضع من خلال العمل الجراحي أو عبر الجلد بعد الجراحة بفترة وجيزة . تلقم الغرسات بشكل خلالي و تعطى المعالجة عادةً بعد الجراحة لفترات ١-٣ أيام .

رغم أن المعالجة القريبة تتميز بسهولتها و قصر فترتها ، إلا أنها تترك ندبات و تتطلب وجود إمكانات خاصة .

يمكن إعطاء المعالجة الكيماوية قبل المعالجة الشعاعية أو معها ومن ميزاتها قبل التشعيع أنها تخفف العبء الورمي ، تسهل مهمة المعالجة الشعاعية ، كما أن الحالات التي تعطى فيها المعالجة الكيماوية بنفس الوقت مع الشعاعية يمكن أن تحسس الخلايا للعلاج الشعاعي بشكل أفضل .

هناك علاقة بين جرعة الأشعة و الاستجابة يمكن تمثيلها على شكل مخطط سيني ، و يجب البدء بجرعة صغرى من الأشعة قبل الحصول على الاستجابة ، و بعد ذلك تزداد الاستجابة تدريجياً مع زيادة الجرعة ، و عند جرعة معينة يصبح المنحني أسياً حيث تزداد الاستجابة للأشعة و كذلك السمية في الأنسجة الطبيعية مع كل زيادة و لو كانت ضئيلة في جرعة الأشعة .

تحدث التأثيرات الجانبية الحادة للتشعيع خلال ٢-٣ أسابيع من المعالجة و يمكن تتأخر من عدة أسابيع إلى سنوات و تسمى التأثيرات الجانبية المزمنة ، و تعتمد هذه التأثيرات على الأنسجة التي تعرضت للأشعة

العضو	التأثيرات الحادة	التأثيرات المزمنة
الجلد	احمرار،توسف رطب أوجاف، تساقط أشعار	توسع شعريات ، تليف تحت الجلد ، تقرح
جهاز الهضم	غثيان، إقياء ، وذمة والتهاب الكبد	تضيق ، تقرح ، انثقاب ، تغوط دموي
الكلية		اعتلال كلية و قصور كلوي
المثانة	عسرة التبول	بيلة دموية ، تقرح وانثقاب
المناسل	العقم	الضمور ، قصور المبيض
نقي العظم	نقص اللمفاويات والعدلات و نقص الصفيحات	نقص الكريات الشامل
العظام	توقف نمو المشاش	التنخر
الرئة	التهاب الرئة	التليف الرئوي
القلب		التهاب التامور ، الأذية الوعائية
الفم و البلعوم	التهاب المخاطيات ، جفاف الفم ، فقد حاسة الشم	جفاف الفم ، تنخر الأسنان
العين	التهاب الملتحمة	الساد ، التهاب القرنية ، ضمور العصب البصري
الجهاز العصبي	الوذمة الدماغية	التنخر ، التهاب النخاع

الفصل الثاني عشر

المعالجة الهرمونية

بعض الأورام تنشأ على حساب أنسجة يخضع نموها للسيطرة الهرمونية كما هو الحال في أورام الثدي عند النساء و البروستات عند الرجال ، لذلك فقد تمثلت المحاولات الأولى للسيطرة الهرمونية عليها بإجراء استئصال أو تخريب جراحي للعضو المسؤول عن إنتاج الهرمون المحرض ، كاستئصال المبيضين عند النساء والخصيتين عند الرجال في سرطانات الثدي و البروستات .

في الوقت الراهن يمكن تثبيط الورم بإعطاء معاكسات الهرمونات المحرضة أو إحصارها ، و خير مثال على ذلك التاموكسيفن المعاكس للاستروجين ، ويمكن أيضاً إعطاء مواد أخرى تقوم بإحصار التركيب الهرمون الطبيعي ، فعلى سبيل المثال تقوم مثبطات الأروماتاز بإحصار التحول المحيطي للأندروجينات داخلية المنشأ إلى استروجينات عند النساء فيما بعد سن الضهي .

تؤمن المعالجة الهرمونية شكلاً ذا نوعية عالية من المعالجات في الأنسجة الحساسة ؛ ففي سرطانات الثدي يمكن الاعتماد على حالة مستقبلات الاستروجين و البروجيستيرون في الورم للتنبؤ بنجاح المعالجة الهرمونية و وجدت حالياً متغيرات بيولوجية أخرى مختلفة تؤثر على نجاح هذا النوع من المعالجات .

الفصل الثالث عشر

المعالجة البيولوجية

هناك اختلافات جزيئية بين الخلايا الطبيعية والخلايا الورمية واكتشف حالياً عدد كبير من الأهداف الجزيئية المحرضة لنمو الأورام في التجارب السريرية وما قبل السريرية وتتضمن المجموعات الكبرى للمعالجات الموجهة : مثبطات عوامل النمو – مثبطات نقل الإشارة داخل الخلوية – مثبطات الدورة الخلوية – والمعالجات الموجهة نحو الموت الخلوي المبرمج والمركبات المضادة لتشكل الأوعية .

من الأمثلة الناجحة مركبات كينازات البروتين Protein kinases ومنها Imitanib mesylate أو Gleevec في معالجة الابيضاض النقوي المزمن وأورام اللحمة الهضمية ومركب trastuzumab (herceptin) في سرطان الثدي التي تعمل من خلال استهداف HER2/neu, c-kit , bcr-abl .

تم الكشف بواسطة الجينوم البشري عن حوالي ٥٠٠ كيناز بروتيني يمتلك لعديد منها خواص محرضة للتسرطن و كثير منها يكون مفعلاً بشكل شاذ في الخلايا السرطانية وهذه الكينازات يجب أن تكون مستهدفة بشدة في المعالجة الجزيئية .

وقد استخدم الانترفيرون والانترلوكين ٢ بنجاح في معالجة سرطانات الكلية المتقدمة مع نقائل رئوية .

الفصل الرابع عشر

المعالجة المناعية

وهي معالجة قيد التطور حاليا وتعد معالجة واعدة تقوم على تقوية الجهاز المناعي للمريض المصاب حيث يتم تحريض المناعة الذاتية المتأصلة لديه بنوعيها الخلطية والتائية اللذين يمكن أن تدمرا وتقتل الخلايا الورمية .

إن أهم عنصر مناعي هو الخلية اللمفاوية التائية التي إذا ما حرضت أو نشطت بواسطة الانترلوكين II تتحول إلى خلية قوية وفتاكة تدمر الخلية الورمية حيث إن الخلايا الورمية تحوي على سطحها مستضدات بشكل ببتيدات صغيرة يتم تعرفها من قبل الجهاز المناعي للشخص المصاب ويتم تفعيل كلٍّ من المناعة الخلطية والخلوية .

تمثل المعالجة المناعية غير النوعية إحدى المقاربات المناعية ضد السرطان وتعتمد على تحريض وتنشيط الجهاز المناعي كاملاً من خلال إعطاء مواد جرثومية أو منتجاتها مثل عصيات السل BCG لتتفعل الخلايا التائية إلى خلايا فتاكة قاتلة Killer ومؤازرة Helper و مثبطة Suppressor التي تكيف الارتكاس المناعي والخلايا الفتاكة التي تقتل الخلايا الورمية الشاذة مباشرة .

أما الخلايا البائية فهي تتحكم بالذراع الدموي للارتكاس المناعي الذي يعتمد على الأضداد التي تعدل الجراثيم والغزاة الأخرى وكالخلايا التائية فإن كل خلية بائية لها القدرة على تمييز مستضد واحد فقط وبذلك بات واضحاً الآن أن الارتكاس المناعي يشمل على عمل متناسق لجيش من أنواع مختلفة من الخلايا البيضاء الجائلة في الدوران العام ولكل نوع من هذه الأنواع وظيفته الخاصة .

إن فكرة مكافحة السرطان بوساطة تقوية الجهاز المناعي للمصاب مستحبة لأنها تكون انتقائية بحيث تهاجم الخلايا الورمية فقط ولاتؤثر سلباً على الخلايا الطبيعية وهي مقاربة ليست

جديدة فقد قام باحثون كثر بحقن المرضى بجراثيم مقتولة وقام آخرون بحقن خلايا سرطانية تؤخذ من المرضى .

ومن المقاربات الأخرى للمعالجة المناعية غير النوعية الإعطاء الجهازي للسيتوكينات مثل الانترلوكين II و الانترفيرون ألفا والانترفيرون غاما .

يقوم الانترلوكين II بتحريض تكاثر الخلايا اللمفاوية السامة للخلايا ونضج العوامل الفاعلة مثل الخلايا القاتلة الطبيعية إلى خلايا قاتلة مفعلة باللمفاويات في حين أن الانترفيرون يقوم بتأثيراته المضادة للسرطان بشكل مباشر و ذلك بتثبيط تكاثر الخلايا الورمية وبشكل غير مباشر و ذلك بتفعيل الخلايا المناعية للمصاب بما فيها البالعات الكبيرة ذات التغصنات والخلايا القاتلة الطبيعية وبتعزيز التعبير عن مستضد الكريات البيض البشري HLA من النمط I على سطح الخلايا الورمية .

يمكن أن تكون المعالجة المناعية النوعية للمستضد فاعلة ويتم تحقيقها من خلال اللقاحات المضادة للأورام أو منفعلة من خلال إنتاج أضداد نوعية لمستضدات خاصة مرافقة للأورام بوساطة خلايا الهايبريدوما ثم تعطى للمرضى الذين تعبر السرطانات لديهم عن هذه المورثات مما يعزز السمية الخلوية المعتمدة على الأضداد .

ومن الاستراتيجيات البديلة استخدام اللقاحات الورمية الذاتية التي تتميز بأنها تحوي مستضدات أكثر عائدة للمريض نفسه لكن تحضيرها يحتاج إلى كمية كبيرة من النسيج الورمي وهذا ما يحد من ملاءمة المرضى لمثل هذه الطريقة .أما استراتيجية تعزيز توليد المناعة للخلايا الورمية فهي تتضمن إدخال المورثات التي السيتوكينات أو الكيموكينات أو التحام الخلايا الورمية بالخلايا الذاتية وبدلاً من ذلك يمكن استخدام بروتينات الصدمة الحرورية المشتقة من ورم المريض حيث إن المعقدات الببتيدية لبروتين الصدمة الحرورية يمكن قبطه بسهولة من قبل الخلايا ذات التغصنات التي تقدمه إلى الخلايا التائية .

تخضع عدة لقاحات مضادة للأورام حاليا للدراسة مثل اللقاحات المعتمدة على الخلية الورمية ،و اللقاحات المعتمدة على الفيروسات المأشوبة ،و اللقاحات المعتمدة على الدنا ولقاحات الخلايا ذات التغصنات .

تطور مفهوم المعالجة المناعية إلى المعالجة بالتبني Adoptive Immunotherapy حيث تعزل الخلايا اللمفاوية من المرضى وتنشط في مزارع خاصة بوساطة الانترلوكين II لينتج عنها خلايا فتاكة مفعلة باللمفوكينات (LAK) والتي تنقل للمريض ثانية لنحصل بذلك على تراجع ملحوظ في حجم الورم .

أبدت الخبرة السريرية أن مرضى السرطان الذين يعانون من انتقالات ورمية يستجيبون لعدد من الوسائل العلاجية المناعية لكن الجهاز المناعي لديهم يكون محملاً بالعبء الورمي في هذه الحالات لذلك فإن المعالجة المتممة تكون مفضلة مع توفير المعالجة المناعية لتخفيف النكس.

الفصل الخامس عشر

المعالجة المورثية

إن أسس المعالجة المورثية تعتمد كغيرها من المعالجات للأمراض الاستقلابية على مجموعة من الاستراتيجيات تتراوح من استبدال المورثات الكابحة للورم الطافرة أو المحذوفة في الخلايا الورمية وإلى تعزيز الاستجابة المناعية تجاه الخلايا السرطانية . وقد تم ذلك بنجاح في التجارب ما قبل السريرية حيث استبدلت المورثات الكابحة للأورام في الخلية السرطانية مما أدى إلى توقف نمو الورم أو الموت الخلوي المبرمج ، لكن ترجمة هذه الموجودات سريرياً إلى أدوات فعالة يشكل تحديات كبرى عملياً.

ويشكل غياب الوسائل الصحيحة في الحصول على تقانات المعالجة المورثية من المخابر إلى العيادة إحدى الصعوبات والتحديات في جدوى هذا النوع من المعالجة حيث يجب إعطاء الناقل المثالي من خلال طريق غير راض كما يجب أن تنتقل المورثات المعدلة إلى جميع الخلايا السرطانية دون أن تصل إلى الخلايا الطبيعية . ويجب أن يمتلك الناقل المثالي درجة عالية من الفعالية أي ينبغي أن يؤدي إلى وجود كمية كافية من المنتج المورثي لتحقيق القضاء على الخلايا المستهدفة ، وعلى العكس من الآفات المورثية التي يمكن فيها أن يكون إيصال المورثة المسؤولة إلى جزء من الخلايا كافياً في تحقيق فائدة سريرية فقط نجد هنا أن الآفات السرطانية تتطلب إحد أمرين إما إيصال المورثات العلاجية إلى جميع الخلايا الورمية أو تبيطق التأثير العلاجي على خلايا نقلت إليها المورثة بالإضافة إلى الخلايا التي لم تنقل إليها المورثة من خلال (تأثير المتفرج) bystander effect .كما أن معالجة الأمراض الاستقلابية يتطلب التعبير المديد عن المورثة أما علاج السرطان فيكفيه التعبير المؤقت العابر .

ومن الطرق الواعدة الحديثة لزيادة عددالخلايا الورمية التي تصل المورثة إليها استخدام فيروسات فعالة من حيث الانقسام و هي الفيروسات المعدلة وراثيا مثل البارفوفيروس ،

الريوفيروس البشري أو فيروس التهاب الفم الحويصلي التي تقوم بالتضاعف بشكل انتقائي ضمن الخلايا الخبيثة وتحلها بشكل أكثر فعالية من الخلايا الطبيعية .

و قد تم الكشف عن المورثة المسؤولة عن بعض السرطانات مثل Rb لورم الأرومة الشبكية Retinoblastoma و كذلك BRCA1 لسرطان الثدي وغيرها . يمكن حمل جينة سليمة عبر فيروس Retrovirus لتدخل إلى نواة الخلية وتحل محل المورثة المتهمة ، وهذه المورثة إما أن تكون مورثة مسرطنة مثل Ras oncogene أو أن تكون مورثة مثبطة للورم أصابتها طفرة كما هو الحال في مورثة P53 الواقعة على الصبغي ١٧ والتي تعد مسؤولة عن أكثر من نصف السرطانات.

إن الهدف الأساسي من معالجة السرطان عموماً هو اجتثاث المرض الجهازي و لذلك فإن تحسين وسائل إيصال هذه المورثات بأفضل ما يمكن يشكل حجر الأساس في نجاح استراتيجية نقل المورثات ويغلب أن يكون ذلك أكثر نجاحاً وفعاليةً حين يشرك بالمعالجات التقليدية للأورام عموماً ، ولكنه يمتاز بإمكانية تعديل المعالجة حسب الحالة الجزيئية للورم لدى كل مريض على حده .

الفصل السادس عشر

الوقاية من السرطان

يمكن تقسيم الوقاية من السرطانات عموماً إلى :

الوقاية الأولية وهي الوقاية من السرطانات البدئية في الأشخاص الطبيعيين

الوقاية الثانوية وتعني الوقاية من السرطان في الأشخاص الذين لديهم آفات محفزة أو ما قبل سرطانية

الوقاية الثالثية وهي الوقاية من حدوث سرطان بدئي ثان في مريض شفي من سرطانه الأول.

يطلق مصطلح الوقاية الكيماوية chemoprevention على المعالجة الجهازية أو الموضعية للوقاية من تطور السرطان ويخضع حالياً للاستقصاء في عدة أنواع من السرطانات ؛ ففي سرطان الثدي مثلاً تبين أن استخدام التاموكسيفين ينقص من احتمال التسرطن بمقدار النصف تقريباً وينقص حوالي ٧٠% من حدوث الأورام إيجابية مستقبلات الاستروجين عند المرضى مرتفعي الخطورة . كما وجد أن celecoxib ينقص من عدد البوليبات عند مرضى متلازمة البوليبات الغدية العائلي (FAP) وفي سرطانات الرأس والعنق يعاكس حمض الريتينوئيك الطلوان الأبيض في الفم وينقص من تطور الورم البدئي الثاني .

يكون احتمال حدوث السرطان في بعض الأحيان مرتفعاً لدرجة عالية تبرر التداخل الجراحي وقائياً وتتضمن هذه الحالات عالية الخطورة متلازمات السرطان الوراثي نذكر منها متلازمة سرطان المبيض والثدي الوراثية ، و سرطان المعدة المنتشر الوراثي ، و متلازمة التنشؤات الغدية الصماوية المتعددة نمط٢ ،و متلازمة البوليبات الغدية العائلي ،و HNPCC بالإضافة إلى بعض الحالات غير الوراثية مثل التهاب الكولون القرحي المزمن وعدم نزول الخصية (الخصية الهاجرة البطنية) .

يجب الانتباه إلى أن معظم الإجراءات الجراحية الوقائية هي إجراءات باترة كاستئصال الثدي ثنائي الجانب لإنقاص الخطورة أو استئصال الكولون والمستقيم التام ، ولذلك يجب إعلام المرضى بشكل كامل حول الاختلاطات الجراحية الممكنة وكذلك عقابيل هذه التداخلات على نوعية الحياة على المدى الطويل .

الفصل السابع عشر

التطورات الحديثة في الأورام

المسح والكشف المبكر

من المعروف أن أي شخص يمتلك خطورة تشكل السرطان بنسبة واحد من أصل أربعة خلال عمره لذلك حينما نجري المسح لألف شخص خلال كل فترة حياتهم بفحص دوري سنوي فإننا نجد من بينهم ٢٥٠ حالة سرطان .وبما أن الشخص يمكن أن يحوي أكثر من سرطان واحد كما أن المريض المصاب بسرطان من نوع معين يمكن أن يشكل سرطانا آخر ونسبة هؤلاء المرضى المصابين بأكثر من سرطان تزداد مع ازدياد نسبة شفاء المرضى من السرطان الأول وبذلك يمكننا تقدير أن الرقم ٢٥٠ حالة قد يرتفع إلى ٣٥٠ حالة سرطانية من أصل ١٠٠٠ حالة وإذا كان العمر الوسطي للإنسان ٧٠ سنة فإنه يتوجب علينا إجراء سبعين ألف فحص دوري لنكتشف ٣٥٠ حالة سرطان أي خمس حالات لكل ألف فحص وإذا وجهنا هذا الفحص الدوري السنوي للمسنين الذين تزداد عندهم نسبة الحدوث يمكننا اكتشاف ضعف النسبة السابقة أي عشر حالات لكل ألف فحص ولذلك فإن احتمال كشف السرطان بالمسح وبأحسن الظروف ليس أكثر من ١% لذلك فإن المسح الروتيني ليس مجدياً و نحتفظ بإجراء المسح للأشخاص الذين يقعون في الفئات ذات الخطورة العالية .

يشكل التعرف على الواسمات المصلية أحد مظاهر التطور السريع في علم الأورام لما له من أهمية في الكشف المبكر عن السرطان .

يستخدم حالياً أحد التقانات الحديثة و هو التحري البروتيني للسرطان proteomics الذي يعتمد على مقارنة نماذج البروتين المصلية بين المرضى المصابين بالسرطان والأصحاء وقد قارن الباحثون مؤخراً بين النماذج البروتينية لمرضى سرطان المبيض والبروستات والأشخاص

السليمين حيث حددوا نماذج بروتينات فريدة في معظم أنواع السرطان .ويتم العمل مؤخرا على هذا الجانب باهتمام كبير لدوره الإيجابي في القدرة على تحري الأورام وتشخيصها باكراً .

المعالجة الجراحية

مع تقدم إمكانات التشخيص المبكر للسرطان اتجهت النزعة الحالية إلى الاستئصال المحافظ أو الأصغري والذي بات ممكناً ولكن يبقى الهدف دائما إزالة الورم جملة واحدة مع حواف قطع جراحي سلبية واسعة .

و هناك طرق حديثة التي يتم تجريبها في الآونة الأخيرة منها : التخريب بالأشعة الراديوية، التخريب القري والتقنيات المنتجة للحرارة كالليزر ،الأمواج الميكروية أو الأمواج فوق الصوتية المركزة.

يبقى التعامل مع تدبير المجموعات العقدية اللمفاوية الناحية في أنواع معينة من السرطانات موضوع جدل ونقاش ، ومع زيادة فهم آلية حدوث الانتقالات فإن الجراحين سيتمكنون من القدرة على تقسيم المرضى حسب احتمال انتقال المرض وذلك بالاعتماد على نموذج التعبير المورثي للورم البدئي وتوقع جدوى توجيه العلاج الجراحي للنقائل الناحية والبعيدة .

المعالجة الجهازية

إن ما يعمل به حالياً في المعالجة الجهازية هو المعالجة المخصصة لكل مريض حسب حالته، ويفترض أن جميع الأورام التي تحدث على حساب خلية معينة تكون متماثلة ، وبذلك يعطى كل المرضى المعالجة الجهازية نفسها ولكن لوحظ أن الاستجابة تكون مختلفة لديهم مما يؤكد التفاوت البيولوجي ضمن المجموعة الواحدة لذلك فإن الغاية هي تحديد البيولوجيا التي تقف وراء كل ورم من أجل ضبط وفقاً لها .

تتضمن المقاربات المستخدمة تقانات النتاج العالي مثل الواسمات البروتينية، وبشكل أكثر شيوعاً استخدام نماذج النسخ بالاعتماد على تحديد الجزيئات الواسمة التي ترتبط بالاستجابة لمواد معينة .

من الممكن في القريب المنظور إجراء اختبار الأورام وتخصيص المعالجات حسب المريض، بحيث تعطى المعالجات التقليدية للمرضى الذين سيستجيبون فقط . وعدم تعريض المرضى الذين لن يستجيبوا للتأثيرات غير المرغوبة الممكنة للمعالجة وبدلاً عن ذلك يمكن إعطاء المعالجات الأحدث لهؤلاء المرضى .

إن المعالجات البيولوجية الحديثة تجعل من المحتمل أن يعطى المرضى مشاركة من المعالجة البيولوجية الموجهة بشكل نوعي نحو التبدلات الموجودة في الأورام المشخصة لديهم .

أخيراً إن تصنيف المرضى حسب نوع نموذج التعبير المورثي يمكن أن يساعد في تحديد المرضى المعرضين لأكبر درجات النكس مع إغناء المرضى المصابين بأورام ذات خصائص بيولوجية أقل عدوانية من المعالجات الجهازية الزائدة وتأثيراتها الجانبية غير المرغوبة.

التطبيقات الحديثة في الأورام .

حصل في الآونة الأخيرة تقدم تقاني متسارع في العلوم الطبية أكسبنا أدوات جديدة في المعالجة والمتابعة خصوصاً في علم الأورام حيث بات واضحاً أن السرطان في كثير من حالاته هو عملية ذات خطوات متعددة ومتتابعة كما أصبح معلوماً أن هذه العملية يمكن عكسها إذا تداخلنا في إحدى هذه الخطوات الانتقالية من الورم السليم إلى الورم الخبيث .

تم تسليط الضوء على دور الفيتامينات A,C,E ومضادات الأكسدة الواقي من التسرطن وكذلك الريتونيئيد والتاموكسيفين ودور الألياف في الخضار والبقول والفواكه في تخفيض نسبة الإصابة بسرطان الكولون .

إن اكتشاف أدوية حديثة فعالة يعطينا فرصة أكثر في المعالجة ومثال ذلك Taxol الذي أثبت فعاليته مع أو بدون Cisplatin في سرطانات الثدي والمبيض المعندة على المعالجة التقليدية.

كذلك الأمر في استخدام جرعات كيماوية عالية مع زرع النقي الذاتي Autologous Bone Marraw Transplantation (ABMT) أو الاعتماد على الدعم بالخلايا الجذعية Stem cell support وبهذه الطريقة يمكن كسب ما يزيد عن ست سنوات من الشفاء لمرضى سرطان ثدي متقدم ذي إنذار سيء .

كما يمكن استخدام توكسينات موجهة Targeted Toxines وذلك بضم التوكسينات إما إلى عوامل النمو لتصبح Oncotoxines or Mitotoxines أو إلى الأضداد لتصبح Immunotoxines .

إن الاعتماد على المعالجة الجهازية المتممة في سرطانات الثدي عند الشابات قد خفض نسب الوفيات ٢٥% كما أن استخدام التاموكسيفين عند مرضى سرطان الثدي المسنات ذات مستقبلات الاستروجين الإيجابية قد أخفض نسب الوفيات بنسبة ٣٠% .

إن المعالجة الشعاعية ثلاثية الأبعاد وبالستيريوتاكسي لأورام الدماغ تزيد من نسب الشفاء مع تأثيرات جانبية أقل من الأشعة التقليدية وكذلك الحال بالنسبة للمعالجة الشعاعية الحديثة باستخدام المسرع الخطي .

إن الدراسة الخلوية الجينية والتحليل الجزيئي للخلايا الورمية باستخدام طرق المعايرة Southern Blot Assay أو Polymerase chain reaction (PCR) قد ساعدنا في تمييز فئات المرضى ذوي الخطورة العالية ،كما أن الاعتماد على Flow Cytometry وعلى DNA Labeling Index في معرفة جزء S-phase أصبح معترفاً به في تحديد الإنذار في الأورام الصلدة (الثدي ، الكولون ، المبيض وغيرها) وبالتالي يمكن إعطاؤها معالجات إضافية ولو اعتبرت مبكرة حسب النتائج والمعطيات السريرية والباثولوجية التقليدية .

الباب الثاني

أورام النسج الرخوة

الفصل الأول

أغران النسج الرخوة SARCOMAS

التوارد والحدوث

تشكل الأغران مجموعة واسعة من الأورام التي تشاهد في الأنسجة المشتقة جنينياً على حساب الأديم المتوسط ويمكن كذلك أن تنشأ على أنسجة الأديم الظاهر كالجهاز العصبي المحيطي .وعلى الرغم من أن النسج الرخوة تشكل الكتلة الأكبر من خلايا الجسم عامةً ، فإن الساركومات تشكل أقل من ١% من خباثات البالغين و٧% من خباثات الأطفال .

يمكن أن تحدث الأغران في أي مكان من الجسم وتشمل أكثر من ٥٠ نمط نسيجي

النمط النسيجي	عدد الحالات	%
ورم الخلايا الناسجة الليفي الخبيث	349	28
الغرن الشحمي	188	15
الغرن العضلي الأملس	148	12
الغرن غير المصنف	140	11
الغرن الزليل	125	10
ورم الغمد العصبي المحيطي الخبيث	72	6
الغرن العضلي المخطط	60	5
الغرن الليفي	38	3
غرن ايوينغ	25	2
الغرن الوعائي	25	2
الغرن العظمي	14	1
الغرن الظهاراني	14	1
الغرن الغضروفي	13	1
غرن الخلايا الرائقة	12	1
غرن الأجزاء الرخوة السنخي	7	1
غرن الخلايا حول الأوعية	5	0.4

تنشأ معظم الأغران البدئية في الأطراف ٥٩% والأكثر شيوعاً في السفلية – الجذع ١٩% – المسافة خلف البريتوان ١٣%– والرأس والعنق ٩%.

الوبائيات

إن معظم أورام النسج الرخوة الخبيثة تنشأ خبيثة أصلاً ولاتتطور من أورام سليمة سابقة باستثناء أورام الغمد العصبي المحيطية الخبيثة التي تتطور عند مرضى الداء العصبي المعمم Generalized neurofibromatosis الذي يتحول إلى ورم شوان الخبيث Malignant Schawnoma في عدة مناطق وخاصةً عند المرضى الذين تتجاوز أعمارهم ثلاثين عاماً.

تشترك الأغران بالكثير من المظاهر السريرية والتشريحية المرضية رغم تنوع أنماطها النسيجية ويتحدد سيرها السريري بالتوضع التشريحي ، و الدرجة الخلوية والحجم ويسيطر الطريق الدموي بالنسبة للنقائل البعيدة فيها مع ندرة الانتقالات بالطريق اللمفاوي عند بعض الأورام فيها كالغرن الظهاراني ،الغرن العضلي المخطط، غرن الخلايا الرائقة والغرن الوعائي .

يعد التعرض للأشعة الخارجية كما في المرضى المعالجين لسرطانات الثدي والمبيض وعنق الرحم أو التعرض للمواد الكيماوية المهنية مثل حموض الفينوكسي أستيك والكلوروفينول والزرنيخ وأكسيد التوريوم والفينيل كلورايد من عوامل الخطورة لنشوء الأغران عموماً. ويمكن للرضوض والوذمة اللمفاوية المزمنة أيضاً أن تلعب دوراً في تطور الأغران .

ويبقى للعوامل الوراثية دور هام حيث تترافق تبدلات مورثية معينة مع زيادة نسبة حدوث أورام النسج الرخوة والعظام وذلك بتحريض الاستحالة الخبيثة بفعل المورثات المسرطنة بالإضافة لإلى أنه قد تتعطل المورثات الكابحة للأورام مؤدية لظهور الأغران وأكثر المورثات ارتباطاً بالأغران المورثة الكابحة لورم أرومة الشبكية rb والمورثة p53 .

التقييم والتشخيص

أكثر ما تظهر أورام النسج الرخوة سريرياً بكتلة لا عرضية وهناك صعوبة كبرى لمعرفة ما إذا كان الورم سليماً أو خبيثاً ولذلك لابد من الفحص النسيجي الذي قد يقتضي استئصال جميع الأورام مهما كان منظرها السريري .

يمكن في البداية اللجوء لأخذ خزعة لتحديد ماهية الورم واختيار العمل الجراحي الملائم له ويفضل أن تكون الخزعة استئصالية (إذا كان الورم صغيراً) أو أن نجري خزعة شقية إسفينية أو بوساطة الإبرة FNA .

يجرى التصوير الشعاعي للمنطقة المصابة بالورم لتحديد الموقع ومدى الارتشاح المحلي وكذلك تجرى صورة الصدر لنفي النقائل الرئوية ويمكن الاستفادة من التصوير الوعائي Angiography وكذلك تصوير الجهاز البولي الظليل IVP للأورام خلف البريتوان ويبقى للمرنان والتصوير الطبقي المحوسب الحلزوني الدور الأهم في تشخيص الأغران وتقدير حجم الورم وعمقه وارتشاحه وبالتالي أخذ فكرة جيدة عن تصنيف الورم عموماً.

التصنيف

إن الإنذار يعتمد على عدة عوامل ،كسائر الخباثات، كالدرجة النسيجية ، و حجم الورم ، و النقائل العقدية والانتقالات البعيدة وتعد الدرجة النسيجية أهم العوامل الإنذارية في الأغران حسب أغلب الدراسات الحديثة ، ولتحديد درجة الورم بدقة يجب أن تعالج الخزعة النسيجية الكافية بشكل ملائم من حيث التثبيت والتلوين العادي والتلوينات المناعية الخاصة من قبل اختصاصي متمرس في الأغران .

إن المظاهر التي تحدد الدرجة هي: الخلوية – التمايز – تعدد الأشكال – التنخر وعدد الانقسامات .

وقد تبين أن لدرجة الورم علاقة بتطور الانتقالات ونسبة البقيا الإجمالية حيث ترتفع نسبة الانتقالات من ١٠% في الأورام منخفضة الدرجة إلى ٦٠% في الأورام مرتفعة الدرجة .

يتفاوت عدد الدرجات النسيجية حسب نظام التصنيف المستخدم .تستخدم الأنظمة الأكثر شيوعاً وهما نظاما المعهد الوطني للسرطان والاتحاد الفرنسي لمراكز السرطان ثلاثة درجات حيث يعتمد نظام المعهد الوطني للسرطان بالدرجة الأولى على النمط النسيجي للورم، توضع الورم ، ومقدار التنخر أما نظام الاتحاد الفرنسي لمراكز السرطان فيعتمد على حاصل رقمي يحسب وفقاً لتمايز الورم ، معدل الانقسامات ومقدار النخر الورمي . وتشير الدراسة المقارنة بين هذين النظامين أن نظام الاتحاد الفرنسي لمراكز السرطان يمتلك قدرة إنذارية أفضل في التنبؤ بنسبة البقيا على المدى الطويل والتي تبلغ ٤٠%و٧٠% و٩٠% للدرجات ١و٢و٣ على التوالي .

يعد حجم الورم أيضاً من العوامل الإنذارية الهامة في أغران النسج الرخوة وتصنف الأورام حسب حجمها إلى : الآفات T1 التي تبلغ 5 سم أو أقل والآفات T2 التي تفوق 5 سم قطراً وفي تصانيف أخرى حديثة وضعت مجموعات فرعية من حيث الحجم (أقل من 5 سم ، 5-10 سم ، 10-15 سم وأكبر من 15 سم) .وقد وجد أن الإنذار قد اختلف في كل مجموعة فرعية وبلغت نسبة البقيا لمدة خمسة أعوام 70,84, 50، 33 على التوالي .

ويعتمد التصنيف أيضاً على مدى اقتحامه تشريحياً حيث يصنف إلى ورم ضمن الحجيرة التشريحية -Intracompartmental و Extracompartmental عندما يقتحم الورم حدود الحجيرة التشريحية لمنشئه .

من أرشيف الدكتور فهد الشريباتي

إن الإنذار السيئ لهذه الأورام عموماً يعود إلى نزعتها للاقتحام والارتشاح الورمي إلى النسج المجاورة وكذلك إلى الانتقالات الدموية المبكرة (الرئتين عادةً) ومن الجدير بالذكر معرفة أن في ٢٠% من الحالات يوجد نقائل بعيدة بالوقت الذي يراجع فيه المريض لأول مرة يشكو من وجود مثل هذه الأورام وأكثر الأماكن التشريحية للانتقال هي الرئة ٣٣% – العظام ٢٣% ومن ثم الكبد ١٥% و أمكنة أخرى متفرقة مثل الدماغ وغيرها .

أما الانتقال الى العقد البلغمية المنطقية فهو نادر حيث يشاهد في أقل من٥%من الحالات وترتفع النسبة قليلاً في حالات بعض الأنواع النسيجية مثل الغرن العضلي المخطط، الغرن الظهاراني و ورم الخلايا الناسجة الليفي الخبيث وتعد النقائل العقدية في التصنيف المرحلة IV .

وفي أكثر من ٧٥% من الحالات نلاحظ أن الأغران تكون عادة أكبر من ٥ سم حين شكوى المريض الأولى مما يجعل هذه الشريحة أكثر عرضة للانتقالات وتمتلك الأغران الحشوية وخلف البريتوان نسبة أعلى لإحداث الانتقالات الكبدية والبريتوانية

المعالجة

تعالج الأغران عموماً بالجراحة وذلك بإجراء استئصال واسع للورم مع هامش أمان من الأنسجة الطبيعية حوله بمقدار ٢ سم وقد يقتضي ذلك إجراء بتر للطرف في حال كان الورم مقتحماً للعظم وللحزمة العصبية الوعائية الرئيسية للطرف المصاب أو إذا نكس الورم عدة مرات على الاستئصال الواسع المحلي دون نقائل بعيدة .

يمكن إشراك الاستئصال الجراحي الكافي بالمعالجة الشعاعية وخاصة حين يكون من الصعب أخذ هوامش أمان واسعة بسبب التوضع التشريحي لكتلة الورم ويتحدد نوع الاستئصال الجراحي بعوامل عدة مثل : توضع الورم ، و حجم الورم ، و عمق الغزو ، و إصابة البنى المجاورة ، الحاجة للتطعيم الجلدي أو تصنيع الأنسجة الذاتي ، والحالة الوظيفية للمريض .

نادراً ما يستطب تجريف العقد اللمفاوية الانتخابي في أغران النسج الرخوة إلا في حالات خاصة للأورام التي قد تنتقل عن طريق اللمف مع موجودات سريرية أو شعاعية مشتبهة عندئذ يجرى FNA من العقد المشتبهة لتأكيد الإصابة

إن احتمال النكس الموضعي حين لاتجرى الجراحة بشكل صحيح أو لا تشرك مع الأشعة قد يتجاوز ٥٠% أما في حال تطبيق التقانات الحديثة الجراحية والشعاعية بشكل صحيح يمكن عندها السيطرة على المرض والمحافظة على الطرف المصاب دون بتر .

تتصف أغران النسج الرخوة عادة بميلها للنكس المحلي في 30-80% من الحالات حتى بعد إجراء الجراحة الواسعة الجذرية الموضعية وحوالي 80% من حالات النكس تحدث خلال السنتين التاليتين للجراحة لذلك تم اللجوء مؤخراً إلى تشعيع مسكن للورم مع الاكتفاء باستئصال أقل جذرية وتشويهاً للمكان المصاب بالإضافة إلى التقليل من اللجوء للبتر مع نتائج مقبولة في الكثير من الحالات التي يوجد فيها ارتشاح ورمي للأوعية الكبرى للطرف المصاب . وتعطى المعالجة

الرادفة الشعاعية إما تقليدياً بشكل خارجي أو بتطبيق معالجة شعاعية محلية عن طريق قثاطر مع منابع شعاعية تزرع في مسكن الورم وتترك عدة أيام .

من أرشيف الدكتور فهد الشريباتي

يمكن أيضاً في حالات كثيرة من أورام النسج الرخوة اتباع الأساليب العلاجية الثلاثة الجراحية والشعاعية والكيماوية والحصول على نتائج جيدة في بعض الأورام كالأورام العفلية

العضلية المخططة الجنينية ويمكن حتى الاستفادة من استئصال النقيلة الرئوية في بعض الحالات المنتقاة .

يمكن الاستفادة أيضاً من المعالجة الكيماوية ما قبل الجراحة وهي ما يسمى Neoadjuvant therapy حين يكون الورم كبيراً وذا خلوية متقدمة حيث من الممكن أن يتراجع حجمه بدرجات متفاوتة مما يسهل الجراحة التالية ويعطي فكرة أولية أن هذا الورم من النوع الذي سيستجيب للعلاج الكيماوي مابعد الجراحة أيضاً وإلا يمكن أن يعفى المصاب الذي لم يستجب للمعالجة الكيماوية ماقبل الجراحة من تأثيرات العلاج الكيماوي الجانبية المطولة بعد الجراحة .

الفصل الثاني

الأشكال السريرية الأخرى

الأغران خلف البريتوان

تشكل 15% من الأغران عند البالغين وتكون معظم الأورام الواقعة خلف البريتوان خبيثةً و ثلث الحالات منها يكون على حساب النسج الرخوة وأشيع الأورام التي تحدث في المسافة خلف البريتوان هي الغرن الشحمي ، ورم الخلايا الناسجة الليفي الخبيث و الغرن العضلي الأملس وعادة ما تظهر هذه الأغران بشكل كتل كبيرة الحجم حيث تكون أكبر من 20سم عند وضع التشخيص في نصف الحالات تقريباً.

يتضمن التشخيص التفريقي للأورام خلف البريتوان كلاً من اللمفوما ، و أورام الخلايا المنتشة و الكارسينوما غير المتمايزة ويجب التركيز على القصة السريرية الدقيقة ونفي الأعراض العامة كالتعرق الليلي والحمى الموجهة للمفوما وكذلك إجراء فحص فيزيائي كامل مع الانتباه للمجموعات العقدية الناحية والخصيتين ومن الممكن اللجوء لمعايرة مستويات نازع هيدروجين اللاكتات LDH، و السلسلة بيتا من الحاثة القندية المشيمائية البشرية Beta HCG، أو مستويات ألفا فيتو بروتين AFP

و يتضمن التقييم الشعاعي التصوير الطبقي المحوري للبطن والحوض لتحديد درجة امتداد الورم وعلاقته بالبنى المجاورة و خصوصاً التراكيب الوعائية والحالب بالإضافة إلى البحث عن نقائل ثانوية في الكبد والرئتين .

يعتبر الإنذار في الأغران خلف البريتوان عموماً أسوأ منه في حالات أغران الأطراف ويتم تحقيق أفضل فرصة للبقيا في حال إمكانية الاستئصال الجراحي سلبي الحواف الذي غالباً مايكون صعباً . ولم يُتَوَصل بعد إلى امتلاك المعالجة الكيماوية للفعالية في هذه الأنواع من الأورام ويتم حالياً محاولة دراسة جدوى المعالجة الكيماوية والشعاعية قبل الجراحة .

أغران السبيل الهضمي

تمثل أغران السبيل الهضمي 3%-0.1 من جميع سرطانات الجهاز الهضمي وهي ذات إنذار سيء عموماً وأكثر ما تتظاهر بأعراض غير نوعية تتعلق بموقع الورم كحس الشبع المبكر والامتلاء أو تبدل في عادات التغوط والزحير الغائطي ويمكن ملاحظة النزف الهضمي في 44% ،كتلة بالبطن 38% والألم البطني في 21% من الحالات ونادراً ما يشاهد الانثقاب الحشوي في أورام اللحمة الهضمية بالرغم من أن باحثين آخرين قد ذكروا حدوث حالات إسعافية مثل انثقاب حشى أجوف أو نزف مهدد للحياة في هذه الأنواع من الأغران أحياناً.

أورام اللحمة الهضمية

تمتلك أورام اللحمة الهضمية Gastrointestinal stromal tumors (GIST) التي تشكل معظم أغران السبيل الهضمي مظاهر كيميائية نسيجية مناعية ومظاهر مورثية مميزة ويعتقد أن هذه الأورام تنشأ على حساب خلية ناظمة Pacemaker ضمن السبيل الهضمي تعرف باسم الخلية الخلالية لكاجال Interstitial cell of Cajal وقد وجد أن الخلايا الخلالية لكاجال وخلايا GIST تعبر عن الواسم CD34 الموجود في طليعة الخلايا المشكلة للدم وعن مستقبل عامل النمو c-kit(CD117). يشكل c-kit مستقبلاًبروتينياً عابراً للغشاء مع مكونة داخلية من كيناز التيروزين والتي تحرض عند تفعيلها شلالاً من الإشارات داخل الخلوية تنظم نمو الخلية واستمرارها .

تبقى الجراحة هي المعالجة الأساسية لهذه الأورام الموضعة منها والغازية موضعياً وتتحسن نسبة البقيا عندما يترافق الاستئصال التام مع سلبية حواف القطع الجراحي

أغران الأطفال

تشكل أورام النسج الرخوة حوالي 8%-7 من سرطانات الأطفال عموماً و أكثرها شيوعاً الغرن العضلي المخطط خاصةً عند من يقل عمرهم عن 15 عاماً. ويصنف هذا الغرن كورم الخلايا المدورة الصغيرة (small-round cell tumor) الذي يبدي تمايزاً عضلياً بفحصه مجهرياً وبالتلوينات المناعية النسيجية الكيميائية .

تظهر هذه الأورام سريرياً على شكل كتلة غير مؤلمة تزداد في حجمها تدريجياً أكثر ما توجد في منطقة الرأس والعنق 30% والجهاز البولي التناسلي 25% وفي الأطراف في 20% وتترافق بانتقالات عند طلب المشورة الطبية في خمس الحالات تقريباً.

يشكل الاستئصال الجراحي التام المعالجة المختارة لهذه الأغران العضلية المخططة أيضاً مع الحرص قدر الإمكان على الناحية الوظيفية والتجميلية ويجب الانتباه في هذه الأورام إلى إصابة العقد اللمفية الناحية حيث يميل الغرن العضلي المخطط للانتشار بالطريق اللمفاوي بنزعة كبيرة على العكس من بقية أورام النسج الرخوة .

الأغران الناكسة

يحدث النكس الورمي في 20% من أغران الأطراف وفي الغالب يرتبط بكفاية الاستئصال الجراحي بغض النظر عن الموقع التشريحي للإصابة حيث يزداد احتمال النكس الموضعي في حالات الإصابة المجهرية لحواف الاستئصال الجراحي ما ينذر أيضاً بوجود النقائل البعيدة .

تعالج حالات النكس الموضعي المعزولة بشكل هجومي جراحياً مع التأكد من سلبية حواف القطع ومن الممكن المحافظة على الطرف مثلاً وإنقاذه من البتر بالمشاركة بين العلاج الشعاعي والكيماوي كما مر معنا سابقاً .

المعالجة الملطفة

إن أكثر ما يؤثر في خطورة حدوث النقائل البعيدة درجة الورم ،و النمط النسيجي التوضع الأولي والحجم حيث تشاهد النقائل عند وضع التشخيص في نصف الحالات عند المرضى بأغران متوسطة إلى مرتفعة الدرجة في الأطراف مقارنة مع 5% فقط عند مرضى الأغران منخفضة الدرجة .

تحدث معظم النقائل خلال 3-2 سنوات من التشخيص الأولي و إلى الرئتين خصوصاً بالنسبة لأغران الأطراف في حين أن أغران البطن وخلف البريتوان تنكس موضعياً وتنكس الأغران بمواقع تشريحية أخرى أقل شيوعاً كالعظام 7% ، الكبد 4% والعقد اللمفية 4%.

تشكل القصة السريرية والفحص الفيزيائي أكثر عناصر المتابعة فائدةً في تقييم النكس الموضعي بعد المعالجة الأولية ويفيد التصوير الطبقي المحوري و التصوير بالرنين المغناطيسي في تقييم المناطق التي يصعب استقصاؤها سريرياً كالمسافة خلف البريتوان وكذلك في تقييم التبدلات غير الجازمة بالفحص السريري .

يمكن رفع نسبة البقيا % 40-15 على المدى البعيد باللجوء إلى استئصال النقائل الرئوية جراحياً في حال وجود عدد محدود منها (أقل من أربعة)، فترة طويلة خالية من المرض وعدم وجود غزو ورمي لبطانة القصبات وخاصةً عند المرضى أقل من أربعين عاماً والأورام ذات الدرجة النسيجية المنخفضة I و II .

تبقى المعالجة الكيماوية الطريقة الوحيدة للتدبير في حالات المرضى الذين لديهم نقائل واسعة مع الأمل بالاستجابة بالحد الأدنى .

نلخص هذا كله إلى أن أورام النسج الرخوة تمثل عائلة من الخباثات النادرة تشكل حوالي 1% من الأورام الخبيثة عند البالغين و7% عند الأطفال وتكون معظم الحالات فرادية كما يعتبر تدبير هذه المجموعة الكبيرة من الأورام معقداً حيث لا يمكن الاعتماد على المجهر الضوئي فقط في وضع التشخيص ويبقى للطب والتشخيص الجزيئي آفاق كبيرة للمستقبل .

إن التوزع الطبيعي للإصابة بالأغران معروف بشكل جيد حيث نشاهد حوالي ثلثي الحالات في الأطراف المحيطية في حين يتقاسم كل من المسافة خلف البريتوان ، والجذع ،و البطن والرأس والعنق الثلث المتبقي .

تعتبر خوارزمية معالجة الأغران معقدة عموماً وتعتمد على مرحلة الورم ، و موقعه وتصنيفه النسيجي .

تمثل الرئتان أكثر الأماكن البعيدة شيوعاً كموضع للانتقالات وتحدث خلال 3 سنوات من وضع التشخيص

وفي النهاية نشير إلى أنه يوجد في الآونة الأخيرة تقدم كبير في فهم هذه الخباثات على المستوى الجزيئي ومن الممكن أن نتوقع قريباً إقحام المعالجة المعتمدة على الآليات الجزيئية على نطاق واسع في استراتيجيات التدبير والمعالجة في المستقبل القريب .

الباب الثالث

أمراض العنق

الفصل الأول

أمراض العنق و الرأس

إن جراحة العنق و الرأس هو اختصاص هام و واسع جداً و ذلك لما يشمل من آفات ولادية تطورية ، و إنتانية ، و رضية و ورمية .

تشكل الأورام الخبيثة في منطقة العنق و الرأس حوالي 5% من الخباثات عند الرجال و 2% عند النساء ، و تتهم العوامل البيئية مثل التدخين و شرب الكحول و كذلك سوء العناية الصحية بالأسنان و الفم بالعلاقة الوثيقة بالتسبب بكثير من سرطانات العنق و الرأس التي يكون معظمها من نوع (السرطان شائك الخلايا).

يشكل الفحص السريري الدقيق و الشامل للشفتين ، و جوف الفم ، و البلعوم ، و البلعوم الفموي ، و البلعوم الأنفي ، و الحنجرة و كذلك فحص الغدة الدرقية و العقد اللمفية الرقبية حجر الأساس للتشخيص المبكر لآفات هذه المنطقة ، و لعله من حسن الحظ أنه يمكن تسبق سرطانات الفم في كثير من الأحيان بآفات ما قبل سرطانية (كالطلوان) "Leukoplakia" الذي يظهر في معظم الأحيان بشكل مختلط ما بين النسيج الأبيض و التنسج الأحمر "Erythroplasia".

الآفات الولادية

سيتم دراسة التشوهات الولادية التجميلية (شفة الأرنب و شراع الحنك) في قسم جراحة الترميم والتجميل، وسنناقش هنا بقية الآفات الولادية التي تصيب منطقة العنق والرأس.

الكيسات البشروية التضمنية على الخط الناصف

أكثرها شيوعاً في منطقة جسر الأنف و لا تشخص إلا في عمر أشهر أو بضع سنوات و من مميزاتها أنها تتصل بوساطة جيب إلى الفسحة تحت الجافية ، و إن عدم استئصال هذا الجيب يؤدي إلى نسبة عالية من النكس الجراحي و هو ما يستدعي توضيح هذا الاتصال بإجراء

التصوير الشعاعي البسيط و التصوير الطبقي المحوري المحوسب قبل اللجوء إلى العمل الجراحي لاستئصال هذا النوع من الكيسات التي يمكن أن تشاهد أيضاً في منطقة النقرة فوق خط الشعر عادةً و تكون عند إصابتها بالإنتان الثانوي و التقيح مصدراً للإصابة بالتهاب السحايا المتكرر غالباً.

الكيسات البشروية التضمنية على جانب الخط الناصف

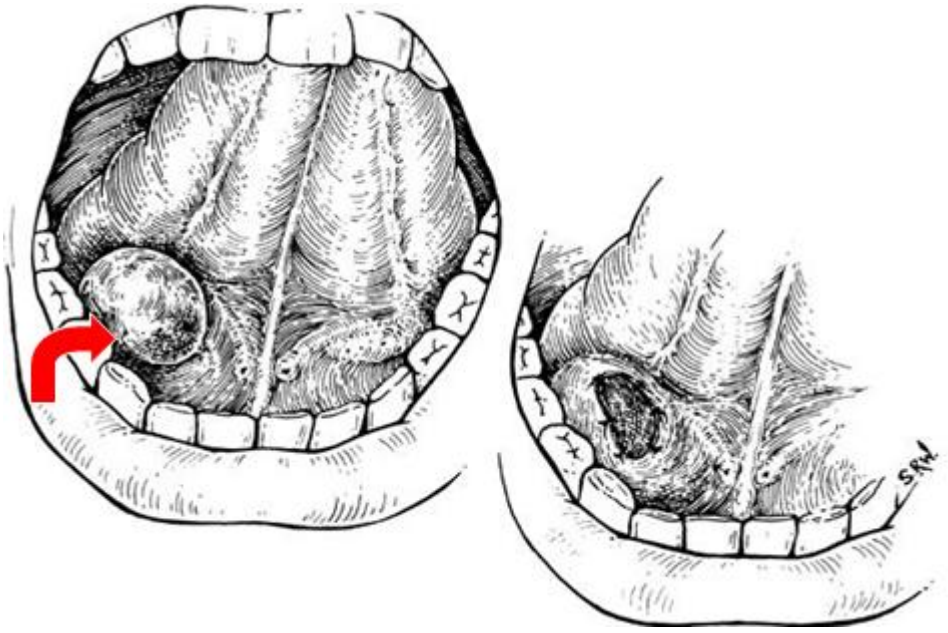
تشبه الكيسات السابقة و تحدث عادة على الجزء الوحشي من الحاجب أو الجبهة و بعضها يكون منغرزاً في سمحاق الجمجمة و متصلاً بكيسة أخرى في الفسحة فوق الجافية يشبه في ذلك الساعة الرملية مما يستوجب الانتباه لذلك عند الاستئصال الجراحي حتى يكون كاملاً.

تضخم اللسان

يحدث تضخم اللسان عادة بسبب إصابته بورم لمفاوي أو وعائي لمفاوي إما أن يكون منتشرا أو موضعاً في جانب واحد من اللسان ، مما يؤدي إلى بروز اللسان خارج الفم و يكون عرضةً للإصابة بالإنتانات الثانوية ، و تكون معالجته بتصغير اللسان باستئصال جزء لا بأس به من أوسط اللسان و أسفله .

الكيسات تحت اللسان

و هي الكيسات التي تدعى (الضفيدعة) "Ranula" و تحدث بسبب انسداد ولادي لأقنية الغدد اللعابية تحت اللسان و قد تتأخر في الظهور بضع سنوات من العمر ، و تكون المعالجة (بالتوخيف) " Marsupialisation " .



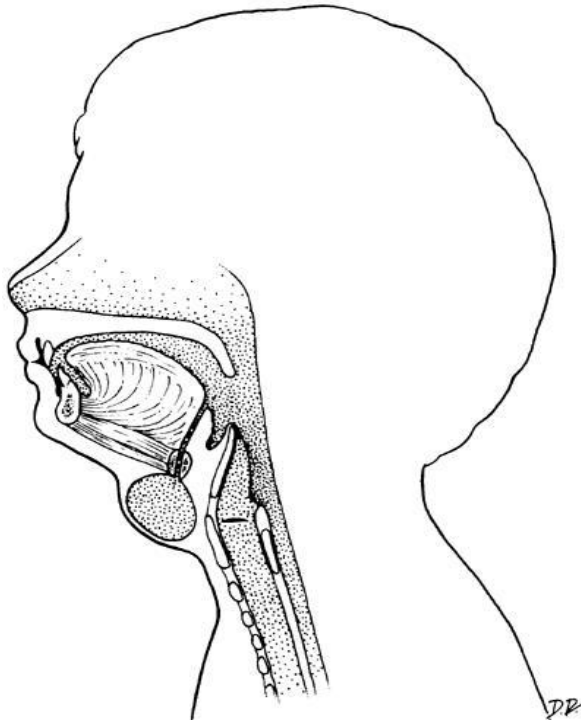
الكيسات الولادية و جيوب العنق

الكيسة الدرقية اللسانية

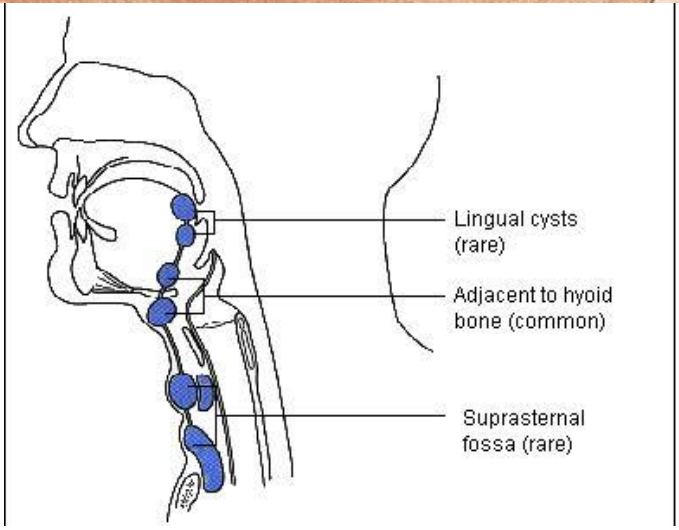
و هي واحدة من أكثر الكتل السليمة في العنق شيوعاً و تأتي في المرتبة الثانية في نسبة الحدوث بعد التهاب العقد البلغمية الرقبية عند الأطفال ، و تعد من التشوهات الناجمة عن عيب تطوري في نشوء الغدة الدرقية ، حيث تنشأ الغدة الدرقية من الثقبة العمياء كنمو بشروي يخترق الأديم المتوسط باتجاه الأسفل أمام البلعوم كرتج مشكل من فصين ، يبقى هذا الرتج مفتوحاً أثناء الهجرة و يعرف باسم القناة الدرقية اللسانية . و تأخذ الغدة الدرقية وضعها النهائي أمام الرغامى في الأسبوع السابع من الحياة الجنينية ، و تختفي القناة الدرقية اللسانية في الأسبوع الثامن حتى العاشر .

إذا بقي قسم من القناة فإن إفرازات الطبقة البشروية لهذه القناة تشكل كيسة ممتلئة بمادة تشبه الغراء ، أما العظم اللامي الذي ينشأ من الأقواس الثانية و الثالثة ، فيتحد من الأمام

ليشمل بشكل وثيق القناة الدرقية اللسانية ، لذلك فإن القناة الدرقية اللسانية توجد عادةً إما أمام العظم اللامي أو ضمنه أو خلفه .

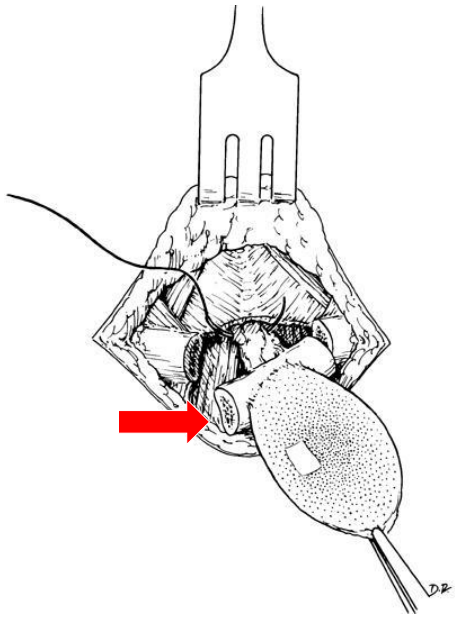


سريرياً يمكن أن تكون الكيسة الدرقية اللسانية غير عرضية و تكتشف عادةً في عمر 5 سنوات و يمكن أن تتأخر في الظهور حتى عمر متأخر ، ترتفع الكيسة في العنق عندما يمد المريض لسانه إلى الأمام ، بسبب تعلقها بقاعدة اللسان ، و تقع عادة على الخط الناصف أو جانبه و لكنه لا يزيد عن 1سم ، و قد تصاب هذه الكيسة بالخمج بسبب غزو الجراثيم الفموية لها ، مما يدفع المريض لطلب المشورة الطبية .



الأماكن المحتملة لوجود الكيسات الدرقية اللسانية

يوضع التشخيص عادةً بالفحص السريري و لا تعتبر الاستقصاءات الشعاعية للغدة الدرقية روتينية لكن يجب دوماً التأكد من وجود نسيج درقي طبيعي في العنق قبل اللجوء لاستئصال الكيسة ، تتمثل المعالجة بإجراء عملية "Sistrunk" و التي تشمل استئصال كامل الكيسة ككتلة واحدة مع استئصال كامل مجرى الناسور حتى اتصالها بقاعدة اللسان و الجزء المركزي من العظم اللامي لتخفيف نسبة النكس.



وجد في 1% من الحالات أن هذه الكيسات تحوي ورماً خبيثاً غالباً ما يكون من النمط الحليمي ، وقد ذكر حدوث السرطان شائك الخلايا ، و سرطان خلايا هرتل ، و السرطان اللامصنع في بعض هذه الكيسات نادراً ، أما سرطان الدرق اللبي فهو لا يوجد عادة في الكيسات الدرقية اللسانية .

الكيسات الغلصمية Branchial cleft cysts

وهي تشوهات ولادية تأتي بالمرتبة الثانية بعد الكيسة الدرقية اللسانية في آفات العنق الولادية التطورية ويمكن أن تظهر سريرياً على شكل كيسات ، نواسير أو جيوب كما يمكن مشاهدة بقايا غضروفية أو زوائد جلدية عند الأطفال .

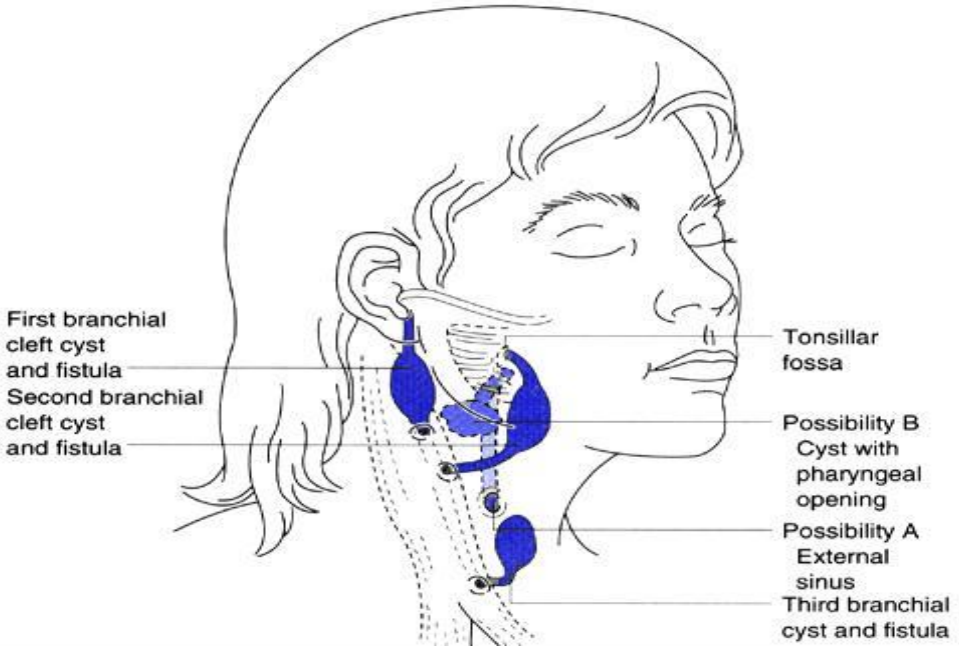
يوجد عند الجنين البالغ خمسة أسابيع من العمر أربعة شقوق بلعومية تفصل بينها أقواس غلصمية. ينمو القوس الثاني مع تطور الجنين إلى الأسفل ليغطي الأقواس الثالثة والرابعة والشقوق الثانية،الثالثة والرابعة ثم يتحد مع أسفل العنق و هذا أمر معروف .

في الحالة الطبيعية تبقى هذه الشقوق المدفونة تحت الأقواس لفترة من الزمن كهوفاً مبطنةً بأديم خارجي ومع تطور الجنين تنغلق هذه الجيوب مع فتحاتها الخارجية .

يحدث التشوه (الكيسات ، النواسير أو الشقوق الغلصمية) في حال خلل هذا التطور الطبيعي وعدم انغلاق الجيوب مع الفتحات الخارجية لها .

سريرياً تظهر هذه الكيسات سريرياً عند الذكور أكثر من الإناث وعادة تكون غير عرضية

تشاهد تشوهات الشق الغلصمي الثاني وهي الأكثر شيوعاً على الحافة الأمامية للعضلة القصية الترقوية الخشائية أما تلك التي تنشأ من الشق الغلصمي الأول فتظهر في منطقة تحت الفك أو أمام الأذن الخارجية وغالبا تتوضع فوق اللامي



تحدث تشوهات الشق الأول عادة كنواسير متقيحة في منطقة الغدة النكفية بالقرب من فروع العصب الوجهي وتمتد إلى مجرى السمع الظاهر أو تنفتح مباشرة تحت حافة الفك السفلي

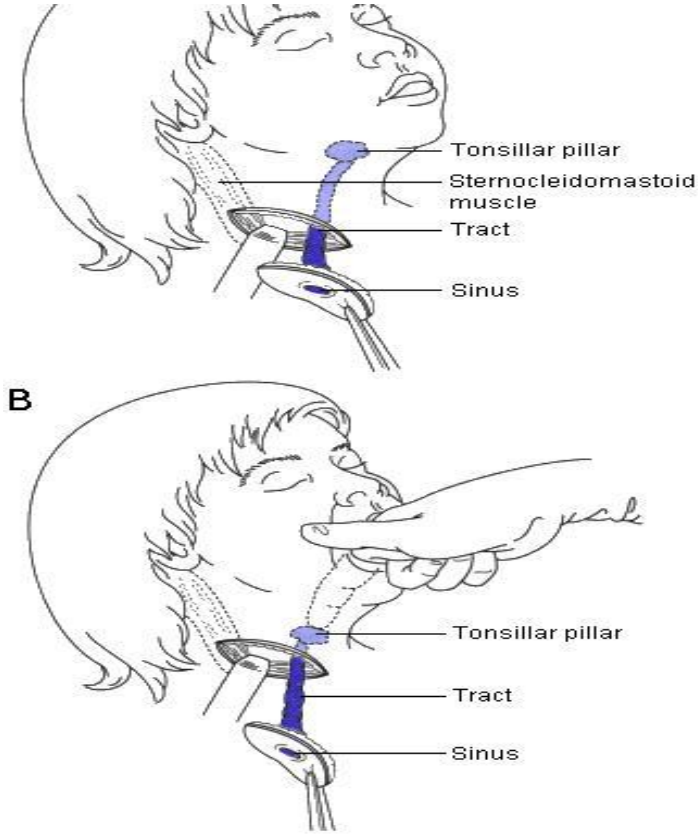
. أما جيوب الشقوق الغلصمية الثانية ونواسيرها فتظهر عادةً على مسير العضلة القصية الترقوية الخشائية في ثلثها السفلي ويمر مجرى الناسور بين تفرع السباتي في العنق مصالباً العصب البلعومي اللساني والعصب تحت اللساني الكبير لتنتهي فتحة الناسور الداخلية في الحفرة اللوزية كما أنه يمكن أن تحدث في الجانبين .

يمكن أن تشاهد تشوهات الشق الغلصمي الثالث نادراً وتنفتح في الجيب الهرمي وكذلك تحدث وبشكل نادر جداً تشوهات الشق الغلصمي الرابع التي تنفتح في المري

إن الكيسات الغلصمية بدون نواسير تحدث بتواتر أكبر عند الولدان الأكبر سناً واليفعان وحتى الكهول مقارنة مع النواسير كما أن موقعها التشريحي أعلى من موقع الفوهات الخارجية للنواسير الغلصمية .

يجب تمييز هذه التشوهات عن كل من الأكياس المصلية الولادية ، و الأورام اللمفاوية، و ضخامات العقد الرقبية ، و اللمفوما، و النقائل العقدية، و الأورام العصبية الليفية، و أورام الجسم السباتي والكتل الالتهابية في العنق .

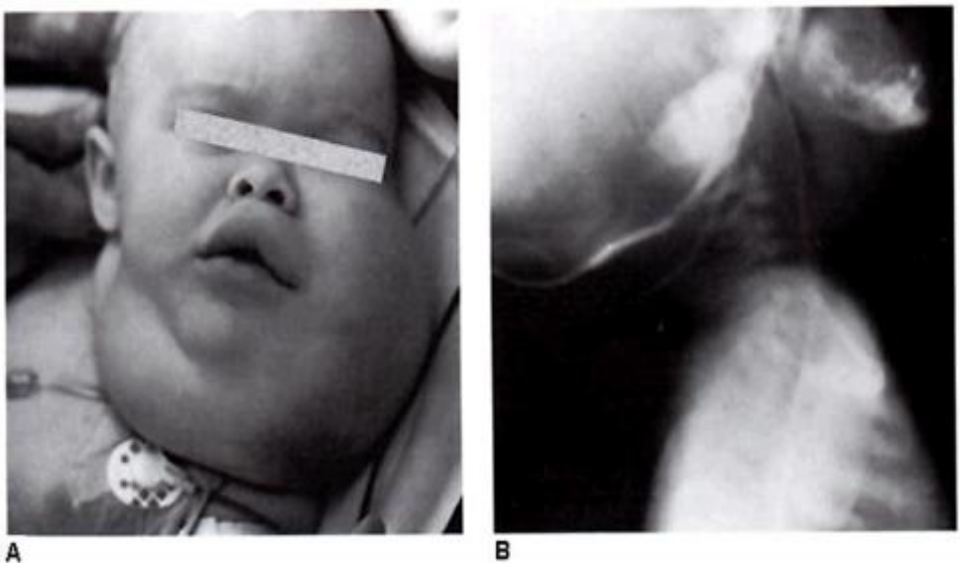
كثيراً ما تصاب النواسير والكيسات الغلصمية بالإنتان الثانوي لذلك ينصح باستئصالها متى وضع التشخيص . ويفضل عدم اللجوء للشق والتفجير في حال الإنتان الثانوي لها ويفضل المعالجة بالصادات وذلك لصعوبة الجراحة بعد ذلك ولأنها تتطلب تمييز فروع العصب الوجهي والعناصر التشريحية المهمة المجاورة .


Tonsillar pillar
Sternocleidomastoid muscle
Tract
Sinus
B
Tonsillar pillar
Tract
Sinus

الأكياس المصلية الولادية Cystic Hygroma

تحدث هذه التشوهات نتيجة توشيظ Sequestration أو انسداد في تطور الأوعية اللمفاوية ويمكن أن تحدث في الإبط ، و المغبن والمنصف لكن معظم الحالات تشاهد في العنق خلف العضلة القصية الترقوية الخشائية .توجد عادة في هذه الكيسات عدة حجب أو أنها تتشكل من عدة كيسات ترتشح في النسج المجاورة وتشوه معالمها التشريحية . يمكن أن تشخص هذه الأكياس منذ الولادة أو أنها تتطور فيما بعد خلال الأسابيع والأشهر الأولى من العمر .

بما أنه من الصعب جداً استئصالها كاملاً فمن الأفضل استئصالها جزئياً وعلى مراحل خشية إصابة المجاورات وأذيتها .



الأورام اللمفاوية الوعائية Lymphangiomas

وهي أورام طرية غالبا ما تشاهد في منطقة النكفة وتنشأ عند الأطفال الصغار وتكون غير مؤلمة بالغالب وقد تتطور إلى أحجام كبيرة لتشكل تحدياً كبيراً لاستئصالها جراحياً . من مميزاتها أنها تنضغط بسهولة ويكون الجلد فوقها بلون طبيعي في حال كون الورم لمفاوياً صرفاً أو بتوسعات وريدية وشعرية في حال الأورام المختلطة بمركب وعائي .

يعزى تشكلها إلى فشل الأوعية اللمفاوية أثناء التطور الجنيني بالاتصال بالأوردة مما يؤدي إلى توسعها وتشكيل فسحات ومجمعات لمفاوية .

الحل جراحي مع الانتباه لفروع العصب الوجهي، ويمكن اللجوء للبزل المتكرر للمحتوى السائلي البلغمي في حال كبر حجمها إذا ما اتخذ قرار تأجيل العمل الجراحي لسبب ما .

من أرشيف الدكتور فهد الشريباتي (ورم وعائي أمام النكفة)

الفصل الثاني

أورام العنق والرأس

يعد سرطان شائك الخلايا الأكثر شيوعاً في منطقة العنق والرأس غالباً ويتطلب تشخيص هذه الآفات الخبيثة التي تمتد من الشفتين وجوف الفم إلى الحنجرة مقاربة منهجية متماثلة . كما أن المعالجات الموجهة نحو المحافظة على الأعضاء وتطوير الخيارات التصنيعية الوظيفية هي جزء هام من التطورات التي يتم إحرازها في هذا المجال من جراحة الأورام والجراحة التصنيعية في الآونة الأخيرة ويبدو أن مستقبل سرطان الرأس والعنق يعتمد على مجال البيولوجيا الجزيئية مع فهم المزيد حول الخصائص المورثية للآلية الإمراضية لهذه الأورام وخيارات المعالجة الإضافية التي يتم تطويرها لتحسين نمط الحياة .

الأسباب والوبائيات

يعد تناول التبغ والكحول من أكثر عوامل الخطورة شيوعاً و يمكن الوقاية منها و تترافق مع تطور سرطان الرأس والعنق حيث يحمل التدخين زيادة بمقدار ضعفين عند الذكور وثلاثة أضعاف عند الإناث وتزداد نسبة الإصابة مع زيادة عدد سنوات التدخين وعدد السجائر التي في يتم تدخينها باليوم الواحد. وكذلك هو الحال فيما يخص تناول الكحول .

يشكل الفيروس الحليمومي البشري HPV أحد الفيروسات المحرضة للظهارة الذي تم كشفه بدرجات مختلفة ضمن العينات المأخوذة من الكارسينوما شائكة الخلايا في مخاطية جوف الفم مع العلم أن الخمج وحده لا يعد كافياً للتحول الخبيث

يترافق كذلك التعرض البيئي للأشعة فوق البنفسجية مع تطور سرطان الشفة وخاصة السفلية حيث أنها بارزة باتجاه الخارج ومعرضة أكثر لأشعة الشمس ما يفسر كثرة حدوث سرطان شائك الخلايا على طول الحافة القرمزية للشفة السفلية .

ومن العوامل الأخرى تدخين الغليون والتخريش الميكانيكي ، و الأذية الحرارية ، والتعرض للمواد الكيماوية المختلفة .وهناك حالات تترافق مع خباثات الرأس والعنق مثل متلازمة Plummer-vinson(غياب HCL ، فقر الدم بعوز الحديد وضمور مخاطية الفم والبلعوم والمري) الأخماج الزهرية المزمنة وكذلك حالات التثبيط المناعي .

تعد الشفة أكثر الأماكن إصابة بسرطانات شائكة الخلايا في منطقة الرأس والعنق يليها اللسان وقاع الفم .

آلية التسرطن

ينجم تطور السرطان عن خسارة آليات نقل الإشارة الخلوية المسؤولة عن تنظيم النمو. بعد الاستحالة الخبيثة تتبدل آلية التضاعف (الانقسام الخيطي)، الموت الخلوي المبرمج apoptosis وكذلك تأثر الخلية بالبيئة المحيطة بها .

تم تحديد العديد من الطفرات التي تترافق مع هذا التحول وكان أهمها الطفرات الحادثة في المورثة p53 ، وقد تحدث الطفرات المورثية عموماً نتيجة للعوامل البيئية مثل التشعيع أو التعرض للمواد المسرطنة ،أو الأخماج الفيروسية ،أو الطفرات العفوية (الحذف ،أو تبادل المواضع ، أو الانزياح).

الأورام البدئية الجديدة في الرأس والعنق

يكون المرضى المشخص لديهم سرطان في منطقة الرأس والعنق عرضة لتطور ورم آخر في السبيل التنفسي والهضمي ويعرف الورم البدئي الجديد الذي يشخص خلال ستة أشهر من اكتشاف الورم البدئي الأول بالورم المتزامن ويشاهد في حوالي 3-4% ، أما الأورام المكتشفة بعد هذه الفترة فتدعى بالأورام غير المتزامنة وتشاهد في 80% من الحالات ويشكل المري الرقبي أحد

أهم الأماكن وأكثرها شيوعاً في تطور السرطان عتد المرضى الذين لديهم آفة بدئية خنيثة في جوف الفم أو البلعوم .

يجب الانتباه سريرياً عند مراجعة المريض بعسرة بلع حديثة مع قصة سرطان في جوف الفم أو سعال مزمن أو سرطان حنجرة و عد ذلك ورماً بدئياً جديداً إلى أن يثبت العكس .

التصنيف المرحلي

وضعت قواعد التصنيف المرحلي لهذه الخباثات من قبل الهيئة الأميركية المركزية للسرطان وذلك باعتماد نظام TNM (الورم البدئي، النقائل إلى العقد اللمفية الناحية والنقائل البعيدة) مع اختلاف T في كل ورم حسب التشريح المتعلق بالمنطقة أما تصنيف N فهو متماثل في جميع أورام الرأس والعنق ما عدا سرطان البلعوم الأنفي

الشفة

أكثر ما تشاهد سرطانات الشفة عند الرجال البيض بأعمار 70-50 ويمكن أن تصيب الأصغر سناً وخصوصاً ذوي البشرة الفاتحة ومن عوامل الخطورة التدخين التعرض المديد للشمس، والتثبيط المناعي .

تحدث معظم الأورام في الشفة على الشفة السفلية 98%-88 ثم الشفة العلوية في 7%-2 وعلى صوار الفم في 1% من الحالات ويسيطر السرطان شائك الخلايا SCC على الأنماط النسيجية لخباثات الشفة عموماً مع إمكانية حدوث أورام أخرى مثل الورم الشوكي القرني keratoacanthoma ،الكارسينوما الثؤلولية verrucous carcinoma، الكارسينوما قاعدية الخلايا BCC التي تشاهد على الشفة العلوية بنسبة أكبر ،و الميلانوما ، و خباثات الغدد اللعابية الصغيرة والأورام من منشأ ميزانشيمي (الساركومات) مثل الورم الناسج الليفي الخبيث، الغرن العضلي الأملس والغرن العضلي المخطط.

تظهر سريرياً على شكل آفة متقرحة على حافة الشفة أو سطح الجلد المجاور وفي حالات أقل على الغشاء المخاطي . قد تكون هناك آفة عقيدية متصلبة محسوسة ضمن الأنسجة العميقة ويشير الخدر أو اضطراب الحس في المنطقة المجاورة إلى ارتشاح الإصابة إلى العصب الذقني .

تشمل علامات سوء الإنذار في أورام الشفة عموماً كلاً من غزو الأغماد العصبية ، و إصابة الفك العلوي أو السفلي ، و الشفة العلوية أو صوار الفم ، و وجود النقائل اللمفية الناحية أو البعيدة ، والمرضى الأصغر من 40 عاماً عند التشخيص .

تعتمد معالجة أورام الشفة على الصحة العامة للمريض المصاب ، و حجم الآفة البدئية ووجود النقائل الناحية . تعالج الآفات البدئية الصغيرة بالجراحة أو التشعيع مع نتائج متماثلة ومقبولة تجميلياً ولكن المفضل دوماً الاستئصال الجراحي الجذري مع تأكيد سلبية الحواف بالفحص النسيجي .يصبح تجريف العنق مستطباً في حال وجود نقائل رقبية تحت الفك وتحت الذقن ظاهرة سريرياً.

يبلغ معدل شفاء سرطان الشفة الإجمالي خلال خمس سنوات حوالي 90% ينخفض للنصف 50% بوجود نقائل عقدية في العنق .

يتطلب تصنيع الضياع المادي في الشفة بعد استئصال الورم استخدام تقنيات خاصة لإعادة ترميم الفم والمحافظة على الوظيفة الحركية ومراعاة الناحية التجميلية

اللسان

تتظاهر الآفة عادةً على شكل كتلة متقرحة أو متبارزة على اللسان وقد تغزو الأورام العصب اللساني والعصب تحت اللساني مباشرة ويؤدي غزو العصبين إلى فقدان الإحساس على الوجه الظهري للسان وانحراف اللسان عند إخراجه من الفم ،التقلصات الحزمية والضمور وينزح اللمف من جوف الفم إلى المسافة تحت الفك السفلي والعقد اللمفية الرقبية العلوية .

تحدث أورام اللسان في أي منطقة منه لكن تبقى الوجوه الجانبية والسطوح البطنية أكثر الأماكن شيوعاً إصابةً وتشمل الأورام البدئية كلاً من الورم العضلي الأملس ، و الغرن العضلي الأملس ، و الغرن العضلي المخطط والورم العصبي الليفي . تشمل المعالجة الجراحية للآفات

الصغيرة T1-2 الاستئصال الموضعي الواسع مع الإغلاق المباشر أو السماح بالشفاء بالمقصد الثاني ويمكن في الحالات المبكرة استخدام الليزر .

قاع الفم

تتخذ أرضية الفم شكل الهلال حيث تمتد من العمود اللوزي الأمامي في الخلف إلى لجام اللسان في الأمام ومن السطح الداخلي للفك السفلي إلى السطح البطني للسان الفموي .ويحوي قاع الفم على فوهات الغدد اللعابية تحت الفك وتحت اللسان .

قد تصاب هذه المنطقة بالورم وامتداده هو ما يحدد استراتيجية العمل الجراحي وجذريته حسب التوضع والارتشاح للمجاورات وكذلك الانتقال للعقد اللمفية الرقبية حيث تتراوح جذرية العمل الجراحي من الاستئصال الموضع إلى استئصال نصف الوجه مما يشكل التحدي الكبير في عمليات إعادة الترميم والإعاضة الوظيفية والتجميلية باستخدام مختلف وسائل الجراحة الترميمية والتصنيعية من شرائح وطعوم مختلفة بغية الوصول لنتيجة مقبولة .

الأورام البدئية المجهولة

من الممكن في حالات خاصة أن يراجع المريض الطبيب بنقائل إلى العقد اللمفية الرقبية دون وجود علامات سريرية أو شعاعية لورم بدئي في السبيل الهضمي التنفسي العلوي وهذا ما يدعى بالورم البدئي مجهول المنشأ أو الخفي .ومن هنا يتبين أهمية الفحص الدقيق تحت التخدير العام إن لزم الأمر وأخذ خزعات نسيجية مباشرة من قاعدة اللسان وأثلام الحفرة اللوزية وكذلك البلعوم الأنفي ومن المفيد أحياناً استئصال اللوزة الحنكية أحادي الجانب وفحصها نسيجياً ، و تنظير الحنجرة مع قاعدة اللسان وأخذ خزعات من الجيوب الكمثرية وكذلك فحص البلعوم الأنفي مجدداً.

كتل العنق

تختلف كتلة العنق عند مريض مدخن وكحولي بعمر خمسين عاماً مع قرحة مرافقة بالفم عن كتلة رقبية كيسية لدى مريض عمره 18 عاما يعاني من انتان تنفسي علوي يجب أخذ قصة

سريرية مفصلة وكاملة كسائر الشكايات وإجراء فحص دقيق وكامل للرأس والعنق والذي يجب أن يشمل تنظير الحنجرة المرن .

يعتمد التشخيص التفريقي لكتل العنق على التوضع وعلى عمر المريض المصاب حيث تكون معظم كتل العنق عند الأطفال التهابية أو ولادية المنشأ أما في البالغين فإن كتلة العنق التي يزيد قطرها عن 2 سم تشكل آفة خبيثة في أكثر من 80% من الحالات وبمجرد وضع التشخيص التفريقي يمكن البدء بالإجراءات التشخيصية المتممة لتحديد طبيعة الآفة وتشكل الخزعة بالإبرة الرفيعة FNA مع توجيه شعاعي أو بدونه أداة قيمة في وضع خطة التدبير التالي . ومن الممكن اللجوء في حالات أخرى لإجراء الخزعة المفتوحة عندما تكون قائمة التشخيص التفريقي لاتزال طويلة .

إن نماذج انتشار الأورام البدئية في الرأس والعنق معروفة بشكل جيد ويختلف توضع النقائل ونسبة حدوثها حسب الورم البدئي وهناك خوارزميات عديدة اختصاصية في تحريف العقد اللمفية حسب مستويات التصريف اللمفاوي لكل ورم وكذلك في إتمام العلاج الجراحي ومشاركة بقية أنواع العلاجات الأخرى كالتشعيع والعلاج الكيماوي المتمم بغية الوصول لأفضل نتيجة في معالجة الورم .

أورام الغدد اللعابية

تقسم الغدد اللعابية إلى الغدد الكبرى وتشمل الغدة النكفية ، تحت الفك وتحت اللسان أما الغدد اللعابية الصغرى فهي تنتشر في مخاطية السبيل الهضمي التنفسي العلوي وتعد أورام الغدد اللعابية غير شائعة نسبياً حيث تشكل أقل من 2% من جميع التنشؤات في الرأس والعنق.

تنشأ 85% من تنشؤات الغدد اللعابية على حساب الغدة النكفية ومعظمها سليمة وأكثر الأنماط النسيجية شيوعاً هو الورم الغدي عديد الأشكال pleomorphic adenoma أو الورم المختلط السليم benign mixed tumor وعلى النقيض من ذلك فإن أكثر من 50% من الأورام التي تنشأ على حساب الغدتين تحت الفك وتحت اللسان تكون خبيثة . أما أورام الغدد اللعابية الصغيرة فتحمل نسبة خباثة أعلى حيث تصل إلى 75% .

ورم مختلط في الغدة النكفية (من أرشيف الدكتور فهد شريباتي)

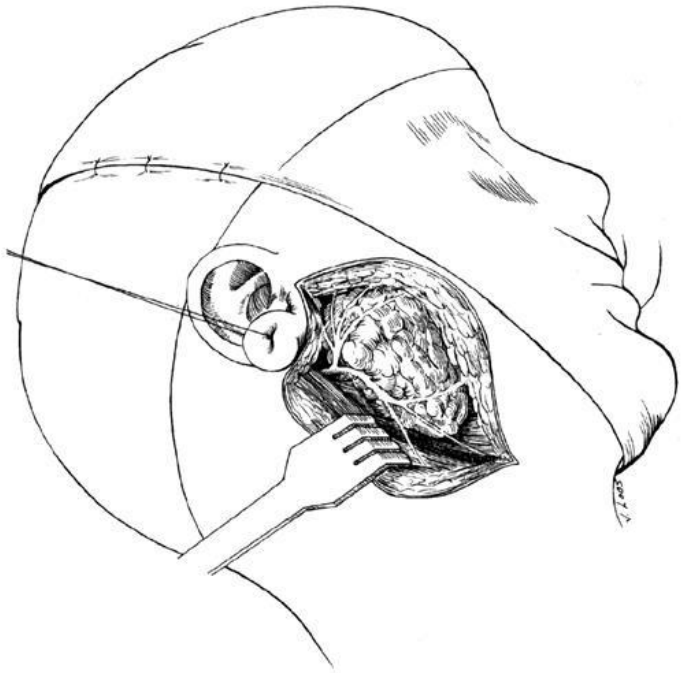
تكون أورام الغدد اللعابية عادة بطيئة النمو وواضحة الحدود ويشك بالخباثة فيها عند حدوث تطور سريع بالنمو ، و الألم ، و الخدر والضعف أوالشلل الوجهي حيث قد يرتشح الورم بالعصب الوجهي الذي تكتنفه الغدة النكفية بين فصيها السطحي والعميق ومن العلامات المنذرة بالخباثة أيضاً غزو الجلد وتثبيته إلى ذروة الناتئ الخشائي ،كما يشير الضزز إلى غزو العضلة الماضغة أو العضلات الجناحية .

طبقي محوري لورم مختلط بالنكفة

تظهر أورام الغدة تحت الفك ككتلة في العنق تحت الفك السفلي وتبدو أورام الغدة تحت اللسان على هيئة انتباج كتلي في قاع الفم وقد تغزو هذه الأورام العصب اللساني أو تحت اللساني مسببة الخدر أو الشلل أما أورام الغدد اللعابية الصغيرة فتظهر بكتل غير مؤلمة تحت المخاطية وأكثر ما تشاهد في منطقة اتصال الحنك الرخو بالحنك الصلب .

يشكل المرنان الوسيلة الأكثر حساسية في تحديد امتداد الورم للنسج الرخوة وإصابة البنى المجاورة .ويمكن الاستعانة بإجراء الرشافة بالإبرة الرفيعة في بعض الحالات .

تقسم أورام الغدد اللعابية السليمة والخبيثة منها إلى أورام ظهارية ، و غير ظهارية وانتقالية . تشمل الأورام الظهارية السليمة الورم الغدي عديد الأشكال pleomorphic adenoma 80%



، الورم الغدي وحيد الشكل monomorphic adenoma، ورم وارثون warthin's tumor ،ورم الخلايا الحمضية oncocytoma ، والتنشؤات الزهمية sebaceous .أما الآفات السليمة غير الظهارية فتشمل كلاً من الورم الوعائي ، و أورام الغمد العصبي ، والورم الشحمي .تعالج جميع الأورام السليمة بالاستئصال الجراحي للغدة المصابة أو استئصال الفص السطحي فقط في حال إصابة النكفة مع تسليخ العصب الوجهي والحفاظ عليه.

تتراوح الخلايا الخبيثة في عدوانيتها من منخفضة الدرجة إلى عالية الدرجة ويعتمد سلوكها الورمي على الخصائص النسيجية للورم، و درجة الغزو، و وجود النقائل اللمفاوية الناحية .

تشكل الكارسينوما المخاطية البشرانية mucoepidermoid carcinoma أكثر التنشؤات شيوعاً الظهارية الخبيثة في الغدد اللعابية ويتألف الورم منخفض الدرجة فيها من خلايا مفرزة

للمخاط بشدة في حين تسود الخلايا نظيرة البشرة في الورم المخاطي البشراني عالي الدرجة بشكل يشابه الكارسينوما شائكة الخلايا غير المتقرنة في سلوكه السريري وخصائصه النسيجية .

تأتي الكارسينوما الكيسية الغدانية adenoid cystic carcinoma في المرتبة الثانية من حيث الشيوع عند البالغين مع ميل شديد لإصابة الأعصاب والنقائل البعيدة مع أنها تنمو بشكل مخاتل .

بشكل عام تبقى الجراحة المعالجة الأساسية لخباثات الغدد اللعابية عموماً وتشمل المبادئ الجراحية الأساسية استئصال الغدة المصابة ككتلة واحدة مع الحفاظ على جميع الأعصاب إلا إذا كانت مرتشحة بالورم وفي حال إصابة الفص الوحشي من النكفة فقط فيستطب استئصال الفص السطحي للغدة النكفية والمحافظة على العصب الوجهي وتفرعاته وكذلك الأمر حتى في حال امتداد الورم للفص العميق للنكفة يجب دوما بذل الجهد للحفاظ على العصب الوجهي إلا إذا كان مصابا ومرتشحاً بالغزو الورمي المباشر .وتطبق المعالجة الشعاعية الرادفة بعد الجراحة في حالات خاصة .

تشمل إزالة الخباثات تحت الفك كلاً من استئصال الغدة الواسع مع تجريف العقد اللمفاوية تحت الذقن وتحت الفك .يستطب الاستئصال الجذري في الأورام التي تغزو الفك السفلي ، اللسان ، أو قاع الفم ويجرى تجريف العقد اللمفاوية العلاجي في حال تضخمها سريرياً أو حين يكون الورم من النوع الذي تتجاوز احتمالية النقائل اللمفاوية فيها 20% كما في الأورام المخاطية البشرانية عالية الدرجة .

يلعب التشعيع التالي للعمل الجراحي دوراً هاماً في معالجة خباثات الغدد اللعابية وتكون المعالجة الشعاعية مستطبة في الإصابات خارج الغدة ، و غزو الغمد العصبي ، و الغزو المباشر للبنى المجاورة ، و النقائل اللمفاوية الناحية ، والأورام عالية الدرجة .

الباب الرابع

آفات الغدة الدرقية

الفصل الأول

اعتبارات عامة

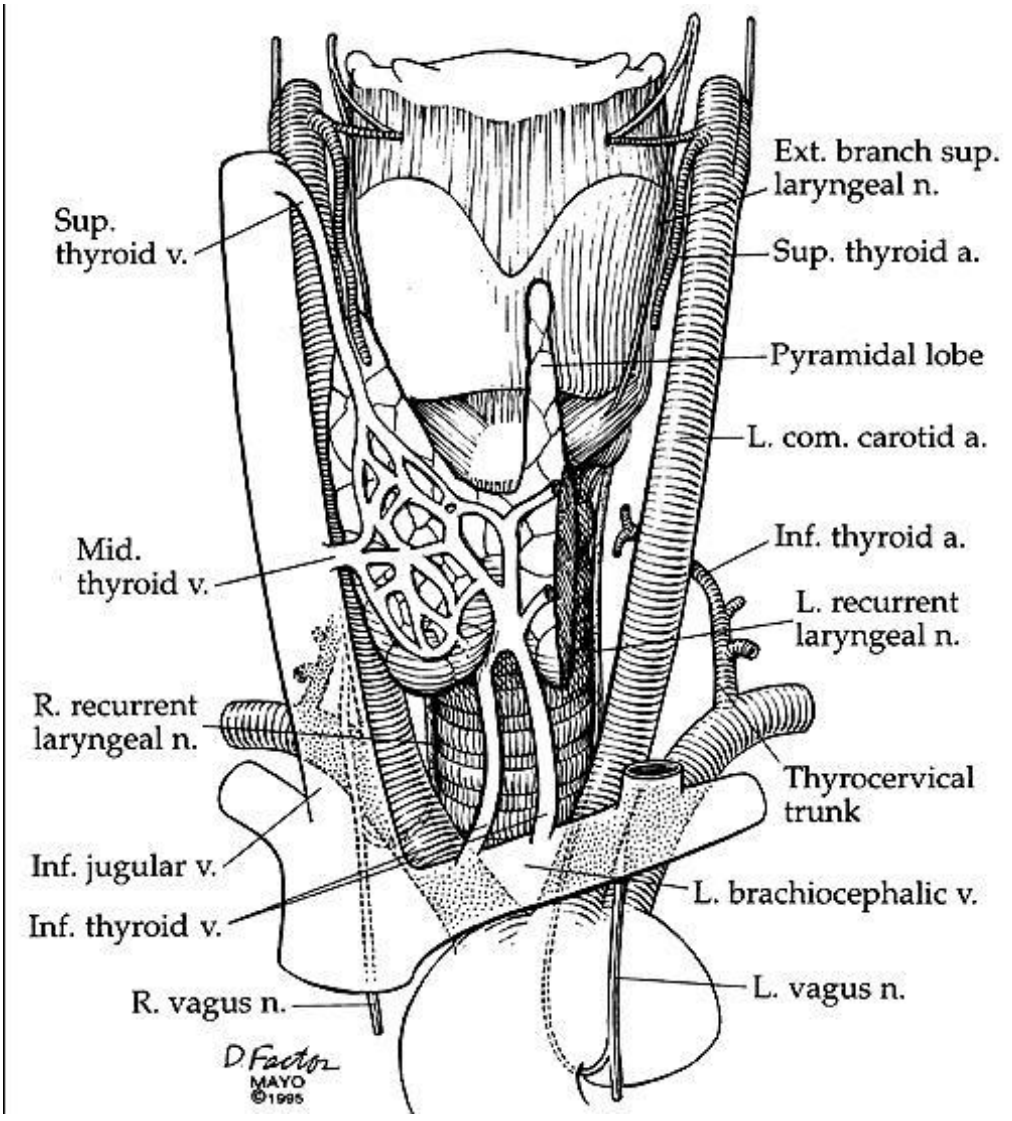
لمحة تشريحية

تعد الغدة الدرقية من الغدد المهمة جداً في جسم الإنسان وهي غدة داخلية الإفراز تقع في مقدم العنق أمام الرغامى تزن حوالي 20 غرام عند الإنسان البالغ وهي محدبة من الأمام ومقعرة من الخلف .ينقسم الصفاق العميق للعنق إلى غمد أمامي وخلفي ليشكل محفظة حول الغدة وهي ما يدعى بالمحفظة الكاذبة أما المحفظة الحقيقية للغدة فتكون ملتصقة تماماً بالغدة وترسل حجباً داخلها لتشكل فصيصات كاذبة غير كاملة.وتتكثف محفظة الغدة عند الرباط المعلق الخلفي أو مايسمى برباط بيري Berry بالقرب من الغضروف الحلقي والحلقات الرغامية العلوية . يتوضع الفصان الدرقيان الأيمن والأيسر قرب الغضروف الدرقي ويلتحمان على الخط الناصف في منطقة البرزخ isthmus الذي يتوضع في الحالات النموذجية تحت الغضروف الحلقي مباشرة .يشاهد الفص الهرمي الذي يمثل النهاية السفلية للقناة الدرقية اللسانية في حوالي 50% من الحالات وتكون الغدة بالكامل مغطاة بالعضلات الشريطية strap muscles القصية الدرقية والقصية اللامية .

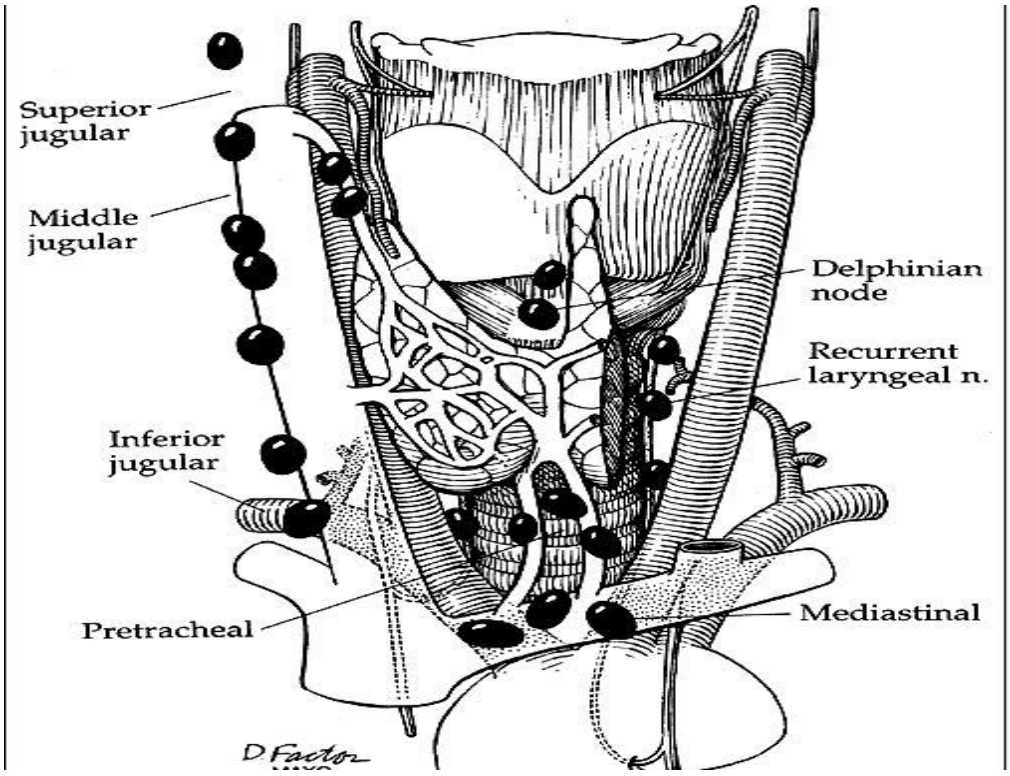
تقع جارات الدرق على الوجه الخلفي للفصين الدرقيين وضمن المحفظة الجراحية أما العصبان الحنجريان الراجعان فيقعان أنسي الفصين الدرقيين بالأخدود مابين الرغامى والمري بالجهتين .

إن التروية الدموية للغدة الدرقية جيدة جداً وتأتي من الشريان الدرقي العلوي فرع السباتي الظاهر ومن الشريان الدرقي السفلي الذي يصعد من الجذع الدرقي الرقبي الذي يتفرع من الشريان تحت الترقوة وينشأ الشريان الدرقي الناصف أو الأسفل (thyroidea ima artery) من الأبهر مباشرة أو من الشريان العضدي الرأسي الأيمن في أقل من 5% من الأشخاص حيث

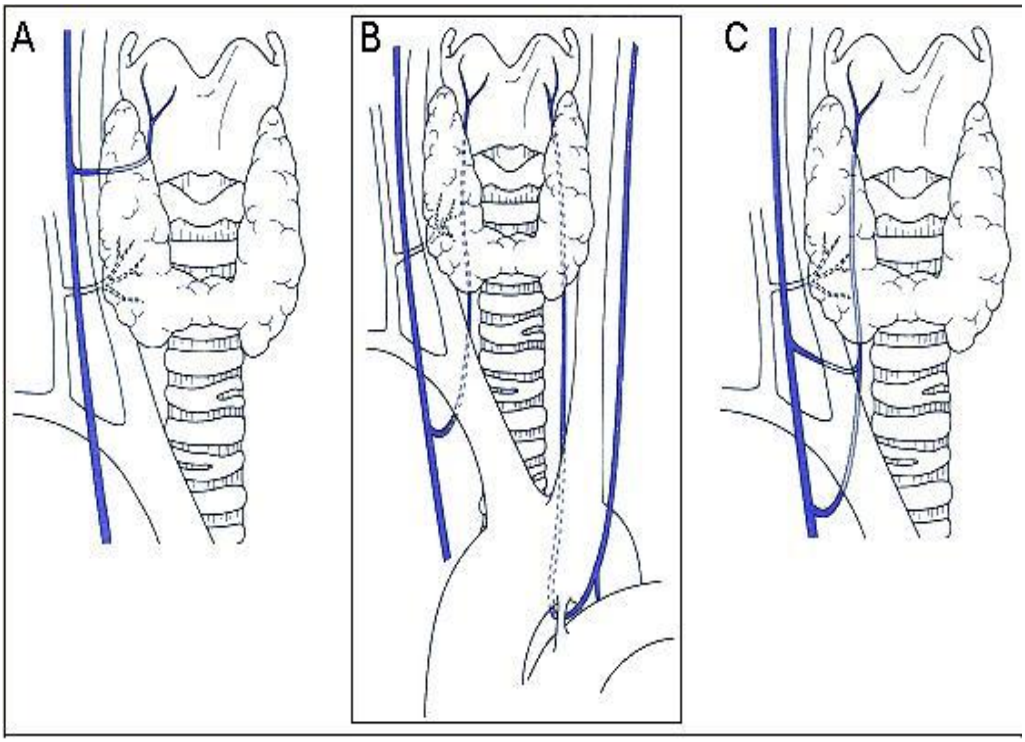
يدخل الغدة الدرقية من الأسفل أو يحل محل الشريان الدرقي السفلي .يكون الشريان الدرقي السفلي على تجاور صميمي مع العصب الحنجري الراجع مما يستوجب عزله عند ربط الفروع الشريانية لتجنب إصابته . ويعود الدم الوريدي عبر أوردة سطحية صغيرة وعديدة تتجمع لتشكل أوردة رئيسية : العلوي والمتوسط والسفلي يرافق كلاً من الوريد العلوي والسفلي الشريان المرافق ليصب الوريد العلوي في الوداجي الباطن في كل جهة أما الوريد السفلي فيصب في الوريد العضدي الرأسي بعد أن يشكل ضفيرة وريدية بينما يصب الوريد المتوسط والذي يعد أقل أوردة الدرق ثباتاً في الوداجي الباطن أيضا .



تنزح عن الغدة الدرقية شبكة غزيرة من الأوعية اللمفاوية و تتصل الأوعية اللمفاوية لكلا الفصين فيما بينها عبر البرزخ وتنزح اللمف إلى البنى والعقد المحيطة بالدرق كالعقد أمام الرغامى ، و العقد حول الرغامى، و العقد حول الدرق ، و العقد حول الحنجري الراجع و العقد المنصفية العلوية ، و العقد خلف البلعوم ، و العقد المريئية ، وسلسلة العقد الوداجية العلوية ، و المتوسطة ، والسفلية وبذلك يمكن تصنيف العقد إلى مستويات سبعة ، وتتضمن الحجرة المركزية العقد المتوضعة في المنطقة بين غمدي الدرق في حين تشاهد العقد المتوضعة وحشي الأوعية في الحجرة الوحشية وهذه المستويات على غاية من الأهمية في تشريح هذه المنطقة ومعرفتها ضرورية لتطبيق المعالجة الأمثل عند تدبير سرطانات الدرق التي تنتشر عن طريق اللمف كالسرطان الحليمي واللبي .وعموماً يمكن لسرطان الدرق أن ينتقل لأي من هذه المستويات إلا أن الانتقالات إلى العقد تحت الفكية (المستوى الأول) تعد نادرة .



ينشأ العصب الحنجري الراجع الأيسر من العصب المبهم عند عبوره قوس الأبهر حيث يلتف حول الرباط الوريدي ويصعد للأعلى والأنسي في العنق ضمن ميزابة بين المري والرغامى (الميزابة المريئية الرغامية).أما العصب الحنجري الراجع الأيمن فينشأ من المبهم الأيمن في مكان تقاطعه مع الشريان تحت الترقوة الأيمن ويسير خلف الشريان قبل صعوده في العنق ويكون بذلك مساره أكثر انحرافا من الأيسر ، وليس من غير الشائع أن يتفرع العصبان أثناء مسيرهما في العنق ويمران أمام فروع الشريان الدرقي السفلي أو بينها أو خلفها .



عند تعرض أحد العصبين الراجعين للأذية فإن ذلك يؤدي إلى شلل الحبل الصوتي في الجهة الموافقة إما بوضعية التقريب (صوت طبيعي إنما ضعيف) أو التبعيد (بحة صوت وعدم فعالية السعال) .وفي حال الأذية ثنائية الجانب قد يزول الصوت تماماً أويؤدي إلى انسداد في الطرق الهوائية مما يستوجب إجراء فغر الرغامى الإسعافي .

وتتلقى الغدة الدرقية تعصيبها الودي من العقد الودية الرقيبة العلوية والمتوسطة عبر ألياف تدخل إلى الغدة مع الأوعية الدموية وهي تعمل على ضبط المقوية الوعائية أما الألياف نظيرة الودية المشتقة من المبهمين فتصل عبر العصبين الحنجريين الراجعين كما ذكرنا سابقاً

تقسم الغدة الدرقية نسيجياً من الناحية المجهرية إلى فصيصات يحتوي كل منها على 20-40 جريباً وتحتوي الغدة عند البالغ مايقارب ثلاثة ملايين جريب ، تكون الجريبات كروية الشكل يبلغ قطرها وسطياً 30 ميكرومتر مبطنة بخلايا ظهارية مكعبة تحوي على مخزن مركزي للمادة الغروانية التي تفرز من الظهارة تحت تأثير ال TSH ، أما المجموعة الثانية من الخلايا الدرقية المفرزة فهي الخلايا جانب الجريبات Parafollicular cells أو ما يسمى الخلايا C والتي تحوي الكالسيتونين وتفرز وإما أن تكون معزولة أو بشكل مجموعات صغيرة من الخلايا في اللحمة بين الجريبات تتوضع في القطبين العلويين للدرق .

لمحة فيزيولوجية

تبلغ الحاجة اليومية الوسطية من اليود حوالي 0.1 ملغ. المعدل اليومي لتناول اليود هو 150-300 ميكروغرام تأتي من أنواع مختلفة من الغذاء كالأسماك ، الحليب ، والبيض وقد تمت إضافة اليود إلى ملح الطعام والخبز في الأماكن التي ينقص فيها. وتحوي الغدة الدرقية حوالي 5000-8000 ميكروغرام من اليود وتفرز يومياً 60 ميكروغرام ضمن الهرمون الدرقي ، لذا فإن الغدة الدرقية تحوي على احتياطي من اليود لمدة ثلاثة أشهر .

يتحول اليودين iodine إلى يوديد iodide في المعدة والعفج سريعاً ثم يمتص من الأمعاء إلى الدم ليتوزع بشكل متجانس في الحيز خارج الخلوي ، وينقل اليوديد بشكل فعال إلى الخلايا الجريبية الدرقية بوساطة آلية معتمدة على ATP ، وتشكل الغدة الدرقية مستودعاً لأكثر من 90% من محتوى الجسم من اليود وتشكل الهدف الذي تأتيه ثلث كمية اليود في المصل وتطرح باقي الكمية من اليود الفائض عن طريق البول .

يتم تركيب الهرمون الدرقي عبر عدة مراحل و تتضمن المرحلة الأولى قبط اليود الذي يتم بالنقل الفعال لليوديد عبر الغشاء القاعدي للخلية الدرقية من خلال بروتين غشائي معتمد على

ATP . وتتمثل المرحلة الثانية بأكسدة اليوديد إلى يود واتحاده مع ثمالات التيروزين على الثايروغلوبولين الموجود في الجريبات الدرقية لتتشكل جزيئات أحادي يود التيروزين MITs وثنائي يود التيروزين DITsبوساطة البيروكسيداز الدرقي وحديثاً تم اكتشاف بروتين ال pendrin الذي يتواسط تدفق اليود نحو الخارج عند الغشاء القمي للخلية، في المرحلة الثالثة يتحد جزيئان من DIT لتشكل رباعي يود التيروزين أو التيروكسين T_4 أو أن يتحد جزيء DIT مع جزيء MIT لتشكيل ثلاثي يود التيروزين T_3 أو ثلاثي يود التيروزين العكسيRT_3 ، وفي المرحلة الرابعة تتم حلمهة الثايروغلوبولين ليتحرر T_4– T_3 و أحادي وثنائي يود التيروزين وفي المرحلة الخامسة يتم نزع اليود من المركبين الأخيرين لينتج اليوديد الذي يعاد استخدامه من قبل الخلية الدرقية ثانية .

في حالة السواء الدرقي يكون معظم الهرمون الدرقي بشكل T_4 وينتج من الغدة الدرقية ويتحرر منها مباشرة ولاتنتج أكثر من 20% من T_3 الإجمالي وتتشكل معظم كمية T_3 المتوفرة بنزع اليود المحيطي من T_4 ويحدث ذلك في الكبد، العضلات والفص الأمامي للغدة النخامية .أما في حالات فرط نشاط الدرق وعوز اليود فيكون T_3 هو الهرمون الرئيسي المفرز المسيطر.

تنتقل الهرمونات الدرقية في الدم مرتبطة ببروتينات حاملة لها مثل الغلوبولين المتحد بالتيروكسين thyroxine binding globulin (TBG) وطليعة الألبومين المتحد بالتيروكسين thyroxine binding prealbumin (TBPA). وتكون نسبة الهرمونات الدرقية T_3وT_4 الحرة قليلة المقدار للغاية وتشكل الجزء الفعال حيوياً.

يعد T_3 هو الأقوى بثلاثة أو أربعة أضعاف رغم قلة مستوياته الجائلة في الدم وتكون نسبة ارتباطه بالبروتينات أقل مقارنة ب T_4 وبذلك فهو يدخل الأنسجة الهدف بسهولة أكبر ويبلغ نصف عمره الوسطي حوالي يوم واحد مقارنة بسبعة أيام بالنسبة ل T_4 .

يتم تنظيم إفراز الهرمونات الدرقية من قبل المحور الوطائي النخامي الدرقي ، حيث ينتج الوطاء الهرمون المحرر للحاثة الدرقية TRH الذي يقوم بتحريض النخامة على إفراز الحاثة الدرقية TSH الذي يتواسط عملية قبط اليود من قبل الغدة الدرقية و إفراز هرمونات الدرق وتحريرها بالإضافة إلى زيادة خلوية الغدة الدرقية وتوعيتها ويتم كذلك تنظيم إفراز TSH من الفص

الأمامي للغدة النخامية بآلية التلقيم السلبي الراجع ويعتبر T_3 أكثر أهمية في السيطرة على حلقة التلقيم الراجع كما يقوم أيضاً بتثبيط تحرر TRH .

تعد الغدة الدرقية كذلك قادرة على التنظيم الذاتي للإفراز الهرموني الخاص بها الأمر الذي يسمح لها بتعديل وظيفتها بشكل مستقل عن TSH .

التأثير الاستقلابي للهرمون الدرقي

تؤثر هرمونات الدرق في جميع الأنسجة وتعد مهمة في تطور الدماغ عند الجنين ونضج الهيكل العظمي .وتؤدي الهرمونات الدرقية إلى زيادة في استهلاك الأوكسجين – زيادة في انطلاق الحريرات – زيادة في تصنيع البروتينات – زيادة في استقلاب النشويات – زيادة السكر في الدم – وتؤثر كذلك في استقلاب الشحوم حيث تخفض من نسبة الكولسترول .

تعمل الهرمونات الدرقية على زيادة القلوصية وسرعة النقل في العضلات بزيادة ترجمة Ca^2 ATPase في الشبكة العضلية وزيادة مستقبلات بيتا الأدرنرجية وتركيز البروتينات G ، تتناقص مستقبلات ألفا في العضلة القلبية وتتضخم تأثيرات الكاتيكولامينات .

كما تعتبر الهرمونات الدرقية مسؤولة عن المحافظة على استجابة التنفس الطبيعية لنقص الأكسجة وارتفاع ثاني أوكيد الكربون ، وتؤدي أيضاً إلى زيادة حركية الأمعاء مما يؤدي للإسهالات في حالات فرط النشاط والإمساك في حالات قصور الدرق .

اختبارات وظائف الدرق المخبرية

لايكفي إجراء اختبار وحيد لتقييم الوظيفة الدرقية في جميع الحالات ويجب دوماً تفسير النتائج المخبرية في سياق الموجودات السريرية ،أما وفي حالات المرضى الذين لديهم عقد درقية وسواء درقي سريري فيمكن الاكتفاء بإجراء اختبار وحيد وهو TSH .

معايرة TSH المصل

تبلغ القيمة الطبيعية له في المصل 5-0.5 ميكرو وحدة دولية/ مل .وتعكس مستوياته في المصل قدرة النخامة الأمامية على استشعار مستويات T_4 الحر ويلاحظ علاقة عكسية بين مستويات T_4 الحر في الدوران ولوغاريتم تركيز TSH ولذلك فإن مجرد حدوث تبدل طفيف في

مستوى T_4 الحر سيؤدي إلى انزياح كبير في مستوى TSH وفي الآونة الأخيرة باتت معايرة TSH فائقة الحساسية من أكثر الاختبارات حساسية ونوعية في تشخيص حالات الاضطرابات الوظيفية للغدة الدرقية وأتاحت إعاضة الهرمون الدرقي وإعطاء المعالجة المثبطة بالشكل الأمثل العودة لحالة السواء الدرقي لدى المرضى .

معايرة T_4 الكلي ومعايرة T_3 الكلي

تبلغ القيم الطبيعية لمستويات T_4 الإجمالي بين 150-55 نانومول/ ل وبالنسبة لمستويات T_3 الإجمالي بين 3.5-1.5 نانومول/ل وتقاس بالمعايرة المناعية الشعاعية وترتفع مستويات T_4 الكلي في حالات فرط نشاط الدرق وعند المرضى الذين لديهم ارتفاع الثايروغلوبولين بشكل ثانوي للحمل ،أو الذين يستخدمون الاستروجينات أو البروجسترونات أو في الأمراض الولادية وتنخفض مستوياته الإجمالية في قصور الدرق ولدى المرضى الذين لديهم نقص في مستويات الثايروغلوبولين بسبب استخدام الستيروئيدات وفي الآفات المضيعة للبروتين كالنفروز وقد تكون الوظيفة الدرقية في حالة سواء لدى هؤلاء المرضى إذا كانت مستويات T_4 الحر في المصل طبيعية. وتعتبر معايرة T_3 الإجمالي مهمة عند المرضى بفرط نشاط سريري مع مستويات طبيعية من T_4 و أولئك الذين يمكن أن يعانوا من انسمام درقي ناجم عن T_3 وممكن أن تزداد عادة مستويات T_3 الإجمالية في بداية القصور الدرقي .

معايرة T_4الحر ومعايرة T_3 الحر

تبلغ القيمة الطبيعية لمستويات T_4 الحر 28-12 بيكومول/ل ولاتعاير بشكل روتيني في أمراض الدرق ويقتصر استخدامه على حالات فرط النشاط الباكر حيث تكون مستوياته الإجمالية طبيعية كما تزداد مستوياته عند المرضى الذين لديهم مقاومة ل T_4 في الأعضاء النهائية ولكن تبقى قيم TSH لديهم ضمن الحدود الطبيعية .

تفيد معايرة T_3 الحر الذي تبلغ قيمه الطبيعية بين 9-3 بيكومول/ل في تأكيد فرط النشاط الباكر حيث ترتفع مستويات الجزء الحر من الهرمونات الدرقية قبل أن ترتفع المستويات الإجمالية .

معايرة TRH الهرمون المحرر للحاثة الدرقية

استخدم سابقاً لتقييم الوظيفة الإفرازية عند المرضى بفرط نشاط درقي طفيف ، لكنه استبدل حالياً بمعايرة TSH فائق الحساسية في أغلب الحالات.

معايرة الأضداد الدرقية

تشمل الأضداد الدرقية كلاً من مضادات الثايروغلوبولين ومضادات الأجسام الدقيقة أو مضادات الببيروكسيداز الدرقي والغلوبولين المناعي المحرض للدرق .

ليس لهذه الأضداد علاقة بالوظيفة الدرقية ، لكنها تشير إلى وجود مشكلة مناعية في الدرق كما يحدث عادة في أنواع التهاب الدرق المناعي الذاتي حيث لوحظ ارتفاع قيم هذه الأضداد في حوالي 80% من حالات التهاب الدرق من نمط هاشيموتو ، ولكن يجب الانتباه بأنها قد ترتفع في حالات أخرى مثل داء غريفز ،و السلعة عديدة العقد ، وأحياناً في أورام الغدة الدرقية .

معايرة الثايروغلوبولين

في الحالة الطبيعية لا يتحرر الثايروغلوبولين في الدوران العام بكميات كبيرة ولكنه يرتفع إلى مستويات كبيرة في الحالات التي تؤدي إلى تخرب في الغدة الدرقية كما هو الحال في التهابات الدرق أو حالات فرط الفعالية مثل داء غريفز والسلعة متعددة العقد .

أكثر ما يستخدم هذا الإجراء في مراقبة المرضى الذين لديهم سرطان درقي جيد التمايز لتحري النكس الورمي بعد الاستئصال الجراحي التام للغدة الدرقية أو تخريب النسيج الدرقي باليود المشع

اختبارات وظائف الدرق الشعاعية

ومضان الدرق باليود المشع

من المعروف أن للغدة الدرقية ألفة لليود ويمكن استخدام هذا المبدأ في تصوير الغدة ورسمها اعتماداً على قبط اليود من خلالها . يستخدم كلاً من اليود I_{123} واليود I_{131} و كذلك التكنيسيوم TC^{m99} في تصوير الغدة الدرقية الومضاني .

يصدر اليود I_{123} جرعة ضئيلة من الإشعاع ويبلغ نصف عمره الحيوي 14-12 ساعة ويستخدم في تصوير آفات الغدة الدرقية الولادية أو السلعة الدرقية ، أما اليود I_{131} فيحمل جرعة إشعاعية أعلى ونصف عمره 10-8 أيام ويستخدم في مسح ومعالجة سرطانات الدرق المتمايزة وخاصة في حالات النقائل البعيدة .وكذلك الحال بالنسبة للتكنيسيوم TC^{m99} الذي يتميز بنصف عمره الأقصر وبالتالي التعرض الأدنى للإشعاع ويستخدم أيضاً في كشف النقائل العقدية في سرطانات الدرق ويعتبر اختباراً حساساً ذا أهمية كبرى .

تعطي هذه الطريقة من التخطيط الومضاني معلومات عن حجم وشكل الغدة وتوزع الفعالية الوظيفية فيها حيث تدعى المناطق التي تقبط المادة المشعة بشكل أقل من النسيج الغدي المجاور بالمناطق الباردة Cold أما المناطق التي تبدي زيادة في الفعالية فتدعى المناطق الحارة Hot ويكون احتمال الخباثة أعلى في الآفات الباردة 15-20% مقارنة بالآفات الحارة حيث تكون أقل من 5% .

التصوير الطبقي بالبوزيترون

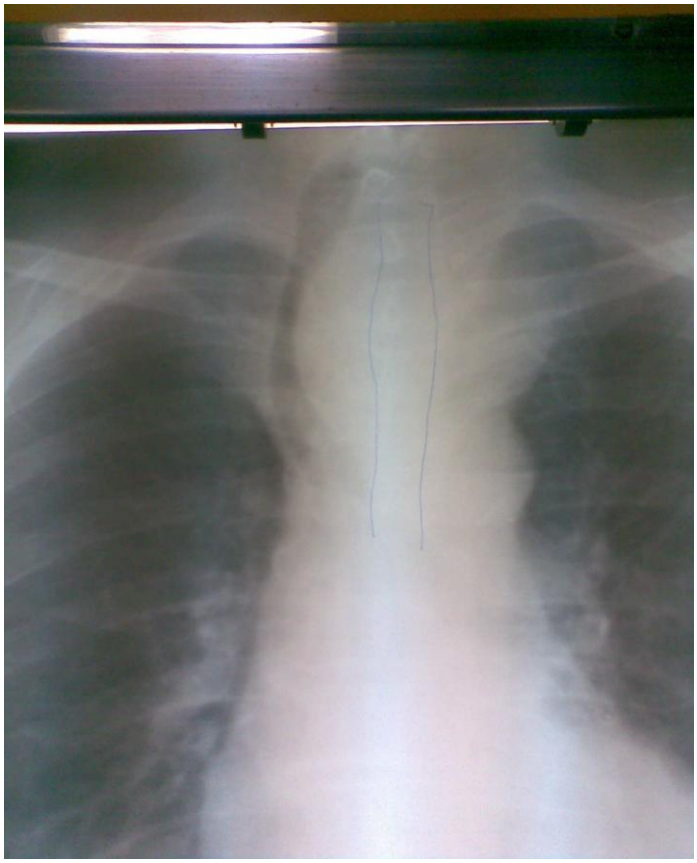
أدخل حديثا التصوير الطبقي المصدر للبوزيترون الموسوم بديوكسي غلوكوز نظير الفلور-15 (FDG PET) في مسح المرضى للبحث عن النقائل في سرطانات الدرق عندما تكون الدراسة التقليدية سلبية مع الشك بوجود نقائل ، لكن هذه الطريقة مازالت غير متوفرة على نطاق واسع كما أنها مكلفة .

التصوير بالأمواج فوق الصوتية

ويعد وسيلة بسيطة وغير باضعة بتكاليف قليلة وتفيد في تمييز العقد الدرقية عن الكيسات كما أنها تعطي معلومات مهمة عن حجم الآفة وتعدد البؤر ضمن الغدة ومن الممكن استخدام الإيكوغرافي في تقييم إصابة العقد اللمفية الرقبية وكذلك في توجيه الخزعة بالإبرة الرفيعة FNA وبالمقابل لايمكن الاعتماد على هذا النوع من التصوير في تصوير النسيج الدرقي خارج العنق كما في حالات الامتداد لخلف القص مثلاً .

التصوير الشعاعي البسيط

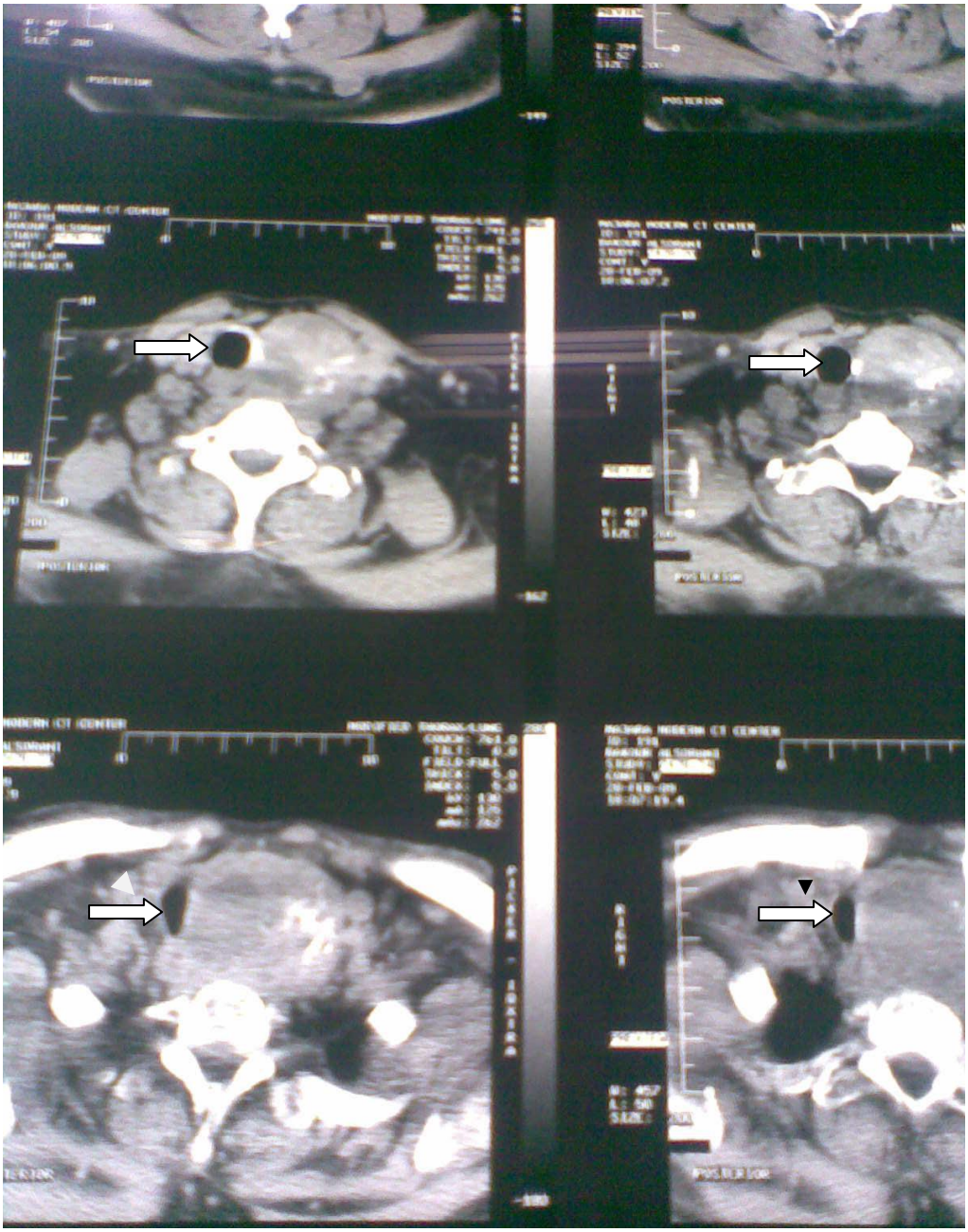
أكثر ما يفيد في ملاحظة انحراف الرغامى أو تضيقها وكذلك كشف النقائل الرئوية المحتملة



انحراف شديد في الرغامى بسبب درق غاطسة عرطلة (من أرشيف الدكتور فهد شريباتي)

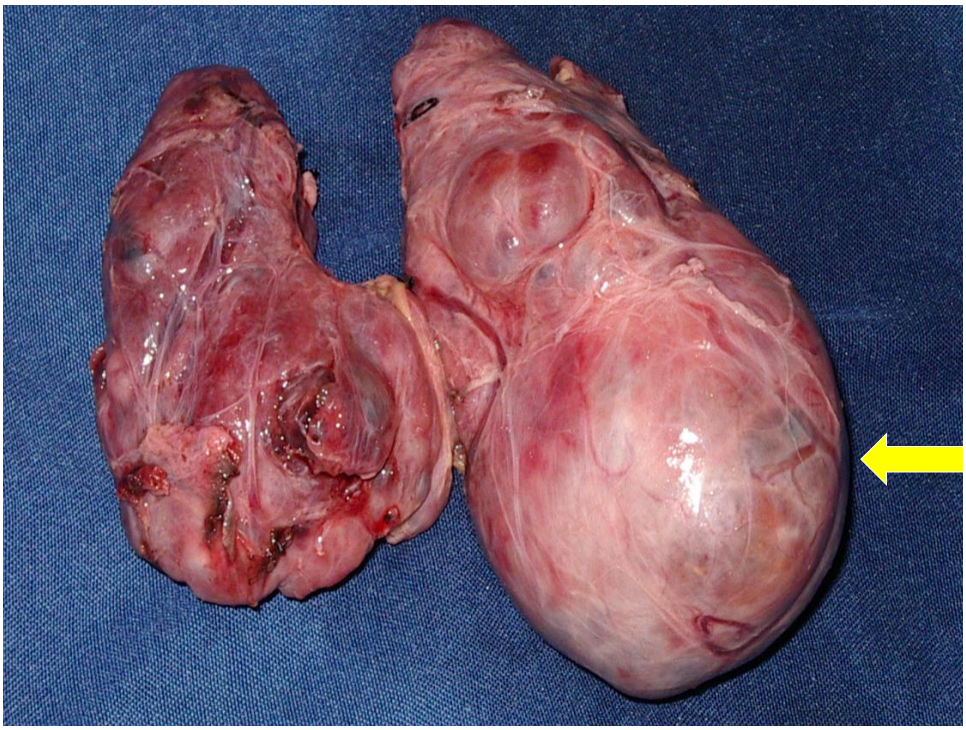
التصوير الطبقي المحوري والرنين المغناطيسي

وهي من الوسائل المهمة تعطي معلومات قيمة حول الغدة الدرقية والعقد المجاورة لها حيث تعد مهمة جدا في تشخيص الغدة الدرقية الغاطسة خلف القص مع تبيان علاقتها بالطرق التنفسية والبنى الوعائية المجاورة وتجرى دون حقن مادة ظليلة في المرضى الذين يغلب أن يكونوا بحاجة للمعالجة باليود المشع فيما بعد



لاحظ المقطع الدائري للرغامى في المقطعين العلويين ونصف الدائري في مكان الانضغاط

(من أرشيف الدكتور فهد شريباتي)



القطب السفلي من الفص الأيسر(السهم) المسبب للانضغاط (المريضة السابقة)

الفصل الثاني

أمراض الدرق الوظيفية

فرط نشاط الدرق Hyperthyroidism

إن سبب ظهور أعراض فرط نشاط الدرق هو ارتفاع مستويات الهرمونات الدرقية في الدوران العام ، و يجب تمييز الحالات الناجمة عن زيادة إنتاج الهرمون الدرقي كداء غريفز و السلعة متعددة العقد مفرطة النشاط عن الأمراض التي تؤدي إلى تحرير الهرمونات المخزنة في الغدة كالتهاب الدرق ، أو عن الحالات غير الناجمة عن الغدة الدرقية أساساً .

المجموعة الأولى من الأمراض تؤدي إلى زيادة قبط اليود المشع في حين تتميز المجموعة الثانية بنقص قبطه ، و تبقى الاضطرابات الأكثر شيوعاً و مصادفةً (داء غريفز – السلعة السمية متعددة العقد – العقدة الدرقية السمية الوحيدة) و سنتحدث عنها في ما يلي :

داء غريفز

و يعد هذا الداء من أكثر أسباب فرط نشاط الدرق شيوعاً حيث يشكل (% 80 – 60) من الحالات ، و هو مرض مناعي ذاتي مجهول السبب ، ذروة حدوثه بعمر 60 - 40 عاماً يتميز بتأهب عائلي قوي يصيب النساء أكثر من الرجال بنسبة 5 إلى 1 .

يتميز بضخامة شاملة منتشرة بالغدة الدرقية مع انسمام درقي و تظاهرات خارج درقية تشمل الاعتلال العيني و الاعتلال الجلدي (وذمة أمام الظنبوب) و تبقرط الأصابع و التثدي و تظاهرات أخرى .

يُعزى سببه إلى حدثية مناعية ذاتية ما تزال آليتها الدقيقة مجهولة رغم أنه اقتُرِحَت بعض المحرضات لبدئها ، كزيادة اليود و فترة النفاس و المعاجة بالليثيوم و الأخماج الجرثومية و الفيروسية . و للعوامل الوراثية دور هام في حدوث هذا المرض ، حيث وجد أن تعدد أشكال مستضد الخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا CTLA-4 يترافق مع تطور المرض .

عند بدء المرض تقوم اللمفاويات التائية المساعدة المتحسسة بتحريض اللمفاويات البائية التي تقوم بإنتاج الأضداد الموجهة ضد مستقبلات الهرمون الدرقي .

تتنبه الخلايا الدرقية بوساطة الأضداد المحرضة للدرق فتنمو و تقوم بتركيب كميات متزايدة من الهرمون مما يشكل الآلية الرئيسية لداء غريفز .

لوحظ ترافق داء غريفز مع أمراض مناعية ذاتية أخرى ، كالداء السكري من النمط الأول و داء أديسون و فقر الدم الوبيل ، و الوهن العضلي الوخيم .

يظهر داء غريفز سريرياً بالأعراض التقليدية للانسمام الدرقي التي تتضمن عدم تحمل الحرارة ، زيادة التعرق و العطش ، زيادة الشهية و نقص الوزن كما تظهر أعراض زيادة التحريض الودي كالخفقان ، العصبية الزائدة ، التعب العام ، فرط الحركة ، عدم الاستقرار العاطفي ، و الرجفان .

و يمكن مشاهدة الإسهال وقد تعاني النساء من انقطاع الطمث و نقص الخصوبة وزيادة نسبة الإجهاضات .

يُبدي الأطفال نمواً سريعاً مع نضج مبكر للعظام في حين تسيطر عند الكهول الاختلاطات القلبية الوعائية كالرجفان الأذيني ، و قصور القلب الاحتقاني .

بالفحص السريري يلاحظ وجود نقص في الوزن مع توهج في الوجه و يكون الجلد دافئاً و رطباً مع زيادة في قتامة لون الجلد عند الأشخاص ذوي البشرة الغامقة .

يعاني المريض من تسرع قلب جيبي أو رجفان أذيني مع توسع أوعية الذي يؤدي إلى زيادة ضغط النبض و حدوث انخفاض سريع في موجة النبض المنتقلة (النبض المنخمص collapsed pulse) . عادة ما يبدي المريض كذلك رجفاناً ناعماً و ضموراً عضلياً ، و ضعفاً عضلياً في العضلات القريبة مع اشتداد المنعكسات الوترية .

يعاني نصف مرضى داء غريفز من اعتلال عيني كتأخر الجفن lid lag ، تشنج الجفن العلوي بحيث تظهر الصلبة فوق الوصل القرني الصلبي ، و نظرة التحديق بسبب فرط الكاتيكولامينات . و تؤدي الإصابة العينية لاحقاً إلى الارتشاح و حدوث الوذمة حول الحجاج

و احتقان الملتحمة و توذمها ، الإطراق ptosis و تحدد حركة العين نحو الأعلى و الوحشي بسبب إصابة العضلتين المستقيمتين الأنسية و السفلية ، التهاب القرنية ، و العمى عند إصابة العصب البصري .

لم يُعرف سبب حدوث الاعتلال العيني المرافق لداء غريفز بشكل كامل ، لكن يُعتقد أن صانعات الليف و العضلات الحجاجية تتشارك مع الخلايا الدرقية بمستضد واحد و هو مستقبل TSH و أنه ناتج عن الالتهاب الذي ينجم عن السيتوكينات التي تحررها اللمفاويات التائية القاتلة المتحسسة و الأضداد السامة للخلايا .

يحدث الاعتلال الجلدي عند 1-2% من المرضى و يتميز بتوضع مركبات الغليكوز أمينوغليكان مما يؤدي لتسمك الجلد في المنطقة أمام الظنبوب و ظهر القدم ، ويشيع حدوث

التثدي عند الشباب ، و تؤدي الإصابة العظمية النادرة إلى تشكل العظم تحت السمحاق و تورم العظام السنعية ، و يدعى ذلك بتبقرط الأصابع الدرقي و يعتبر انحلال الظفر أو انفصاله عن سريره من أكثر الموجودات شيوعاً .

تظهر الدرق بالفحص السريري متضخمة بشكل منتشر و متناظر ، و يكون الفص الهرمي متضخماً عادة ، و قد تسمع نفخة (bruit) أو هريراً (thrill) مع همهمة وريدية في المسافة فوق الترقوة .

يوضع تشخيص فرط نشاط الدرق حين تكون مستويات TSH مثبطة مع ارتفاع مستويات T_4 أو T_3 أو من دونها ، و إذا كانت هناك علامات عينية فلا حاجة عادةً لإجراء المزيد من الاختبارات ، لكن يجب أن يجرى ومضان الدرق باليود- 123 في حال غياب العلامات العينية .

إذا كان قبط الغدة الدرقية لليود المشع زائداً ، و كانت الغدة متضخمة بشكل متجانس فإن ذلك يشخص داء غريفز ، و يساعد في تمييزه عن الأسباب الأخرى لفرط نشاط الدرق .

إذا كانت قيم T_4 الحر طبيعية فعندها تعاير مستويات T_3 الحر حيث تكون مرتفعة عادة في بداية داء غريفز أو في داء بلومر (الانسمام بـ T_3) و ترتفع الأضداد Anti-Tg و Anti-TPO في نسبة تصل إلى 75% من المرضى لكنها ليست نوعية .

يعد ارتفاع مستقبل الهرمون المحرض للدرق (thyroid hormone receptor stimulating) (TSH-R) مشخصاً لداء غريفز ، حيث يرتفع في حوالي 90% من المرضى ، و تفيد دراسة الحجاج بواسطة الرنين المغناطيسي في تقييم الاعتلال العيني المرافق لداء غريفز .

يمكن معالجة داء غريفز بواحدة من 3 طرق : إما الأدوية المضادة للدرق ، أو التخريب بنظير اليود المشع – 131– أو استئصال الدرق .

يعتمد اختيار المعالجة على عوامل متعددة : عمر المريض ، شدة المرض ، حجم الغدة ، وجود أي آفة مرافقة ، وجود اعتلال عيني مرافق ، رغبة المريض ، الرغبة في الحمل .

تعطى الأدوية المضادة للدرق عموماً كتحضير للتخريب باليود المشع أو للجراحة و تتضمن مضادات الدرق كلاً من :

Propylthiouracil (PTU) و يعطى بجرعة 300-100 ملغ 3 مرات يومياً

Methimazol و يعطى بجرعة 30-5 ملغ 3 مرات يومياً و يمتلك هذا الأخير نصف عمر أطول من السابق ، حيث يمكن أن يعطى بجرعة واحدة يومياً و يعمل الدواء على تخفيف إنتاج الهرمون الدرقي من خلال تثبيط ارتباط اليود و اقتران مركبات اليودوتيروزين ، بالإضافة لذلك يقوم PTU بتثبيط التحول المحيطي لـ T_4 إلى T_3 مما يجعله مميزاً في علاج العاصفة الدرقية

و يجب الانتباه إلى أن كلاً من الدوائين يمكن أن يعبر المشيمة عند الحامل و يثبط الدرق الجنيني كما أنهما ينطرحان في حليب الإرضاع ، و يعد PTU أقل عبوراً للمشيمة و بذلك يفضل خلال فترتي الحمل والإرضاع على الميتيمازول الذي يؤدي إلى عدم تنسج ولادي Congenital aplasia.

يمكن أن تظهر التأثيرات الجانبية للمعالجة الدوائية متمثلة بنقص الكريات البيض العكوس و الاندفاعات الجلدية و الحمى و التهاب الأعصاب المحيطية و التهاب الشرايين المتعدد و التهاب الأوعية وغياب المحببات و فقر الدم اللامصنع ، لذلك يجب مراقبة المرضى الذين يعطى العلاج الدوائي و الطلب منهم إيقاف الأدوية عند حدوث التهاب بلعوم أو ترفع حروري و طلب المشورة الطبية حالاً و عند التأكد من غياب المحببات ، يتم قبول المريض في المشفى و يوقف الدواء و يوضع على المعالجة بالصادات الحيوية واسعة الطيف و تؤجل الجراحة حتى ترتفع الكريات المحببة إلى ما فوق 1000 خلية .

يتم ضبط جرعة مضادات الدرق حسب الحاجة وفقاً لمستويات TSH و T_4 و بالمعتاد تتحسن الأعراض خلال أسبوعين لدى معظم المرضى ليصلوا لحالة السواء الدرقي خلال 6 أسابيع .

تترافق المعالجة بمضادات الدرق مع نسبة نكس عالية عند إيقاف الدواء حيث تصل إلى 80%-40 من المرضى خلال 2-1 عام ، و تكون نسبة النكس أقل كلما كان حجم الغدة صغيراً (أقل من 40 غ) ، ارتفاع طفيف في مستويات الهرمونات الدرقية ، وحدوث نقص سريع في حجم الغدة بعد بدء العلاج .

يمكن السيطرة على الأعراض الودية و تحسين أعراض الاستجابة الجهازية للكاتيكولامينات بوساطة إعطاء حاصرات بيتا التي تؤدي إلى نقص التحول المحيطي لـ T_4 إلى T_3 ، و يعد البروبرانولول من أكثر هذه الأدوية شيوعاً و يعطى بجرعة حتى 40 ملغ 4 مرات يومياً .

تعد المعالجة باليود المشع بديلاً آخر و من ميزاتها أنها تجنب التداخل الجراحي و اختلاطاته، نقص التكلفة الإجمالية للعلاج و سهولة تطبيق المعالجة .

تترافق المعالجة باليود المشع مع تطور قصور الدرق بشكل مترقٍ مما يتطلب العلاج المعيض بالتيروكسين مدى الحياة . تحصل الاستجابة في الوظيفة الدرقية بعد تطبيق المعالجة المعيارية باليود المشع خلال شهرين عند معظم المرضى ، و يمكن أن تتأخر إلى 6 أشهر في 50% من الحالات.

لوحظ أن هنالك زيادة ضئيلة في نسبة حدوث السلعة المعقدة و سرطان الدرق ، و فرط نشاط جارات الدرق في المرضى المعالَجين باليود المشع و لم تتأكد الدلائل على حدوث المشاكل طويلة الأمد مثل العقم ، و يمكن للعلاج باليود المشع أن يؤدي إلى تحريض حدوث اضطرابات النظم القلبية مع توقف القلب خصوصاً عند المسنين الذين يبدون زيادة غير مفسرة في نسبة الوفيات القلبية الوعائية مقارنة بعامة السكان .

تطبق المعالجة باليود المشع عند المرضى بسلعة درقية صغيرة أو متوسطة و نكس فرط النشاط بعد العلاج الدوائي أو الجراحي ، أو عند المرضى الذين تكون مضادات الدرق أو الجراحة لديهم هي مضاد استطباب .

يعتبر الحمل أو الإرضاع من مضادات الاستطباب المطلقة للعلاج باليود المشع ، أما مضادات الاستطباب النسبية فتشمل المرضى صغار السن، عقد درقية مرافقة، أو اعتلال عيني.

يبدأ قصور الدرق في وقت مبكر و بنسبة نجاح أعلى كلما كانت الجرعة الأولية من اليود المشع أعلى ، وتنصح النساء في سن النشاط التناسلي بالانتظار لمدة سنة على الأقل قبل محاولة الحمل .

يوصى بالمعالجة الجراحية حين تكون المعالجة باليود المشع مضاد استطباب أو في الحالات التالية :

المرضى الذين لديهم عقد درقية متسرطنة أو مشتبهة و صغار السن و الحوامل و المرضى الذين لديهم حساسية للأدوية المضادة للدرق و المرضى بسلعة كبيرة مع أعراض انضغاطية ، و المرضى الذين لا يرغبون بالمعالجة باليود المشع .

تشمل الاستطبابات النسبية لاستئصال الدرق جراحياً وجود اعتلال عيني مرافق خاصة عند المدخنين ، و الحاجة للسيطرة السريعة على فرط النشاط مع المحافظة على فرصة السواء الدرقي و كذلك عند المرضى الذين لا يلتزمون بشكل جيد بالمعالجة الدوائية . و يهدف استئصال الدرق في داء غريفز إلى السيطرة الدائمة و التامة على فرط النشاط مع أقل نسبة مراضة ممكنة فيما يخص العصب الحنجري الراجع أو جارات الدرق .

ينبغي الوصول إلى حالة السواء الدرقي قبل العمل الجراحي مع الاستمرار بتناول مضادات الدرق حتى يوم الجراحة ، ويعطى محلول يوديد البوتاسيوم مفرط الإشباع Lugol قبل العمل الجراحي بجرعة 3 نقاط مرتين يومياً بدءاً من اليوم العاشر قبل العمل الجراحي لتخفيف توعية الدرق و تخفيض نسبة حدوث العاصفة الدرقية حيث يعمل اليود هنا على تثبيط تحرير الهرمون الدرقي .

يتحسن الاعتلال العيني أو يستقر في معظم المرضى بعد استئصال الدرق التام ، ويفترض أن ذلك يعود إلى إزالة العامل المحرض لتشكل المستضدات .

تتحدد درجة استئصال الدرق (تام أو تحت تام) بالنتيجة المرغوبة وخبرة الجراح و نسبة المراضة المتوقعة . مع ميل لإجراء الاستئصال التام بالأيدي الخبيرة مع نسبة مراضة منخفضة .

عند إجراء استئصال الدرق تحت التام يترك حوالي 7-4 غ من الغدة للقيام بالوظيفة الدرقية وإذا ترك أقل من 3 غ تنخفض نسبة النكس إلى 2-10% لكن تزيد بالمقابل نسبة قصور الدرق حيث ترتفع لأكثر من 40%

يعالج الانسمام الدرقي الناكس بعد الجراحة عادة باليود المشع ، و يجب متابعة المرضى على المدى الطويل لكشف المظاهر السريرية و معايرة الـ TSH سنوياً لتحري حدوث قصور الدرق المتأخر أو نكس الانسمام الدرقي .

السلعة السمية متعددة العقد Toxic multinodular goiter

تحدث السلعة السمية متعددة العقد عادة عند الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن الـ50 عاماً ، الذين لديهم قصة سلعة متعددة العقد غير سمية إذ تصبح العقد الدرقية على مدى عدة سنوات ذاتية الإفراز بحيث تؤدي إلى فرط نشاط الدرق .

يظهر المرض بشكل مخاتل و لا يصبح فرط نشاط الدرق جلياً إلا حين يوضع المريض على جرعات منخفضة من الهرمون الدرقي بهدف تثبيط السلعة ، و قد يعاني بعض المرضى من تسمم بـ T_3 ، في حين أن بعضهم الآخر يعانون من فرط نشاط درق غير عرضي – رجفان أذيني – قصور قلب احتقاني .

و يمكن كذلك أن يحرض فرط نشاط الدرق عند تناول الأدوية الحاوية على اليوديد مثل المواد الظليلة و الأميودارون المضاد للانظيمات القلبية .

تكون أعراض فرط نشاط الدرق و علاماته مماثلة لها في حالة داء غريفز ، لكنها تكون أقل شدة مع غياب التظاهرات خارج الدرقية .

تجرى الدراسة التشخيصية المستخدمة في حالات داء غريفز نفسها ، حيث تبدي تثبيطاً في مستويات TSH مع اتفاع مستويات T_3 أو T_4 ، و يزداد قبط اليود المشع و تظهر عقد متعددة مع زيادة القبط فيها و تثبيط بقية الغدة .

يجب السيطرة على فرط نشاط الدرق بشكل كافٍ ؛ بحيث يشكل الاستئصال الجراحي المعالجة المفضلة عند المرضى الذين يعانون من سلعة سمية متعددة العقد ، و يعتبر استئصال الدرق تحت التام العملية المعيارية .

لا يشكل حجم الغدة المتبقية عاملاً كبير الأهمية ، نظراً لأن هؤلاء المرضى يحتاجون إلى التثبيط بالهرمون الدرقي للوقاية من نكس السلعة .

يجب الحذر عند عزل العصب الحنجري الراجع ؛ لأنه قد يتوضع وحشياً و قد يتمطط نحو الأمام فوق إحدى العقد .

ويكون استئصال الدرق التام ضرورياً في بعض الأحيان إذا لم يكن هناك نسيج درقي سليم في الخلف .

يحتفظ بالمعالجة باليود المشع لكبار السن الذين يراجعون حاملين عوامل خطورة جراحية و ذلك بشرط غياب انضغاط الطرق التنفسية بسبب السلعة و عدم الشك بسرطان الدرق .

و نظراً لأن القبط يعد قليلاً بالنسبة إلى حالة داء غريفز ، فإن معالجة فرط نشاط الدرق تحتاج إلى جرعات أكبر من اليود المشع بالإضافة إلى أن التهاب الدرق الناجم عن المعالجة باليود المشع قد يؤدي إلى توذم الغدة مع انسداد حاد في الطرق التنفسية مع إمكانية نكس فرط نشاط الدرق .

داء بلومر (الورم الغدي السمي) Toxic Adenoma :

يحدث فرط نشاط الدرق الناجم عن عقدة وحيدة مفرطة الوظيفة في الحالات النموذجية في المرضى الأصغر عمراً الذين يلاحظون نمواً حديثاً لعقدة قديمة مع أعراض فرط نشاط الدرق و يدعى ذلك بداء Plummer أو الورم الغدي السمي ، و تتميز معظم الأورام الغدية السمية بطفرات جسدية في مورثة مستقبل TSH ، أما طفرات المورثة المحرضة للبروتين G فهي أقل شيوعاً ، و حين تظهر أعراض فرط نشاط الدرق فإن معظم العقد الدرقية مفرطة الوظيفة أو ذاتية الإفراز تكون قد بلغت 3سم حجماً على الأقل .

يبدي الفحص السريري عادةً وجود عقدة درقية وحيدة دون إمكانية جس النسيج الدرقي في الجهة الأخرى . يبدي الومضان باليود المشع عقدة حارة مع تثبيط بقية الغدة و نادراً ما تكون هذه العقدة خبيثة .

يمكن تدبير العقد صغيرة الحجم بالأدوية المضادة للدرق و اليود المشع ، لكنها نادراً ما تؤدي إلى فرط نشاط الدرق ، أما العقد الأكبر حجماً في المرضى الأصغر عمراً فيوصى بمعالجتها جراحياً باستئصال الفص الدرقي المصاب مع البرزخ .

العاصفة الدرقية (Thyroid Storm) :

العاصفة الدرقية هي حالة فرط نشاط درق مترافقة مع حمى – تهيج أو تثبيط الجهاز العصبي المركزي – اضطراب في وظيفة الجهاز القلبي االوعائي و تتحرض بالخمج – الجراحة – الرض و يمكن لها أن تنتج بعض الأحيان عن إعطاء الأميوداورون و ترافقت في الماضي مع نسبة وفيات مرتفعة .

يمكن تدبيرها بشكل ملائم في وحدة العناية المركزة فتعطى حاصرات بيتا لتخفيف نسبة التحول المحيطي لـ T_4 إلى T_3 و تخفيف الأعراض الدرقية ، كما يعالج بالأوكسيجين لتأمين الدعم الهيموديناميكي ، و يمكن استخدام المركبات غير الأسبرينية لمعالجة الحمى ، و يعطى محلول لوغول اليودي أو إيبوديت الصوديوم بالوريد لتخفيف قبط اليود و إفراز الهرمون الدرقي .

يحصر PTU تشكل المزيد من الهرمون الدرقي و يخفف التحول المحيطي لـ T_4 إلى T_3 ، كما تساعد القشرانيات السكرية في الوقاية من استنزاف الكظر ، و تقوم أيضاً بحصار تحويل الهرمون الدرقي في الكبد .

قصور الدرق (Hypothyroidism) :

يؤدي نقص مستويات الهرمون الدرقي في الدوران إلى قصور الدرق ، أما في الولدان فهو يؤدي إلى الفدامة (Cretinism) التي تتميز بتراجع في الوظيفة العصبية مع تخلف عقلي .

قد يترافق قصور الدرق كذلك مع الصمم الحسي العصبي (متلازمة Prenderd) و متلازمة ترنر .

يؤدي فشل الغدة الدرقية في العمل في مرحلة الحياة الجنينية داخل الرحم إلى الفدامة و تشكل الوجه المميز المماثل للأطفال الذين يعانون من متلازمة داون أو القزامة ، و عادة يشاهد فشل في النمو مع تخلف عقلي شديد .

إذا أُجريت الاختبارات بشكل فوري و بُدِئ بتطبيق المعالجة المعيضة بالهرمون الدرقي منذ الولادة ، فإن ذلك قد يخفف من درجة التراجع الوظيفي العقلي والذهني و إذا حدث قصور

الدرق في الطفولة أو اليفع فسيؤدي إلى تأخر التطور حيث يمكن أن تظهر أعراضه بتمدد البطن – فتق سري – هبوط مستقيمي .

يميل الأداء العقلي إلى التناقص مع بدء قصور الدرق بعد الشهر السادس من العمر ، و لكن التراجع الشديد في الوظيفة غير شائع أما في البالغين فإن الأعراض هي نوعية عموماً ، و تشمل التعب – زيادة الوزن – عدم تحمل البرد – الإمساك – النزف الطمثي .

يعاني المرضى الذين لديهم قصور شديد في الوظيفة الدرقية التي تدعى بالوذمة المخاطية (Myxedema) من مظاهر وجهية مميزة نتيجة لتوضع مركبات الغليكوزامينوغليكان في النسج تحت الجلد ، مما يؤدي إلى امتلاء الوجه و ما حول الحجاج و يصبح الجلد خشناً و جافاً ، و يبدو عادة مائلاً إلى الاصفرار بسبب نقص الكاروتين إلى فيتامن A، و يشاهد كذلك غياب مميز في الثلثين الوحشيين للحاجبين.

و تؤدي ضخامة اللسان إلى اضطراب في الكلام حيث يصبح بطيئاً و يتناسب مع التراجع العام في الحالة الذهنية .

وتؤدي العتاهة غير المعالجة إلى ما يدعى بجنون الوذمة المخاطية (Myxedema Madness) وقد يعاني المرضى كذلك من ألم بطني غير نوعي مترافق مع تطبل البطن والإمساك.

تتراجع الرغبة الجنسية و يعاني كلا الجنسين من العقم . و تتضمن التبدلات القلبية الوعائية في حالات قصور الدرق كلاً من بطء القلب – ضخامة القلب – انصباب التامور – نقص نتاج القلب – انصباب الجنب و لا يعتبر قصور القلب اختلاطاً شائعاً.

حين يحدث قصور الدرق بسبب قصور النخامة ، فإن المريض قد يعاني من مظاهر قصور النخامة مثل الجلد الشاحب شمعي المظهر – تساقط الشعر – ضمور الأعضاء التناسلية.

يتميز قصور الدرق بانخفاض مستويات T_4 و T_3 في الدوران ، و يرتفع TSH في حالات القصور البدئي ، أما في حالات القصور الثانوي فإن قيم TSH تكون منخفضة بشكل مميز دون أن ترتفع بعد التحريض بـ TRH . توجد الأضداد الذاتية الدرقية في الدوران، وأكثر ما تكون مرتفعة في الأمراض المناعية الذاتية (التهاب الدرق لهاشيموتو – داء غريفز) رغم أنها

تكون عادة مرتفعة في المرضى الذين يعانون من سلعة معقدة و تنشؤات درقية ، أما الموجودات الأخرى فتتضمن فقر الدم – فرط كوليسترول الدم – نقص سعة تخطيط القلب الكهربائي مع تسطح الموجة T أو انقلابها . يعاني مرضى الوذمة المخاطية أحياناً من السبات مع نقص الصوديوم و احتباس CO_2 .

يمثل التيروكسين المعالجة المختارة ، حيث تتراوح الجرعة من 50 حتى 200مكغ يومياً، و ذلك حسب وزن المريض و حالته العامة . يمكن البدء بجرعة 100مكغ يومياً من التيروكسين يتحملها معظم المرضى بشكل جيد ، لكن كبار السن و المرضى الذين يعانون من مشكلة قلبية و قصور درق شديدين يجب أن يعطوا أولاً جرعات أقل بكثير (25-50مكغ/يوم) نظراً لإمكانية وجود ارتفاع مرافق في الكوليسترول مع التصلب الشرياني ، و يمكن بعد ذلك زيادة الجرعة بشكل تدريجي على مدى أسابيع و إلى أشهر بهدف الوصول إلى حالة السواء الدرقي ، و يجب دائماً إجراء تخطيط القلب الكهربائي عند وجود قصور شديد في الغدة الدرقية قبل البدء بتطبيق المعالجة .

يتناول المريض الدواء في الصباح دون تناول أي أدوية أخرى ، و يمكن أن يعطى مع الوجبات لضمان جودة الامتصاص . تضبط جرعة التيروكسين حسب الاستجابة السريرية و مستويات TSH و يجب أن تعود هذه إلى الطبيعي و يعتبر تدبير المرضى الذين لديهم قصور درقي تحت سريري (T_4 طبيعي مع ارتفاع طفيف في TSH) مثاراً للجدل .

و تشير الأدلة إلى أن المرضى الذين يعانون من قصور الدرق تحت السريري مع ارتفاع مستويات الأضداد المضادة للدرق يجب أن يخضعوا للمعالجة نظراً لأنهم سيعانون في النهاية من قصور الدرق الصريح .

إذا راجع المريض بسبات الوذمة المخاطية فإنه يحتاج إلى معالجة إسعافية بجرعات كبيرة من التيروكسين الوريدي (300-400مكغ) أي على عكس المرضى الذين لديهم قصور خفيف إلى متوسط في الغدة الدرقية مع المراقبة الحثيثة في وحدة العناية المركزة .

الفصل الثالث

التهابات الدرق

التهاب الغدة الدرقية Thyroiditis:

يعرف التهاب الغدة الدرقية بأنه حالة التهابية في الغدة الدرقية تصنف عادة إلى حادة – تحت حادة – مزمنة ، و يترافق كل من هذه الأصناف مع مظاهر سريرية و نسيجية مميزة .

يدبر التهاب الغدة الدرقية المزمن و تحت الحاد دوائياً عادة و قد نحتاج للمعالجة الجراحية في بعض الحالات .

التهاب الدرق الحاد (القيحي) Acute Supporative Thyroiditis :

تعد الغدة الدرقية من الأعضاء الأقل إصابة بالإنتانات وذلك نظراً لتوعيتها الجيدة ومحتواها العالي من اليود وقد تصل إليها العوامل الممرضة عبر الدم ،اللمف ،الانتشار المباشر من ناسور مجاور ،الرض، أونتيجة التثبيط المناعي للعضوية عامةً . وتشكل المكورات العقدية واللاهوائيات 70% من الجراثيم المسببة كما يمكن أن يتلو الالتهاب القيحي هجمة التهاب تنفسي علوي خاصةً عند الأطفال حيث تتظاهر سريرياً بألم شديد في الرقبة يمتد للفك أو للأذن ،ترفع حروري وعرواءات ،ألم بالبلع ،وعسرة تصويت وفي الحالات المهملة قد تحدث اختلاطات مهمة كالانتان الجهازي ،تمزق الرغامى أو المري، خثار وداجي، التهاب غضاريف الحنجرة وشلل الجذع الودي نادراً.

تعالج الحالة بالصادات الوريدية مع التفجير والانتباه لاحتمال وجود ناسور على الجيب الكمثري الذي يجب استئصاله كاملاً للوقاية من النكس .

التهاب الدرق تحت الحاد Subacute thyroiditis

الآلية غير معروفة تماماً إلا أنه يعتقد أن التهاب الدرق تحت الحاد المؤلم ناجم عن استجابة التهابية تالية لخمج فيروسي وقد تلعب الوراثة دوراً في ذلك .

يحدث الشكل المؤلم عادةً عند النساء في متوسط العمر حيث تتظاهر بألم رقبي فجائي أو مترقي ينتشر للفك والأذن خاصة بعد إنتان تنفسي علوي وتتضخم الغدة وتصبح قاسية مع ألم شديد .

تمر الوظيفة الدرقية بالحالات النموذجية بأربعة أطوار تبدأ بتحرير الهرمون الدرقي وفرط النشاط يتلوه طور من السواء الدرقي ثم يحدث القصور الدرقي في 30% من المرضى وفي النهاية يعود المريض لحالة السواء الدرقي في أكثر من 90% من الحالات ويمكن في حالات قليلة حدوث النكس عند البعض .

يعد هذا الداء من الأمراض التي تشفى عفوياً self-limited فالعلاج عرضي باستخدام الأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى للسيطرة على الألم ويمكن استخدام الستيروئيدات .

يعتبر الشكل غير المؤلم حالة مناعية ذاتية يمكن أن تحدث خارج فترة النفاس أو نموذجياً في الأسبوع السادس بعد الولادة (فترة نقص درجة التحمل المناعي) عند النساء اللواتي لديهن نسبة مرتفعة من أضداد TPO في بداية الحمل كما يمكن أن يتطور التهاب الدرق الصامت بعد التشعيع العلاجي بالحزمة الخارجية أو تالي لإعطاء الأنترفيرون ويشيع حدوثه عند النساء بأعمار 30-60 عاماً .

تظهر سريرياً غدة قاسية قليلاً مع ضخامة خفيفة أو بحجم طبيعي غير مؤلمة ونماثل الشكل المؤلم مخبريا من حيث عيار الهرمونات الدرقية حسب الطور الوظيفي وانخفاض قبط اليود المشع إلا أن ESR تكون غير مرتفعة كما في الشكل المؤلم .

التهاب الدرق اللمفاوي المزمن لهاشيموتو Hashimoto

ويعد من أكثر آفات الدرق الالتهابية شيوعاً ولعلّ سببه قصور الدرق حيث يتحول النسيج الدرقي إلى نسيج لمفاوي ويعتبر من الأمراض المناعية الذاتية وينجم القصور الدرقي فيه عن تدمير الخلايا الدرقية من قبل الخلايا التائية السامة للخلايا وعن الأضداد الذاتية التي تؤدي إلى تثبيت المتممة وقتل الخلايا الدرقية بوساطة الخلايا القاتلة الطبيعية أو حصار مستقبلات TSH .

تكون الأضداد موجهة نحو ثلاثة مستضدات رئيسية Tg في 60% و TPO في 95% وTSH-R في 60% ويمكن في حالات أقل (25%) أن تكون الأضداد موجهة ضد sodium-iodine symporter.

يتهم الموت الخلوي المبرمج apoptosis أيضاً في الآلية الإمراضية لداء هاشيموتو وينجم قصور الدرق كذلك عن زيادة الوارد من اليود وبعض الأدوية مثل الليثيوم والأميودارون والانترفيرون ألفا . إن وجود زيادة نسبة الأضداد الذاتية الدرقية عند أقارب الدرجة الأولى ووجود الأضداد الذاتية وقصور الدرق في المرضى الذين لديهم عيوب صبغية كما في متلازمة تورنر و داون كا ذلك يعد من العوامل التي تدعم نظرية التأهب الوراثي .

في الظاهر تكون الغدة عادة متضخمة بشكل شامل بمقطع رمادي شاحب وهي تبدو محببة عقيدية قاسية ، ونسيجياً تكون الغدة مرتشحة بشكل شامل بخلايا لمفاوية وبلازمية صغيرة مع مراكز منتشة جيدة التطور أحياناً وتكون الجريبات الدرقية أصغر من المعتاد مع نقص السائل الغرواني وزيادة نسبة النسيج الضام .

يصيب داء هاشيموتو النساء أكثر من الرجال بعشرين مرة بأعمار بين 50-30 عاماً ويظهر سريرياً بضخامة قاسية خفيفة أو معتدلة تكتشف صدفة أو الشعور بكتلة في مقدم العنق غير عرضية ومن الممكن أن يظهر لدى المرضى في 20% من الحالات قصور درقي وفي 5% فقط فرط نشاط درقي .

يكون الفص الهرمي عادةً متضخماً ومجسوساً ضمن غدة قاسية مفصصة ومتضخمة بشكل منتشر ويؤكد التشخيص مخبرياً بارتفاع TSH وانخفاض في قيم الهرمونات الدرقية وكذلك وجود الأضداد الدرقية ويمكن الاشتباه بالأورام في حال وجود عقدة وحيدة أو سلعة تضخمت سريعاً وتستطب الخزعة بالإبرة الرفيعة في مثل هذه الحالات .

تعد اللمفوما من الاختلاطات الممكن حدوثها حيث ترتفع نسبة حدوثها عند مرضى التهاب الدرق المناعي الذاتي إلى 80 ضعفاً عند هؤلاء المرضى مقارنة مع السكان الطبيعين حيث تكون نادرة الحدوث لديهم بشكل عام .

تهدف المعالجة عموماً إلى الحفاظ على مستويات TSH طبيعية من خلال تعويض الهرمون الدرقي في حالات القصور الشديد أما في حالات القصور تحت السريري حيث يكون T_4 طبيعياً مع ارتفاع في TSH فيوصى بتطبيق المعالجة عموماً وخاصة عند الذكور وفي المرضى الذين تتجاوز قيم TSH لديهم 10 مل وحدة /ل ، وكذلك في حالات السواء الدرقي من أجل تصغير حجم الغدة وتستطب الجراحة في حال الاشتباه بالأورام أو بوجود سلعة بأعراض انضغاطية أو لأغراض تجميلية .

التهاب الدرق المزمن لريدل Ridel's thyroiditis

وهو نوع نادر من التهابات الدرق المزمنة ويدعى التهاب الدرق الليفي الغازي لريدل أيضاً ويتم فيه استبدال البرانشيم الدرقي كله أو بعضه بنسيج ليفي يغزو الدرق والأنسجة المجاورة ويعزى الداء إلى كونه من أمراض المناعة الذاتية كفقر الدم الخبيث،وداء غريفز ومما يشير إلى الآلية المناعية الذاتية الاستجابة للستيروئيدات ووجود الارتشاح اللمفاوي وكذلك ترافق المرض مع متلازمات مصلية كتليف المنصف، تليف خلف البريتوان، تليف خلف الحجاج والتهاب الطرق الصفراوية المصلب .

يصيب النساء بعمر 30-60 عاماً أكثر من الرجال ويتظاهر بكتلة في مقدم العنق قاسية تتطور خلال أسابيع أو سنوات حيث تسيطر الأعراض الانضغاطية كعسرة التنفس ، عسرة البلع والغصص ،وبحة الصوت ومن الممكن أن يراجع المرضى بأعراض قصور الدرق وجارات الدرق خاصة عند استبدال القسم الأعظم من الغدة بالنسيج الليفي وسريرياً وجود غدة قاسية خشبية متثبتة بالأنسجة المجاورة .

تمثل الجراحة أساس العلاج وتهدف بشكل رئيسي للتخلص من الأعراض الانضغاطية من خلال استئصال إسفيني من برزخ الغدة وتحرير الرغامى وكذلك وضع التشخيص النسيجي من خلال الدراسة التشريحية المرضية ونفي الخباثة .

يعالج قصور الدرق بالإعاضة وقد يستفيد البعض على المعالجة بالستيروئيدات والتاموكسيفن .

الفصل الرابع

السلعة الدرقية Goiter

تدعى كل ضخامة في الغدة الدرقية بالسلعة الدرقية وتحصل هذه الضخامة في معظم الحالات استجابة للتحريض بال TSH الثانوي الناجم عن نقص تركيب الهرمون الدرقي وعوامل النمو الأخرى فتحصل الضخامة للمحافظة على السواء الدرقي . وهذه الضخامة في الغدة قد تكون على عدة أشكال فتسمى بالسلعة المنتشرة ، السلعة وحيدة العقدة ، والسلعة متعددة العقد .

في النمط العائلي من السلعات تنجم الضخامة الدرقية عن عوز ولادي تام أو جزئي في الأنزيمات المسؤولة عن تركيب الهرمون الدرقي حيث تظهر الفدامة في حال الغياب التام أو السلعة مع قصور درقي خفيف وارتفاع في TSH في حال الغياب الجزئي .

يشكل عوز اليود في الغذاء أكثر أسباب السلعة المستوطنة شيوعاً Endemic goiter (حدوث السلعة الدرقية بنسبة كبيرة في منطقة جغرافية معينة) والتي حد من ظهورها انتباه السلطات الطبية في هذه الأماكن لإضافة اليود إلى ملح الطعام ومخصبات التربة وأغذية الحيوانات والمواد الحافظة. وقد تؤدي عوامل غذائية عرف عنها أنها مولدة للسلعات مثل الأعشاب البحرية والكرنب وهناك حالات تظهر فيها السلعات دون عامل مسبب واضح .

إن الارتفاع الحاصل في مستوى TSH يؤدي إلى فرط تصنع الغدة الدرقية الشامل يتلوه فرط التصنع البؤري الذي ينجم عنه تشكل عقيدات تركز اليود، وعقيدات غروانية ، وعقيدات صغيرة الجريبات . تتطور العقيدات المعتمدة على TSH لتصبح عقيدات ذاتية الإفراز إما بسبب تفعيل مورثة مستقبل TSH أو باحتمال أقل بسبب طليعة المورثة المسرطنة *gsp* .

لا توجد أعراض ظاهرة عند أغلب المرضى على الرغم من شكاية البعض من حس انضغاط في العنق خاصة عند الحركة ومع تطور السلعة تبدأ الأعراض الانضغاطية بالظهور وقد

تؤدي السلعة الغاطسة إلى إعاقة العود الوريدي عند مدخل الصدر ويبدو المريض متوهج الوجه مع توسع أوردة العنق عند رفع الذراعين فوق مستوى الرأس وهذا ما يدعى بعلامة Pamberton . وقد يظهر أحيانا ألام حادة ناجمة عن النزف الحاصل بسبب الزيادة المفاجئة في حجم العقيدات أو الكيسات ضمن السلعة .

يبدي الفحص السريري ضخامة في الغدة شاملة (سلعة بسيطة) أو عقيدية وقد تنحرف الرغامى لإحدى الجهتين . وتكون الوظيفة الدرقية عادة طبيعية وفي حال أصبحت بعض العقد ذاتية الإفراز فإن المريض سيبدي انخفاضاً في مستويات TSH ويعاني من درجة من الانسمام الدرقي .ويبدي التخطيط الومضاني للدرق قبطاً لليود بشكل غير متناظر بعقد حارة وباردة وعلى كل حال يوصى بإجراء FNA عند المرضى الذين لديهم عقدة مسيطرة أو عقدة مؤلمة أو متزايدة في الحجم وقد وجد السرطان في 5-10% من السلعات متعددة العقد ، ويمكن تقييم امتداد الغدة المتضخمة خلف القص وانضغاط الرغامى بإجراء التصوير الطبقي المحوسب CT scan .

لا يحتاج أغلب المرضى الذين لا تظهر عندهم الأعراض في حال السلعات الصغيرة المنتشرة مع عدم اضطراب في الوظيفة الدرقية إلى أي علاج ويمكن إعطاء الهرمون الدرقي خارجي المنشأ في حال السلعات الكبيرة لتخفيف درجة تحريض الغدة من قبل TSH على أمل أن يؤدي ذلك لإنقاص حجم السلعة أو على الأقل عدم زيادته ويعطى اليود في حالات السلعات المستوطنة .

يبقى الخيار الجراحي للسلعة بشكل عام الحل الأمثل في الحالات التالية :

- السلعات التي تستمر بالنمو رغم التثبيط بالتيروكسين
- السلعات التي تؤدي إلى أعراض انضغاطية
- السلعات الممتدة خلف القص (الغاطسة)
- السلعات التي تحتوي على الخباثة المثبتة أو المشتبهة بعد إجراء FNA
- السلعات مع قصة تشعيع سابق
- السلعات التي تؤدي إلى مشكلة تجميلية

ويعتبر استئصال الغدة تحت التام العلاج المفضل مع إعطاء المعالجة بالتيروكسين مدى الحياة للإعاضة وللوقاية من النكس .

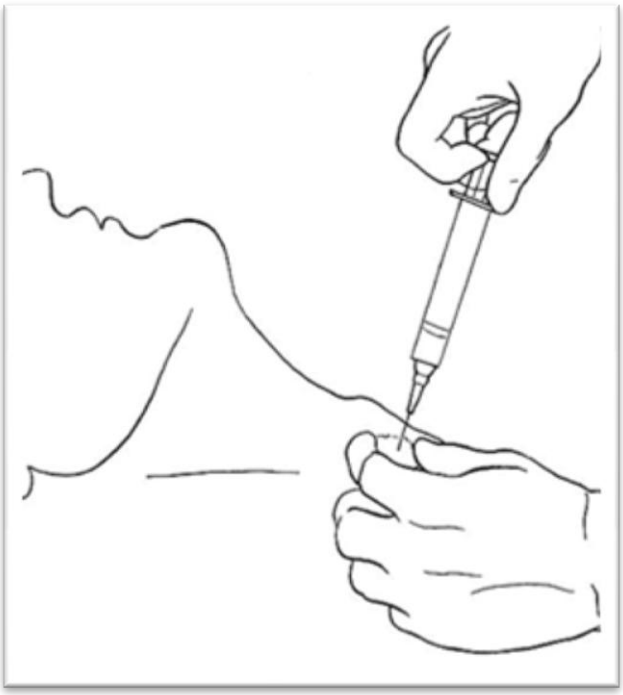
العقدة الدرقية الوحيدة

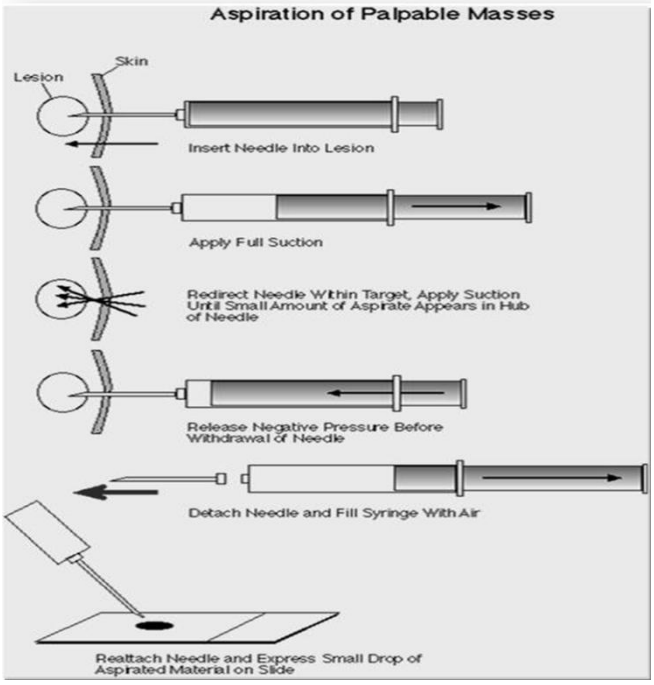
تأتي أهمية وجود العقدة الوحيدة في الغدة الدرقية من احتمالية وجود الورم فيها وهي من الأهمية بمكان حيث يقدر تواردها في حوالي 4% من تعداد السكان في الولايات المتحدة الأمريكية إلا أن معظمها يكون سليماً لحسن الحظ .

يجب السؤال دوماً عن خصائص العقدة كزمن ظهورها ،وتبدل حجمها والأعراض المرافقة لها مثل الألم ، وعسر البلع والتنفس ،و الغصص. ويعتبر الألم من الأعراض غير الشائعة عموماً وفي حال وجوده يشك بالنزف ضمن العقدة السليمة ،و التهاب في الدرق ،أو بالخباثة . وتتظاهر حالات السرطان اللبي أو النخاعي عادة بألم كليل مستمر في الغدة ويجب أن تثير بحة الصوت القلق ، ومن الواجب أن يسأل المريض في القصة السريرية عن قصة تعرض سابق للتشعيع حيث وجد أن نسبة وجود السرطان في هذه الحالات تصل إلى 40% وتكون في العقدة المسيطرة في 60% من المرضى ومن الممكن أن توجد في 40% في عقدة أخرى ضمن الغدة ، كما يسأل عن السوابق العائلية لخباثات الدرق أو السرطانات الأخرى المرافقة .

عندما تكون العقدة بالفحص السريري قاسية رملية الملمس متثبتة على البنى المجاورة كالرغامى والعضلات الشريطية فإن احتمال الخباثة يكون مرتفعاً ومن الواجب تقييم سلسلة العقد اللمفية الرقبية و الانتباه لعقدة delphian فوق الفص الهرمي بالإضافة لعقد المثلث الخلفي للعنق .

تعتبر الخزعة بالإبرة الرفيعة بقياس 23 من أهم الاختبارات عند هؤلاء المرضى حيث يتم إدخالها ضمن العقدة مع التوجيه بالإيكو أو بدونه وتحريكها دخولاً و خروجاً عدة مرات خلال عملية السحب .تفرش الرشافة على شرائح زجاجية وترسل للفحص الخلوي .




Aspiration of Palpable Masses
Lesion
Skin
Insert Needle Into Lesion
Apply Full Suction
Redirect Needle Within Target, Apply Suction Until Small Amount of Aspirate Appears in Hub of Needle
Release Negative Pressure Before Withdrawal of Needle
Detach Needle and Fill Syringe With Air
Reattach Needle and Express Small Drop of Aspirated Material on Slide

يمكن تصنيف النتائج بعد إجراء الـ FNA إلى المجموعات التالية :

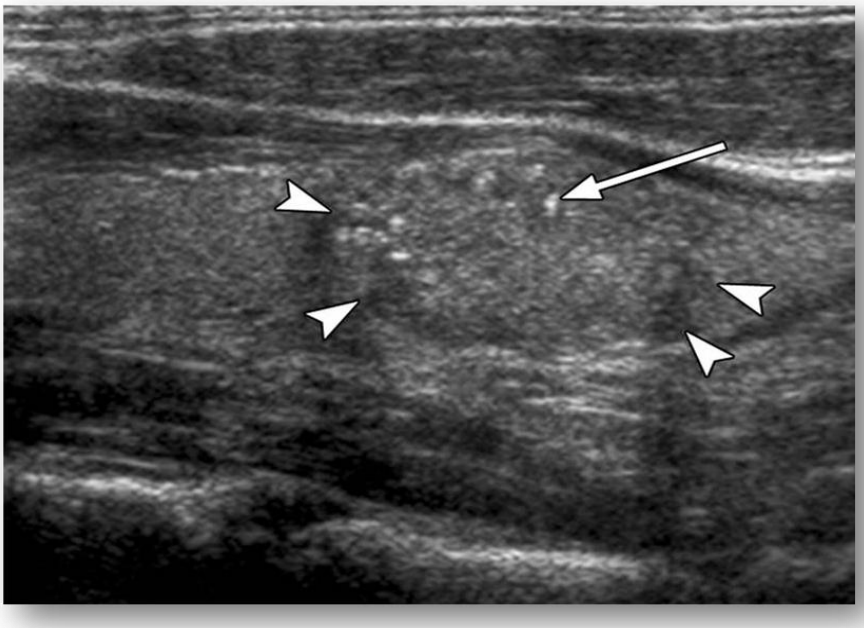
سليمة 65% – مشتبهة 20% – خبيثة 5% – غير مشخصة 10% . وتبلغ نسبة الإيجابية الكاذبة حوالي 1% أما السلبية الكاذبة فهي تشاهد في 3% من المرضى ويجب الانتباه لإعادة الفحص في حال الخزعة غير مشخصة مع الإشارة إلى أن الخزعة المدماة تكون غير مشخصة و يمكن أن تدل على سرطان جريبي في الدرق .تعتبر FNA أقل موثوقية في المرضى بقصة تشعيع سابق أو قصة عائلية للسرطان وذلك نظراً لارتفاع نسبة الآفات متعددة البؤر وكذلك الحال في سرطان الدرق الجريبي وهرتل التي يعتمد تشخيص الخباثة فيها على غزو الأوعية أو المحفظة وهذا ما لا يشاهد في الفحص الخلوي .

يكون معظم المرضى مخبرياً في حال السواء الدرقي وفي حال كون الوظيفة الدرقية زائدة عند مريض بعقدة وحيدة فإن احتمال الخباثة لا يتجاوز 1% .

تشير مستويات الثايروغلوبولين المرتفعة بشدة في المصل إلى الاشتباه بوجود نقائل ورمية ولكن لاتميز المستويات العادية منه بين الآفات السليمة والخبيثة للغدة الدرقية.

يعاير كالسيتونين المصل كمؤشر لسرطان الدرق اللبي أو عند وجود قصة عائلية أو في حالات MEN2 ونستقصي كذلك طفرات المورثة المسرطنة RET ومعايرة الميتانفرين ، الفينيل ماندليك أسيد ، والكاتيكولامينات لدى كل المصابين بالسرطان اللبي أو النخاعي لنفي وجود مرافق لورم لب الكظر Pheochromocytoma .

يفيد كلاً من التصوير بالأمواج فوق الصوتية والـ CT و MRI في بعض الحالات ولكن ليس بشكل روتيني ولاينصح بإجراء التصوير الومضاني إلا في بعض الحالات لتقييم العقد الحارة أو ذاتية الإفراز كأن تكون نتيجة الخزعة بالإبرة عقداً جريبية مع تثبيط قيم TSH



تصوير بالأمواج فوق الصوتية تظهر فيه العقدة الدرقية

يوصى باستئصال الفص الدرقي الحامل للعقدة الوحيدة في الحالات التالية :

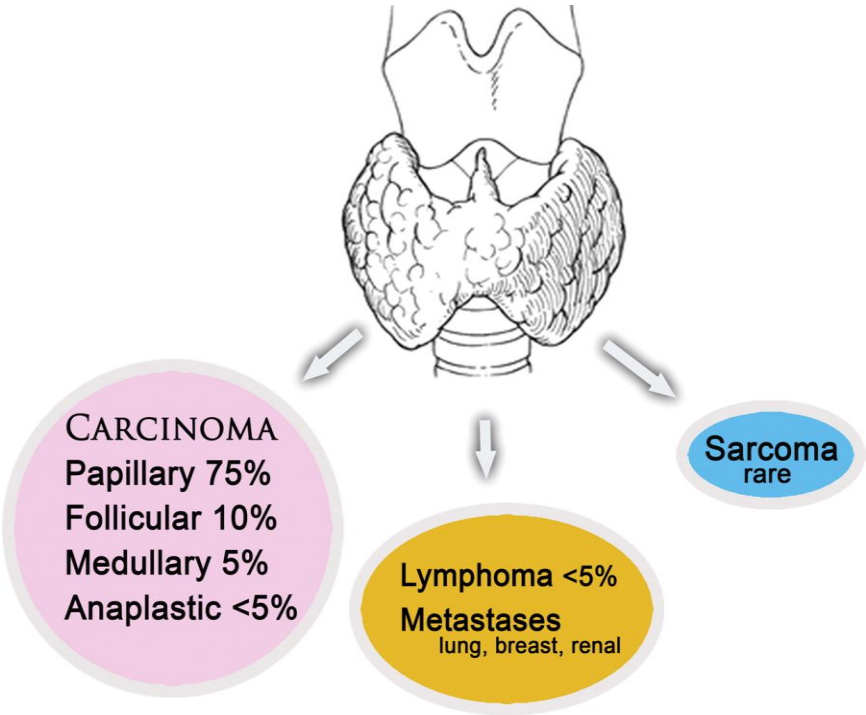
- استمرار وجود الكيسة بعد البزل (تزول بالبزل في 75% من المرضى)
- الكيسات بقطر أكبر من 4 سم
- الكيسات المعقدة بمركبات كيسية وأخرى صلدة
- ازدياد حجم العقدة رغم التثبيط بالتيروكسين
- وجود أعراض انضغاطية
- لأغراض تجميلية

وفي حالات وجود قصة تشعيع سابقة أو قصة عائلية للسرطان يوصى باستئصال الدرق التام أو قرب التام مباشرة .

الفصل الخامس

سرطانات الدرق

تشكل سرطانات الدرق في الإحصائيات الحديثة أقل من1% من الخباثات وتعتبر مسؤولة عن الوفيات لستة أشخاص من كل مليون شخص سنوياً وتظهر سريرياً بضخامة في مقدم العنق تستدعي التقييم بالقصة السريرية والفحص الفيزيائي ووسائل التشخيص المتممة.



السرطان الحليمي Papillary carcinoma

هو من أكثر سرطانات الدرق شيوعاً حيث يشكل ما يقارب 80% من خباثات الدرق عموماً في الأماكن التي لا ينتشر فيها نقص اليود وأكثر مايكون عند الأطفال واليفع وكذلك عند

المرضى بقصة تشعيع سابق ويصيب النساء أكثر من الرجال بنسبة الضعف ووسطيا بعمر 30- 40 عاماً.

يكون أغلب المرضى في حالة سواء درقي مع عقدة غير مؤلمة عادةً تكون بطيئة النمو قد تترافق مع أعراض انضغاطية ويشيع حدوث النقائل العقدية خاصة عند صغار السن وقد تكون الإصابة اللمفاوية جانب العنق التظاهر الأول له بشكل غير شائع نسبياً لكنها يمكن أن تتطور في النهاية في 20% من الحالات وقد تحدث النقائل الدموية أيضاً إلى الرئتين تتلوها العظام ثم الكبد والدماغ.

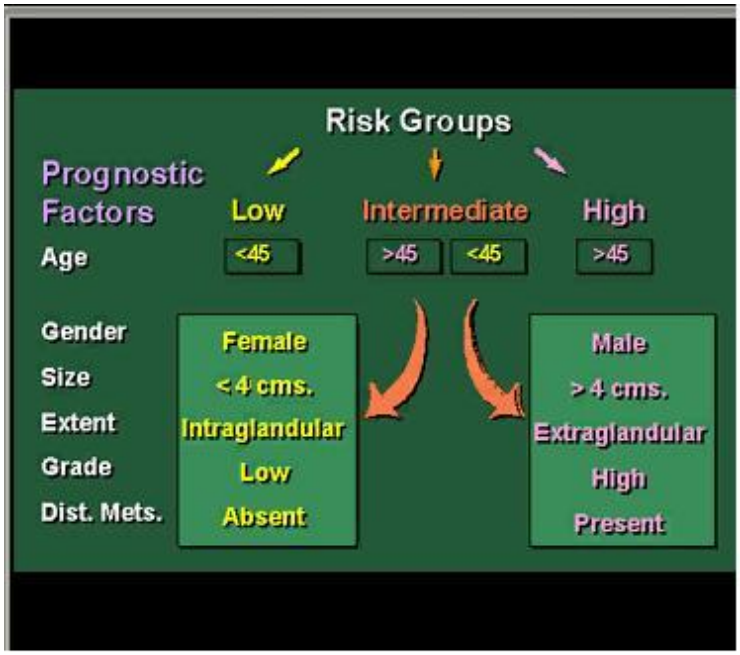
يمكن أن تكون الآفة متعددة البؤر في 85% من الحالات بالفحص المجهري ويترافق ذلك مع ازدياد نسبة وجود النقائل العقدية الرقبية وليس من المستبعد حدوث إصابة البنى المجاورة كالرغامى ، المري ،والعصب الحنجري الراجع بالغزو المباشر .

يظهر سرطان الدرق عيانياً بشكل كتلة قاسية مبيضة ويكون مقطع العقدة مسطحاً عند القطع بالمشرط (بعكس النسيج الطبيعي الذي ينتفخ بالقطع) مع صفات مجهرية مميزة خاصة النويات الكثيفة المثلمة مع اندخالات هيولية داخل النواة Orphan Annie nuclei وقد تشاهد الأجسام الرملية psammoma bodies وهي عبارة عن ترسبات مجهرية متكلسة تمثل تكتلات من الخلايا المنسلخة .

هناك حالات يتم العثور عليها صدفة خلال الفحص النسيجي للغدة المستأصلة لسبب آخر أو من خلال تشريح الجثث وهي آفات لا تتجاوز 1 سم قطراً مع غياب دلائل الغزو الموضعي عبر المحفظة أو الغزو الوعائي اللمفاوي وتسمى الكارسينوما الخفية أو المجهرية Occult microcarcinoma

قد تترافق جميع أنماط السرطان الحليمي مع النقائل العقدية اللمفية وغزو الأوعية داخل الدرق عموماً وأحياناً النقائل البعيدة ويعتبر الإنذار على المدى البعيد أفضل في المرضى بآفات محصورة ضمن الغدة الدرقية intrathyroidal .

يكون الإنذار في السرطان الحليمي عموماً ممتازاً حيث تصل نسبة البقيا لمدة 10 سنوات إلى 95% ويعتمد الإنذار على عدة عوامل كالعمر والجنس و حجم العقدة و التمايز النسيجي و النقائل العقدية والبعيدة .



يعالج جميع المرضى الذين يعانون من أورام عالية الخطورة أو ثنائية الجانب باستئصال الدرق التام Total thyroidectomy أو قرب التام .ويمكن الإكتفاء باستئصال الفص الواحد مع البرزخ في الأورام الصغيرة إلا إذا أظهر الفحص المجهري وجود غزو وعائي ،تعدد البؤر أو عدم سلبية حواف القطع . ومن ميزات استئصال الفص الدرقي الوحيد أن نسبة حدوث الاختلاطات أقل ، ويمكن تجاهل النسبة القليلة للنكس في النسيج المتبقي أما ميزات الاستئصال التام للغدة الدرقية :

- تمكن من استخدام اليود المشع في تحري العنق والانتقالات البعيدة
- تجعل الثايروغلوبولين مشعراً أكثر حساسية لتحري النكس
- تقي من حدوث النكس الموضعي في حالات تعدد البؤر
- تحسن البقيا وتخفف من النكس العام
- تنقص الحاجة لإعادة العمل الجراحي وما يرافقه من زيادة نسبة الاختلاطات

الخطة العلاجية المتبعة حالياً هي استئصال الفص الحامل للعقدة مع البرزخ والفص الهرمي وأي عقدة لمفية مجاورة وإن تبين وجود الخباثة بالخزعة المجمدة يستكمل استئصال الدرق التام في الجهتين ويمكن اللجوء إلى تجريف العنق الجذري المعدل أو الوظيفي إن دعت الحاجة لذلك (عند وجود إصابة مثبتة في العقد)

السرطان الجريبي Follicular carcinoma

ويشكل ثاني سرطانات الدرق شيوعاً (10%) ويسيطر في الأماكن التي ينتشر فيها عوز اليود وانخفضت نسبته في البلدان المتقدمة ويصيب النساء أكثر بثلاث مرات من الرجال بعمر وسطي 50 عاماً ويظهر عادةً بشكل عقدة وحيدة متزايدة في الحجم ضمن سلعة قديمة ولايظهر الألم إلا في حالات النزف ضمن العقدة ويعتبر اعتلال العقد اللمفية غير شائع كما في السرطان الحليمي حيث لا تتجاوز نسبة الانتقالات العقدية 5% عند مراجعة المريض مع إمكانية وجود النقائل البعيدة .

يعتبر تشخيص السرطان الجريبي صعباً قبل الجراحة بسبب صعوبة تمييز الأورام الجريبية السليمة عن الخبيثة بوساطة الـ FNA إلا في حالات وجود النقائل البعيدة وتبقى الآفات كبيرة الحجم (أكبر من 4 سم) أكثر احتمالاً لتكون خبيثة خاصة عند الرجال الأكبر سناً وهنا يوصى باستئصال الدرق التام .

لا يفيد الفحص بالخزعة المجمدة أثناء الجراحة لكن يجب إجراؤه عندما يكون هناك غزو للمحفظة أو الأوعية أو في حال إصابة العقد اللمفاوية الرقبية .

في حال تشخيص السرطان الجريبي يجب إجراء استئصال الدرق التام مباشرة بحيث يمكن استخدام اليود المشع I131 في تحري الانتقالات والقضاء عليها وبالمقابل لايوصى بإجراء تجريف العنق وقائياً ويجرى فقط في حال وجود النقائل العقدية بشكل صريح .

إن زيادة عمر المريض عن 50 عاماً عند ظهور المرض وحجم الورم أكبر من 4 سم ارتفاع درجة الورم ، غزو وعائي واضح، غزو خارج الدرق ،والنقائل البعيدة عند وضع التشخيص إن ذلك كله يعد من العوامل التي تشير إلى سوء الإنذار على المدى البعيد .

سرطان خلايا هرتل Hurthle cell carcinoma

يعد أحد الأنماط الفرعية لسرطان الدرق الجريبي ويشكل حوالي 3% من خباثات الدرق والميزة الخاصة بهذا السرطان هو أنه يغزو الأوعية أو المحفظة وبالتالي لايمكن تشخيصه بالفحص الخلوي بالـ FNA . كما أنه يحوي على حبال من الخلايا الأيوزينية الممتلئة بالمتقدرات التي تشتق من الخلايا المحبة للحمض في الغدة الدرقية .ومما يميزه عن السرطان الجريبي أنه أكثر ميلاً لأن يكون متعدد البؤر وثنائي الجانب في 30% من الحالات ولايقوم بقبط اليود المشع عادة وترتفع فيه نسبة الانتقالات العقدية والنقائل الدموية البعيدة وبذلك ترافقها نسبة وفيات أعلى.

يعامل هذا النوع من أورام الدرق مثل السرطان الجريبي حيث يكفي استئصال الفص الواحد مع البرزخ في الحالات أحادية الجانب وإلا يتم استئصال درق تام في الجهتين مع تجريف العنق المركزي والجذري المعدل في حال إصابة العقد اللمفية ومن الواجب معالجة النسيج المتبقي بالتخريب باليود المشع على الرغم من أن ذلك قد لا يكون فعالاً في سرطانات خلايا هرتل عموماً .

تدبير سرطانات الدرق المتمايزة بعد الجراحة

إعطاء التيروكسين

تعد المعالجة بالهرمون الدرقي بعد استئصال الدرق مهمة جداً وذلك للتعويض ولتثبيط TSH وتخفيف التحريض الهرموني لأي خلايا درقية سرطانية متبقية وبالتالي تقليل نسبة النكس الورمي وخاصة عند صغار السن وقد جرت العادة على إعطاء التيروكسين لمرضى السرطان الحليمي والجريبي للحفاظ على حالة السواء الدرقي والمحافظة على مستويات TSH في المصل 0.1 ميكرو وحدة /ل في الحالات منخفضة الخطورة وأقل من ذلك في الحالات مرتفعة الخطورة.

يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار موازنة احتمال النكس الورمي مع الأعراض غير المرغوب بها المرافقة لتثبيط TSH على المدى البعيد مثل نقص التمعدن العظمي والمشاكل القلبية الوعائية خاصة عند كبار السن .

معايرة الثايروغلوبولين

يجب معايرة الثايروغلوبولين والأضداد المضادة للثايروغلوبولين بعد الجراحة كل ستة أشهر أولاً ثم كل سنة عندما يكون المريض بحالة شفاء سريري .كما يجب إجراء تصوير العنق بالأمواج فوق الصوتية والطبقي المحوري أو الرنين للعنق والمنصف بحثاً عن آفات متبقية أو نكس وخصوصاً في الحالات مرتفعة الخطورة .

في الحالات الطبيعية يجب أن تكون مستويات الثايروغلوبولين بعد استئصال الدرق التام أقل من 2 نانوغرام/مل عند المرضى الموضوعين على العلاج بالتيروكسين وأقل من 5 نانوغرام/مل عند المرضى بحالة قصور درقي

المعالجة باليود المشع

تبين أن المعالجة باليود المشع بعد العلاج الجراحي تنقص نسبة نكس الأورام وتحسن قليلاً في نسبة البقيا لذلك يوصى بها في معالجة وتدبير جميع المرضى وخصوصاً المرضى ذوي الخطورة العالية .

كذلك يعتبر المسح باليود المشع أكثر حساسية من صورة الصدر البسيطة أو التصوير المحوسب في تحري الانتقالات إلا أنه أقل حساسية من ارتفاع الثايروغلوبولين خاصة في سرطانات الدرق المتمايزة ما عدا سرطان خلايا هرتل حيث يقبط اليود المشع في 5-10% فقط .وحتى تتم الاستفادة من اليود المشع يجب إزالة جميع النسيج الدرقي عيانياً ليتمكن اليود المشع من معالجة النقائل المجهرية حيث يقضي على 70% منها .

يجب إيقاف المعالجة بالتيروكسين لمدة ستة أسابيع قبل إعطاء جرعة اليود المشع واستبدال التيروكسين بـT_3(نصف عمره الحيوي يوم واحد مقابل أسبوع لـ T_4) لتخفيف فترة قصور الدرق

والذي يجب إيقافه لمدة اسبوعين للسماح لمستويات TSH بالارتفاع قبل المعالجة ومن الواجب أيضاً تناول حمية قليلة اليود خلال هذه الفترة .

إن وجود استقطاب لليود المشع في العنق على شكل بقعة حارة بعد المسح يشير إلى وجود نسيج درقي باقٍ يستوجب إعطاء جرعة علاجية من اليود 131 تتراوح بين 100-30 ميلي كوري في الحالات منخفضة الخطورة إلى 200 في الحالات مرتفعة الخطورة ويمكن مراقبة الاستجابة عموماً بمعايرة مستويات الثايروغلوبولين في الدم في حالات سلبية الومضان .

يمكن اللجوء إلى تصوير العنق بالأمواج فوق الصوتية ، الرنين المغناطيسي ، أو FDG-PET إذا كان الومضان باليود المشع سلبياً وبقيت مستويات الثايروغلوبولين مرتفعة .

التشعيع بالحزمة الخارجية والمعالجة الكيماوية

يستطب التشعيع موضعياً بالحزمة الخارجية من خارج الجسم للسيطرة على الأورام الغازية غير القابلة للاستئصال أو في الحالات الناكسة ولمعالجة النكس الموضعي والبعيد خاصة في العظام الهيكلية الداعمة حيث تفيد في إنقاص نسبة حدوث الكسور المرضية وتسيطر على الألم الناجم عن وجود النقائل فيها .

يستخدم الأدرياميسين أو التاكسول كعلاج كيماوي في حالات السرطان المنتشر مع نسبة نجاح ضئيلة عموماً

السرطان اللبي (النخاعي) Medullary carcinoma

يشاهد في 5% من خباثات الدرق وينشأ على حساب الخلايا حول الجريبية أو الخلايا C التي تشتق من الجسمين جانب الغلصميين وتتركز هذه الخلايا في القسم العلوي الوحشي من الغدة الدرقية وهو المكان الذي يتطور فيه عادة هذا النوع من السرطان وتقوم الخلايا C بإفراز الكالسيتونين الذي يخفض مستوى كلس الدم .

قد يحدث السرطان اللبي إما بشكل معزول أو ضمن متلازمات وراثية كما في حالات السرطان اللبي العائلي ، MEN2A, MEN2B . ومن المعروف أن جميع هذه الأشكال ثانوية لطفرات في سلسلة الخلايا المنتشة في طليعة المورثة الورمية RET وتتميز هذه المتلازمات بوجود

ارتباط بين النمط الموروثي والنمط الظاهري مع طفرات معينة ينجم عنها صفات سريرية معينة خاصة بها .

يظهر السرطان اللبي سريرياً عادة بكتلة (مؤلمة في كثير من الأحيان) في العنق قد تترافق مع ضخامات عقدية لمفية في 20% وقد يؤدي الانتشار موضعياً فيها لظهور أعراض انضغاطية واضحة وينتشر الورم بالطريق الدموي في السياق المتأخر للكبد، العظم ، والرئتين .

تشاهد الإصابة عند الإناث أكثر من الذكور في عمر 60-50 عاماً وفي أعمار مبكرة في الحالات العائلية .

يمكن تمييز كل من الكالسيتونين ، CEA والببتيد المرتبط بمورثة الكالسيتونين و الهيستامينداز و البروستاغلاندينات والسيروتونين في مصل المرضى المصابين .

وقد يظهر لدى المرضى في الحالات المتقدمة الإسهال الذي ينجم عن زيادة حركية الأمعاء ونقص امتصاص الماء والشوارد وقد تفرز الحاثة الكظرية ACTH بشكل هاجر مما ينجم عنه متلازمة كوشينغ .

في الحالات الفردية المعزولة يكون السرطان اللبي أحادي الجانب في 80% من الحالات بينما يكون متعدد البؤر وثنائي الجانب في الحالات العائلية في 90% وقد تترافق هذه الحالات العائلية بفرط تصنع الخلايا C (آفة ما قبل سرطانية).

يعد يستخدم الكالسيتونين كواسم ورمي وجود المادة النشوانية مشخصاً ويمكن تلوين هذه الأورام لـ CEA وCGRP أيضاً .

يتم تشخيص السرطان اللبي بالقصة السريرية والفحص السريري ، ارتفاع مستويات الكالسيتونين أو CEA بالمصل ، دراسة العقدة الدرقية خلوياً بوساطة الخزعة بالإبرة FNA.

يجب أن تولى القصة العائلية الاهتمام الكافي حيث أن ربع المرضى بسرطان الدرق اللبي لديهم قصة عائلية إيجابية ونظرا لعدم تمييز الحالات الفردية من العائلية عند المراجعة الأولى للمريض فيتوجب مسح جميع المرضى بالسرطان اللبي لتحري الطفرات النقطية في المورثة RET وكذلك يجب البحث عن دلائل ورم القواتم وفرط نشاط جارات الدرق .

يمكن استخدام كل من الكالسيتونين وCEA لمتابعة مرضى السرطان اللبي ويعتبر الكالسيتونين أكثر حساسية كواسم ورمي وبالمقابل يكون الـCEA أكثر قدرة على التنبؤ بالإنذار.

يمثل استئصال الدرق التام العلاج الأمثل لهذا النوع من الأورام وكثيراً ماتكون العقد البلغمية المركزية مصابة في المرحلة المبكرة من المرض لذلك يجرى تجريف العنق المركزي ثنائي الجانب بشكل روتيني مع استئصال الدرق .ويجرى تجريف العنق الجذري المعدل الوقائي في جهة الإصابة أو في الجهتين في حال وجود عقد رقبية مجسوسة أو تأكيد إصابة العقد المركزية أو في حال كون الورم أكبر من 1.5 سم قطراً حيث أن أكثر من 60% من المرضى لديهم نقائل رقبية في جهة الإصابة و 30% منهم لديهم إصابة في الجهة المقابلة .

وفي حالات النكس الموضعي أو المرض المتقدم مع النقائل البعيدة يوصى بإجراء الجراحة باستئصال ما أمكن من كتلة الورم debulking الأمر الذي يخفف من احتمال الوفاة الناجمة عن النكس في العنق والمنصف وكذلك يحسن أعراض التوهج والإسهالات المعندة .يمكن استخدام التشعيع بالحزمة الخارجية في الحالات المتقدمة غير القابلة للاستئصال أو الناكسة بشدة وكذلك العلاج الكيماوي بنتائج غير مشجعة وقد تستجيب الأورام التي تعبر عن المورثة c-*kit* كذلك لمثبطات كيناز التيروزين مثل Gleevec

يستطب إجراء استئصال الدرق التام عند المرضى بمجرد تأكيد الطفرة *RET* حيث يؤدي إلى تحسن الإنذار وتراجع مستويات الكالسيتونين و يمكن التخلي عن تجريف العنق المركزي في حال عدم وجود ارتفاع مرافق بالكالسيتونين .

يتأثر إنذار السرطان اللبي بعدة عوامل أهمها مرحلة الورم أثناء وضع التشخيص ويكون أفضل مايمكن في حالات السرطان العائلي دون وجود أورام غدية صماوية مرافقة ،ثم يأتي المرضى الذين لديهم MEN2A وأخيراً المرضى بحالات فردية والأسوأ في حالات MEN2B حيث تهبط نسبة البقيا إلى حوالي 35% لمدة عشر سنوات وتبقى الأورام ضعيفة التلون للكالسيتونين أسوأ إنذاراً.

السرطان اللامصنع Anaplastic carcinoma

تشاهد في 1% من أورام الدرق وقد قلت مشاهدتها في الآونة الأخيرة ،تصيب النساء أكثر من الرجال في أعمار متأخرة غالباً .

في الحالات التقليدية تتظاهر بنمو متسارع حديث لآفة درقية موجودة سابقاً مع ظهور أعراض انضغاطية ويمكن أن تتقرح وغالباً ما تترافق بإصابة عقدية لمفية وقد تكون منتشرة جهازياً عند وضع التشخيص وهذا ما يجعلها سيئة الإنذار .

يتأكد التشخيص من خلال الفحص الخلوي لخزعة بالإبرة الرفيعة الذي يبدي خلايا وصفية كبيرة الحجم ومتعددة النوى وقد نلجأ لأخذ خزعة مفتوحة من البرزخ أثناء الجراحة بقصد تلطيف انضغاط الرغامى أحياناً .ئ

اللمفوما Lymphoma

تشكل أقل من 1% وتكون غالباً على حساب اللمفاويات البائية من نمط لمفوما لا هودجكين وقد تكون جزءاً من اللمفوما الجهازية إلا أن أغلب الحالات تكون على أرضية التهاب درق لمفاوي مزمن تحول إلى لمفوما بفعل التحريض بالمستضدات اللمفاوية وتشابه في السير السريري السرطان اللامصنع لكنها تستجيب للعلاج الكيماوي سريعاً خاصة لبروتوكول CHOP (سايكلوفوسفامايد، دوكسوروبيسين، فينكريستين، وبردنيزولون) ويمكن إشراك المعالجة الشعاعية وتبقى الجراحة فعالة فقط في حالات عدم الاستجابة السريعة مع أعراض انضغاطية .

السرطان الانتقالي Metastatic

عموماً ليس من الشائع أن تكون الغدة الدرقية محطة انتقال لأورام سرطانية بدئية في الجسم لكن قد تكون الكلية و الرئة والميلانوما من مصادر الانتقالات .

يوضع التشخيص سريرياً وبالخزعة FNA وقد يفيد أحياناً استئصال الدرق عند بعض المرضى.

الفصل السادس

اختلاطات جراحة الدرق

يتوجب على الجراح قبل الإقدام على إجراء العمل الجراحي على الغدة الدرقية في حالات معينة كوجود قصة تبدل حديث أو قديم بالتصويت تقييم الحبال الصوتية بإجراء تنظير الحنجرة المباشر وغير المباشر ، كما يجب تحضير المرضى الذين لديهم فرط نشاط درقي خشية حدوث العاصفة الدرقية ، وعادة لايوجد استطباب لإعطاء الصادات الوقائية بشكل روتيني .

تكون العقد الرقبية المركزية أنسي الغمد السباتي عادة مصابة في حالات الأورام الحليمية ، اللبية، وسرطان خلايا هرتل وبذلك يجب إجراء التجريف في هذه الحالات كما يعتبر التجريف المركزي مهماً في حالات السرطان اللبي وسرطان خلايا هرتل وذلك بسبب ارتفاع نسبة النقائل المجهرية وكذلك بسبب عجز اليود المشع عن تخريب هذه البؤر .

يمكن أن ينجم عن جراحة الدرق اختلاطات يتوجب تجنبها يذكر منها :

- بحة الصوت نتيجة أذية العصب الحنجري الراجع في أقل من 1% .
- عسرة تصويت عند إصابة الفروع الخارجية للحنجري العلوي .
- تناذر هورنر بسبب أذية الجذع الودي الرقبي نادراً عند امتداد السلعة خلف المري
- نقص الكلس العابر الناجم عن أذية جارات الدرق في 2% من الحالات
- قصور الدرق التالي للجراحة في 15% من الحالات
- الورم الدموي أو النزف التالي للجراحة والذي يتوجب تدبيره في غرفة المريض إسعافيا وذلك بفتح الجرح وتفريغ الورم قبل إرسال المريض لغرفة العمليات لتخفيف الاختناق الناجم عن الانضغاط بالورم الدموي .
- الأورام المصلية التي قد تحتاج للبزل
- انتان الجرح أو التهاب النسيج الخلوي
- أذيات نادرة (إصابة الشريان السباتي، الوريد الوداجي ،المري والرغامى).

الباب الخامس

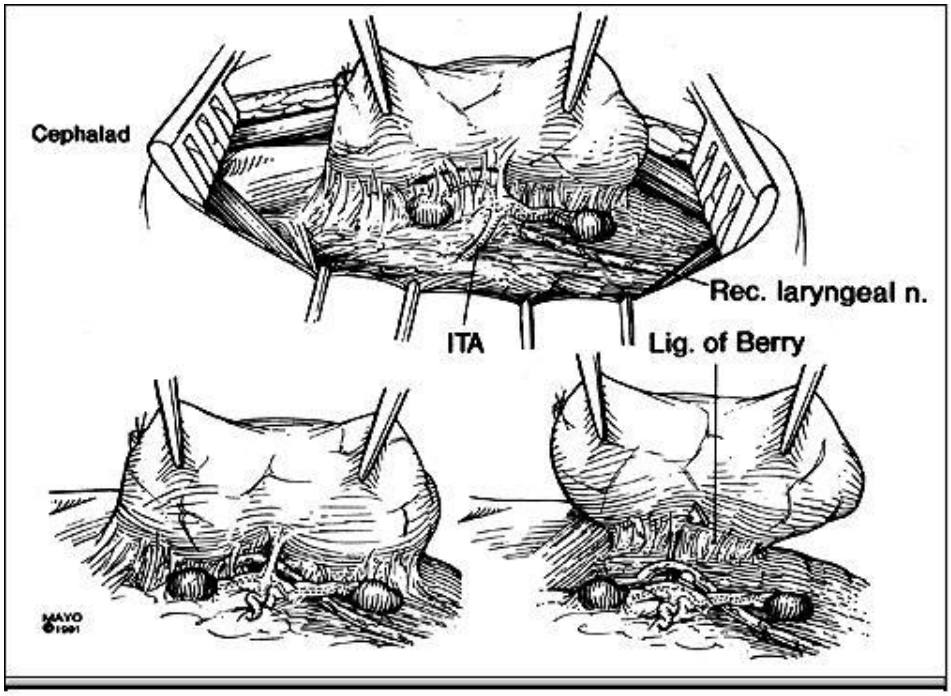
جارات الدرق

الفصل الأول

اعتبارات عامة

تشريح وفيزيولوجيا

عدد جارات الدرق 4 في 80% من الحالات و 5 في 15% وأقل من أربع في 5% من الحالات . تشتق الجارتان العلويتان من الجيب الغلصمي الرابع وتشاهد في 80% من الحالات قرب النهاية العلوية لكل فص درقي بمستوى الغضروف الحلقي بينما تشتق السفليتان من الجيب الغلصمي الثالث ويميل توضعهما لأن يكون أكثر تبدلاً وذلك بسبب طول المسار الذي تنزل عبره من الجيب الغلصمي والأشيع أن توجد على بعد 1 سم من تقاطع الشريان الدرقي السفلي مع العصب الحنجري الراجع وقد تشاهد ضمن غدة التيموس في 15% من الحالات ومن الممكن وجودها (وخاصة العلوية) ضمن النسيج الدرقي



تكون الغدد بالحالة الطبيعية رمادية اللون وشبه شفافة عند صغار السن لتصبح صفراء ذهبية إلى بنية فاتحة عند البالغين تزن عند البالغ حوالي 50-40 ملغ بشكل بيضوي تقيس 7-5 ملم قطراً .

ترتوي جارات الدرق من فروع الشريان الدرقي السفلي ويكون الشريان الدرقي العلوي مسؤولاً عن تروية 20% من الجارتين العلويتين ويعود الدم الوريدي عبر الأوردة الدرقية في كل جهة .

تتألف الغدة نسيجياً من خلايا رئيسة مع خلايا حمضية الاصطباغ والخلايا المائية الرائقة المشتقتان من الخلايا الرئيسة .

يحتوي الجسم على مايفوق 1000 غرام من الكلس منها غرام واحد فقط في الفسحة خارج الخلايا و 4 غرام قابلة للتبادل في العظم . إن المعدل الوسطي للكمية المتناولة من الكلس يوميا تتراوح بين 1-0.5 غرام يطرح منها عبر البراز 300 ملغ و 100 ملغ عبر التعرق ،كما يفرز إلى الأمعاء يوميا حوالي 600 ملغ من عدة غدد يعاد امتصاص معظمها في العفج وأعلى الصائم ويتواجد الكلس في البلازما بشكله المشرد أو المؤين 47% وبشكله المتحد بالبروتين 47% والباقي 6% يكون مختلطاً بشوارد عضوية كالسيترات والفوسفات .

إن لشاردة الكالسيوم التأثيرات التالية :

- حساسية تنبيه الأعصاب ووظيفتها
- تقلص العضلات وعضلة القلب
- بنية جدار الخلية ووظيفتها
- وظائف فيزيولوجية مهمة عديدة مثل إطلاق الهرمونات والتخثر .

تتراوح القيم الطبيعية الإجمالية للكالسيوم بين 10-8.5 ملغ/دل أي ما يعادل 2.6-2.1 ممول/ل ويتراوح الجزء المشرد منها بين 5.2-4.4 ملغ/دل أي مايعادل 1.3-1.1 ممول/ل والباقي متحد مع الألبومين ، ويعد انخفاض الجزء المؤين (الشاردي) غير الجزء المرتبط بالبروتين هو المسؤول عن التكزز .

يتم إعادة امتصاص 99% من الكلس المطروح عادةً في الكليتين لكن لهذه الخاصية حدود ففي حال وجود فرط كلس شديد لاتستطيع الكلية إعادة امتصاص أكثر من 500 ملغ باليوم .

إن قراءة قيم الكالسيوم في الدم يجب أن تضع في الحسبان قيمة الألبومين ومستوى PTH حيث أن كل 0.8 ملغ من الكلس تتحد مع غرام واحد من بروتينات الدم .

يتم تنظيم إفراز الـ PTH بوساطة مستقبل غشائي مرتبط بالبروتين G يدعى بالمستقبل المتحسس للكالسيوم Calcium-sensing receptor ويتحرض إفراز PTH بانخفاض مستويات فيتامين D والكاتيكولامينات ونقص مغنيزيوم الدم وتتوضع المورثة المسؤولة عن تركيبه على الصبغي 11 .

يتركب PTH في الغدة بشكل طليعة الهرمون ثم يتحول للشكل النهائي المؤلف من 84 حمضاً أمينياً ويبلغ نصف عمره الحيوي 4-2 دقيقة وينشطر في الكبد إلى جزء فعال يحوي النهاية الأمينية N وجزء غير فعال يحوي النهاية الكاربوكسيلية C الذي يطرح عبر الكليتين ويكون متراكماً في حالات القصور الكلوي المزمن .

يقوم الـ PTH بتنظيم كلس الدم من خلال تأثيراته على العظام و الكلية ،والأمعاء حيث يزيد ارتشاف العظم بتحريض osteoclasts ويزيد من امتصاص الكالسيوم بشكل رئيسي بالتوافق مع الصوديوم في الأنبوب المعوج القريب ويحد من إطراحه في الأنبوب المعوج البعيد بآلية النقل الفعال كما يثبط عود امتصاص الفوسفات والبيكربونات ويعمل على تثبيط مضخة Na*l*H مما يؤدي إلى حماض استقلابي معتدل في حالات فرط نشاط جارات الدرق .

الفصل الثاني

أمراض جارات الدرق الوظيفية

فرط نشاط جارات الدرق البدئي

(PHPT) Primary hyperparathyroidism

تؤدي حالة زيادة إنتاج هرمون جارات الدرق من غدد غير طبيعية نتيجة لاضطراب التلقيم الراجع المسؤول عنه الكالسيوم إلى ما يسمى بفرط نشاط جارات الدرق البدئي وهي حالة شائعة نسبياً تحدث في حوالي 0.3%-0.1% من عامة السكان وأكثر شيوعاً عند النساء .

يؤدي فرط إنتاج هرمون جارات الدرق إلى فرط كلس الدم عن طريق زيادة امتصاصه في الجهاز الهضمي وزيادة إنتاج فيتامين D ونقص تصفية الكالسيوم من الكلية ويتميز PHPT بزيادة تكاثر الخلايا المفرزة وإنتاج PTH الذي يكون مستقلاً عن مستويات الكالسيوم في الدم.

يبقى السبب الرئيسي لفرط نشاط جارات الدرق البدئي غير معروف وقد يتهم التأهب العائلي ، أنماط معينة من الحمية ، التعرض لأشعة الشمس ، وكذلك التعرض للتشعيع العلاجي وينجم فرط نشاط جارات الدرق البدئي عن :

- ورم غدي في 85%-80%
- فرط تصنع في 15%-10%
- ورمين غديين في 4%
- سرطان غدي في 1% من الحالات

تكون معظم الحالات فرادية ومن الممكن أن تحدث كأحد عناصر الاضطرابات الوراثية مثل MEN1 و MEN2A ، فرط نشاط جارات الدرق العائلي المعزول وفرط نشاط جارات الدرق العائلي مع ورم الفك وكل هذه المتلازمات تورث بالنمط الجسدي السائد أو القاهر . قد يشاهد عند هؤلاء المرضى أورام في البنكرياس والغدة النخامية وبشكل أقل في الكظر وأورام

جلدية وشحمية سليمة وقد تشاهد أيضاً أورام الكارسينوئيد لديهم في الرغامى، القصبات ، التيموس ، والمعدة كما يحدث لدى نصف المرضى تقريباً أورام مفرزة للغاسترين Gastrinomas وتكون عادة متعددة وخبيثة مع نقائل ومن الممكن أن يتطور لدى المرضى الأورام المفرزة للأنسولين insulinomas في حوالي 15% من الحالات ومن الممكن وجود(بشكل أشيع) الأورام البنكرياسية الصماوية غير المفرزة ، كما تشكل الأورام المفرزة للبرولاكتين prolactinomas أكثر أورام الغدة النخامية المرافقة لهذه المتلازمات شيوعاً حيث تشاهد في 10%-5% من الحالات .

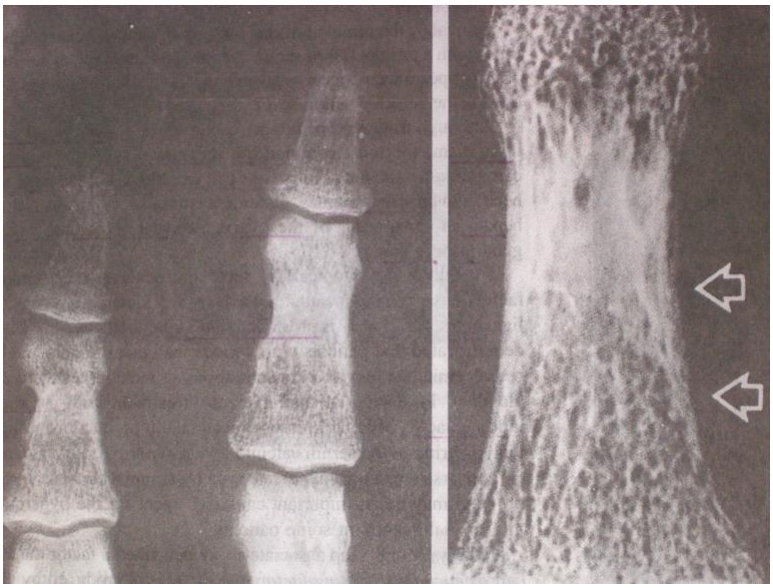
التظاهرات السريرية

قد يكتشف فرط الكلس صدفة أثناء إجراء التحاليل الروتينية و يتظاهر فرط نشاط جارات الدرق سريرياً بالحالات النموذجية بالخماسي العرضي: تحصي كلوي و آلام عظمية و آلام بطنية و تبدلات نفسية مزاجية ، وتعب عام ودعث شديد .

ويشاهد حالياً الكثير من الأعراض كالضعف و التعب و السهاف وتعدد البيلات، الآلام المفصلية والعظمية، غثيان ونقص شهية وإمساك مع حس حرقة ، حكة ، اكتئاب واضطراب بالذاكرة .كل هذه الأعراض والشكايات تتحسن بعد العلاج الجراحي لجارات الدرق .

تحدث الإصابة الكلوية في نحو 80% من المرضى حيث تشاهد درجة من سوء الوظيفة الكلوية ويمكن كشف الحصيات الكلوية في 25% من الحالات ويمكن مشاهدة الكلاس الكلوي Nephrocalcinosis في 5% من المرضى المصابين .كما يحدث فرط التوتر الشرياني عند نصف المرضى تقريباً وخاصة عند الأكبر سناً وهو الأقل تحسناً بعد العلاج الجراحي لفرط نشاط جارات الدرق .

تتمثل الإصابة العظمية بحدوث تخلخل العظام ونقص التمعدن ويحدث التهاب العظم الكيسي الليفي في 15% من المرضى وتتظاهر شعاعياً بشكل مميز في اليدين (ارتشاف عظمي تحت السمحاق على الجهة الكعبرية للسلاميات الوسطى للإصبع الثاني والثالث مع كيسات عظمية وانتفاخ نهايات السلاميات البعيدة) وقد تظهر الجمجمة مبرقشة مع غياب حدود القشر الداخلي والخارجي لها . ومن الممكن أيضاً حدوث الكسور المرضية والآلام العظمية وهذه تقل نسبة حدوثها بعد السنة الأولى من العلاج الجراحي لجارات الدرق .



عندما يكون مستوى الكلس أكثر من 12.5 ملغ/دل تحدث التقرحات الهضمية ومن الممكن مشاهدة التهاب البنكرياس الحاد وقد تزداد نسبة التحصي الصفراوي .

في حالات ارتفاع مستويات الكالسيوم الطفيفة تظهر علامات الاكتئاب و القلق ، والتعب العام وفي بعض الحالات قد يشاهد لدى المرضى تظاهرات نفسية أشد كالذهان والوسن أو السبات ومن الممكن ملاحظة تبدلات تخطيطية على تخطيط الدماغ الكهربائي تختفي بعد استئصال جارات الدرق .

ومن المظاهر الأخرى لفرط كلس الدم التعب والضعف العضلي الناجم عن الاعتلال العصبي وزيادة في الكلاس الغضروفي والنقرس الكاذب ومن الممكن ملاحظة تكلسات وعائية ودسامية قلبية وحتى في الجلد .

نادراً ماتجس أورام جارات الدرق إلا في الحالات درقية المنشأ أو الناجمة عن خباثات ومن الممكن بالفحص السريري مشاهدة علامات اعتلال القرنية الشريطي الناجم عن ترسب الكلس

في غشاء بومان، ويجب البحث عن أورام الفك السفلي العظمية الليفية وكذلك تقصي القصة العائلية لفرط نشاط جارات الدرق البدئي مما يوجه لوجود السرطان في جارات الدرق.

التشخيص التفريقي

بشكل عام تشكل الخباثات وفرط نشاط جارات الدرق أكثر من 90% من أسباب ارتفاع كلس الدم ويبقى ارتفاع الكلس الناجم عن فرط نشاط جارات الدرق معتدلاً (أقل من 14 ملغ/دل) إلا في حالات أزمة فرط الكلس الحادة أو سرطان جارات الدرق كما توحي مستويات الفوسفاتاز العالية بدون التهاب عظمي كيسي ليفي أو انحلال تحت السمحاق إلى آلية أخرى غير جارات الدرق لفرط كلس الدم ،ولوحظ أن نسبة الكلورايد/ الفوسفات أكبر من 32 هي نسبة شائعة في حالات فرط نشاط جارات الدرق بينما تنخفض النسبة في الحالات غير المتعلقة بجارات الدرق .

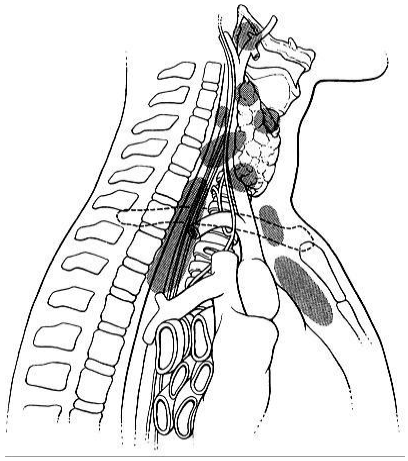
إن وجود الألم العظمي مع آفة كلوية أو رئوية وارتفاع في سرعة التثفل ، و بيلة دموية ، و قيم منخفضة للكلور وطبيعية للفوسفور كل هذا يشير للخباثات .

يشمل التشخيص التفريقي لفرط كلس الدم عموماً:

- الخباثات مثل سرطانات الثدي، و الورم النقوي المتعدد و السرطانات الشائكة في الرأس والعنق، وإبيضاض الدم وكذلك الأورام المفرزة لهرمونات مشابهة للPTH مثل أورام الرئة والكلية هي أكثر أسباب إرتفاع كلس الدم عند المرضى في المشافي
- النقائل العظمية
- المدرات التيازيدية ومتلازمة القلاء الحليبي
- فرط نشاط الدرق خصوصاً عند المرضى قليلي الحركة ، وقصور الدرق
- ورم القواتم والأورام المفرزة للببتيد المعوي الفعال وعائياً VIPoma
- القصور الكظري ، الساركوئيد ، داء باجيت وداء أديسون
- إعطاء فيتامين A وD بكثرة
- فرط كلس الدم عند الأطفال مجهول السبب
- خطأ مخبري أو ركودة دموية بسبب المكربة الشادة وعدم الحركة.

يمكن اللجوء إلى معايرة الكالسيوم و PTH ويفيد ذلك أكثر في تحديد الجهة بإجراء القثطرة الوريدية الانتقائية للأوردة الخاصة بالجارات التي يشك بوجود ورم فيها وفي الحالات النموذجية نلاحظ انخفاضاً في فوسفور الدم في 50% وارتفاع كلس البول في عينة 24 ساعة في 60% وحماضاً استقلابياً عالي الكلور في 80% . يجب دراسة وظائف الكلية لتحديد درجة الأذية المحتملة كما يجب إجراء رحلان بروتينات لنفي الورم النقوي المتعدد.

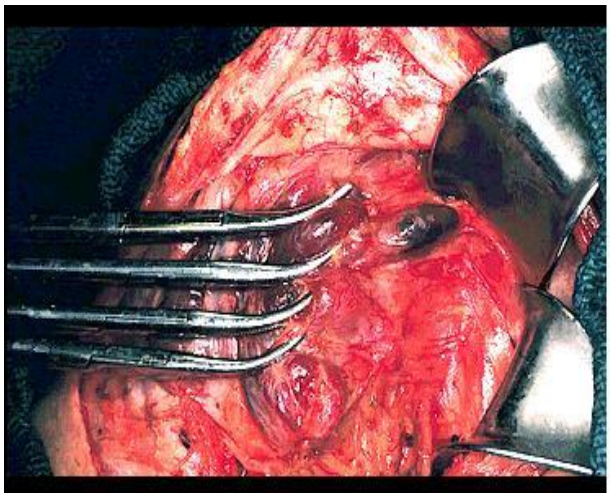
يمكن إجراء التصوير الشعاعي لليد والجمجمة وقياس الكثافة العظمية ومن المفيد أيضاً اللجوء للتصوير بالأمواج فوق الصوتية للعنق لتحديد موضع الجارات المتضخمة مثلاً وللبطن لتشخيص التحصي الكلوي المحتمل . ويجرى حالياً الومضان بالتكنيسيوم المشع (Tc^{m99}) والتصوير المقطعي باستخدام الفوتون الوحيد بالمشاركة مع ومضان جارات الدرق خاصة إذا كان الورم الغدي متوضعاً في المنصف أو عميقاً في العنق .



المعالجة

تعد الجراحة المعالجة المفضلة في فرط نشاط جارات الدرق البدئي العرضي كوجود التحصي الكلوي أو تخلخل العظام أو عند المرضى الذين تتجاوز أعمارهم الخمسين ويؤدي الاستئصال الناجح لتحسن أغلب الأعراض و العلامات الخاصة بالمرض .

تجرى الجراحة بعد التأكيد التام للتشخيص ويجب أثناء العمل الجراحي التأكد من وجود الغدد الأربع (80%) حيث قد تكون خمس غدد أو أكثر (15%) أو أقل من اربع غدد (5%) من الحالات . يجرى استئصال تحت التام لغدة واحدة واستئصال تام للبقية . وفي حال وجود ورم غدي يجب استئصاله.



أما في حالات السرطان (الذي يوجد قي 1%) والذي يشتبه به عند وجود أعراض شديدة ومستويات عالية من الكالسيوم تفوق 14 ملغ/دل وارتفاع شديد في PTH ووجود جارة درق مجسوسة يستأصل الفص الدرقي الحامل له عندئذٍ ويجرى تجريف العنق في حالة وجود ضخامات رقبية جانبية (15%) وقد يكون هناك نقائل بعيدة في (33%) من الحالات .

يتلو العمل الجراحي عادة فترة مؤقتة من قصور جارات الدرق قد تستمر لمدة يومين تظهر فيها علامات نقص الكلس والمغنيزيوم وتكون علامتا شفوستيك وتروسو إيجابيتين .

فرط نشاط جارات الدرق الناكس والمستمر

يعرف فرط نشاط جارات الدرق الناكس بعودة حدوث ارتفاع مستويات الكالسيوم بعد فترة ستة أشهر من الشفاء السريري و المخبري أما المستمر وهو أكثر شيوعاً من النكس فيعرف بعدم تحسن الحالة بعد استئصال جارات الدرق .

أكثر الأسباب شيوعاً في الحالتين : وجود جارات هاجرة منسية ، فرط تصنع غير مكتشف ، غدد إضافية ، ورم مستأصل بشكل غير تام ، سرطان ، انزراع نسيج جارات الدرق، أو عدم خبرة الجراح .

أزمة فرط الكالسيوم Hypercalcemic crisis

تشتمل الأعراض والعلامات على مايأتي : الغثيان والإقياء، الدوار والإغماء، الضعف والسبات، أو التخليط الذهني وتنجم عن ارتفاع حاد في قيم كالسيوم الدم تصل إلى 16-20ملغ/دل بسبب إفراز PTH الخارج عن السيطرة الذي يتفاقم بتعدد البيلات ، التجفاف ونقص الوظيفة الكلوية .

تتضمن المعالجة :

- التمييه بالسيرومات الملحية (ليترين خلال الساعات الثلاث الأولى وثمانية ليترات/24 ساعة)
- الإدرار البولي باستخدامLasix (40-100) ملغ خلال ست ساعات ولا تستخدم التيازيدات في هذه الحالات
- إصلاح الشوارد (انخفاض البوتاسيوم ، المغنيزيوم والفوسفور في الدم)
- التشجيع على الحركة
- في حال عدم الاستجابة من الممكن إعطاء الهايدروكورتيزون 200 ملغ وريدياً أو الكالسيتونين 5-0.5 MRC وحدة/كغ/الساعة وريدياً أو Etidronate 7.5 ملغ/كغ/اليوم وريدياً لمدة ثلاثة أيام .

يكون استخدام الكورتيكوستيروئيدات فعالاً في 10% من مرضى فرط كلس الدم الناجم عن فرط نشاط جارات الدرق وفي 50% من الناجم عن الخباثات وبشكل أكبر عند مرضى التسمم بفيتامين D والساركوئيد وداء أديسون .

فرط نشاط جارات الدرق الثانوي والثالثي

ينتج فرط النشاط الثانوي عن الحالات التي يكون فيها كلس الدم منخفضاً كما هي الحالة في قصور الكلية الذي يترافق مع ارتفاع فوسفور الدم وكما هي الحالة أيضاً في تلين العظام وسوء الامتصاص والكساح وهنا يكون الفوسفور طبيعياً أو منخفضاً .

إن انخفاض مستوى كالسيوم المصل يحرض على إفراز PTH وإذا كان هذا التحريض طويل الأمد ينتج فرط التصنع الذي يسلك سلوكاً وظيفياً ذاتياً ويسبب في النهاية فرط النشاط الثالثي الذي يشاهد عند مرضى التحال الدموي أو بعد زرع الكلية .

العلاج دوائي غالباً بإعطاء الحمية ناقصة الفوسفات ،و رابطات الفوسفات ، وتحسين الوارد من الكالسيوم وفيتامين D وكذلك التحال بمحلول عالي الكلس منخفض الألمنيوم . ويمكن اللجوء للجراحة عند المرضى الذين لديهم آلام عظمية شديدة والتكلسات الانتقالية والحكة الشديدة وحين يكون مستوى الكالسيوم أكبر من 11 ملغ/دل مع ارتفاع ملحوظ في PTH وكذلك عندما تكون نسبة الكالسيوم إلى الفوسفات أكبر أو تساوي 70 وفي حالات التأق الكلسي والحثل العظمي الكلوي المترقي .

يتصف التأق الكلسي Calciphylaxis بآفات مؤلمة بنفسجية مبرقشة تتوضع على الأطراف تتعمم فيما بعد وتتنخر وتتطور إلى قرحات وتموت وقد تؤدي للوفاة بإنتان صاعق وهي من الاختلاطات النادرة والخطيرة لفرط نشاط جارات الدرق .

اختلاطات جراحة جارات الدرق

في الأحوال الطبيعية وبوجود جراح متمرس يمكن استئصال الجارات بنجاح في أكثر من 95% من المرضى دون اختلاطات تذكر .

من الممكن مشاهدة اختلاطات خاصة نوعية كضعف التصويت العابر المؤقت أو الدائم،و قصور جارات الدرق (يعد شلل الحبل الصوتي والقصور في الجارات دائماً إذا استمر أكثر من ستة أشهر بنسبة أقل من 1%) خاصة عند استئصال الجارات تحت التام مع عدم الإبقاء على نسيج كافٍ من الجارات ليقوم بالوظيفة الهرمونية .

يعالج نقص الكلس العابر بإعطاء الكالسيوم 2-1 غ كل أربع ساعات ويمكن إضافة الشكل الفعال من فيتامين D ويمكن في الحالات الشديدة إعطاء الكلس وريدياً بحذر شديد خشية حدوث نخر نسيجي .

فرط نشاط جارات الدرق الولادي Neonatal

يمكن أن يظهر هذا النوع لدى المولودين حديثاً بارتفاع شديد في كلس الدم مع نقص مقوية عضلية، تخلف عقلي مع ميل للنوم و وسن (تترافق هذه الحالات مع طفرات متماثلة اللواقح في المورثة CASR).

تعالج الحالة اسعافياً باستئصال جارات الدرق التام مع الاغتراس الذاتي لجزء منها في عضلة ظاهرة وتستأصل التيموس مع الجارات في هذه الحالات .

قصور جارات الدرق Hypoparathyroidism

ينجم قصور الجارات بالآليات التالية :

- غياب ولادي للجارات (مع غياب التيموس ونقص تطور الجملة اللمفاوية)
- تثبيط نسيج الجارات عند الوليد لأم حامل لديها فرط نشاط جارات الدرق
- جراحة الدرق وهي من أكثر الأسباب شيوعاً
- جراحة جارات الدرق

يظهر سريرياً بإيجابية علامتي Chvostec (تقلص عضلات الوجه عند القرع على منطقة العصب الوجهي أمام الأذن) و Trousseau (تشنج اليد والمعصم بانقطاع الجريان الدموي عن الذراع أثناء نفخ كم جهاز الضغط لمدة ثلاثة دقائق أو ما يسمى بيد المولد) .

يجب معالجة المرضى قبل الوصول للحالة الحادة التي تتظاهر بالتكزز مع حركات رمعية عنيفة وصرير حنجري بإعطاء الكلس وفيتامين D مبكراً .

الفصل الثالث

الأورام الغدية الصماوية

متلازمة الأورام الغدية الصماوية المتعددة

Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) Syndrome

وهي متلازمة موصوفة يحدث فيها أورام غدية صماوية مختلفة مترافقة مع بعضها وتتصف ببعض المظاهر الخاصة عرف منها النماذج التالية :

- تورث كصفة جسمية سائدة
- الغدة المصابة قد تبدي فرط تصنع أو ورم غدي أو سرطان
- قد تنشأ الأورام في الغدد المختلفة بشكل متزامن أو يسبق أحدها الآخر
- قد يحدث فيها إنتاج هرموني هاجر

النموذج الأول Type 1 ويدعى Wermer Syndrome

ويحدث في هذه المتلازمة أورام غدية في :

- الغدة النخامية في 95% من الحالات وعادة على حساب الخلايا Chromophobe قد ينجم عنها انقطاع طمث ، ثر حليبي ، ضخامة نهايات أو متلازمة كوشينغ
- جارات الدرق في 90% من الحالات وفي 50% منها تكون فرط تصنع Hyperplasia
- جزر البنكرياس في 80% من الحالات وعادة على حساب الخلايا غير بيتا Zollinger-Ellison وقد يحدث غيرها .

نشاهد في هذه المتلازمة ارتفاع الكالسيوم في 90% من الحالات مع انخفاض سكر الدم أو ارتفاعه وتترافق مع نزوف من قرحات هضمية .وقد يراجع المريض بأعراض ثانوية ناجمة عن تأثير الكتلة على الغدة النخامية .

النموذج الثاني Type 2A ويدعى متلازمة Sipple

ويحدث في هذه المتلازمة :

- سرطان نخاعي في الدرق في كل الحالات وقد يسبق بفرط تصنع الخلايا نظيرة الجريبية مع ارتفاع الكالسيتونين
- فرط تصنع جارات الدرق في 60% من الحالات
- ورم القواتم Pheochromocytoma في 40% من الحالات وبالغالب ثنائية الجانب وخبيثة وتظهر بعد حدوث السرطان النخاعي

النموذج الثالثType 2B متلازمة الأورام العصبية المخاطية Mucosal Neuroma Syndrome

ويتألف من :

- سرطان نخاعي في الدرق
- ورم القواتم
- عقد عصبية مخاطية متعددة وهي المميزة .

يتميز هذا النموذج أنه يصيب المرضى بأعمار مبكرة وسيره السريري أشد عدوانية من النموذج الآخر .

الأورام الصماوية للبنكرياس

يوجد في المعثكلة والأمعاء خلايا غدية صماوية لها منشأ جنيني بخصائص كيميائية خلوية معينة وتسمى خلايا APUD cells تتصف بما يلي :

- تمتلك محتوى عالياً من الأمينات Amines
- تمتلك القدرة على قبط طليعة الأمينات Amine precursor Uptake
- تنتج خميرة نازع الكاربوكسيلاز Amino acid Decarboxilase

هذه الخلايا APUD قد تشكل أوراماً تدعى APUDomas تتظاهر سريرياً حسب مكانها ومفرزاتها .

Insulinoma

ينشأ من خلايا بيتا في البنكرياس ويفرز كميات كبيرة من الأنسولين في الدوران العام وهو ورم سليم مفرد في 90% من الحالات وقد يكون خبيثاً في أقل من 10% من المرضى .

يتظاهر سريرياً بأعراض نقص سكر الدم الحاد (سلوك غريب، نوب من فقدان الوعي، و خفقان وعصبية زائدة) وما يميزه ثلاثي ويبل whipple triad الذي يتصف بظهور الأعراض عند الصيام ، انخفاض سكر الدم أثناء النوب إلى أقل من 60 ملغ/دل وتحسن الأعراض بإعطاء السكر وتعويضه فموياً أو وريدياً.

يشخص بمعايرة الأنسولين وسكر الدم (الأنسولين / السكر أكبر من 0.25) وكذلك معايرة طليعة الأنسولين التي تشكل أكثر من 40% من الأنسولين الجائل في الدوران العام (أقل من 20% عند الطبيعي) ويمكن اللجوء إلى اختبارات التحريض من أجل تأكيد التشخيص .

العلاج جراحي.

Gastrinoma

ويدعى أيضاً متلازمة زولينجر إليسون Zollinger-Ellison Syndrome وينجم عن زيادة إفراز الغاسترين من خلايا غير بيتا (D-cell or A-cell) وما ينجم عنه من تقرح هضمي وقد يكون جزءاً من متلازمة MEN 1 كما مر سابقاً .

يتظاهر سريرياً بألم بطني مع إسهالات واضطراب شاردي كما قد يتظاهر بحدوث الاختلاطات القرحية المهمة كالنزف الهضمي ، الانثقاب أو تضيق وانسداد مخرج المعدة . يوضع التشخيص بوجود قرحات غير وصفية (أسفل المري و القطعة الثانية للعفج مثلاً) معندة و ناكسة حتى بعد الجراحة وبمعايرة الغاسترين في الدم (200 – 1000 بيكوغرام/ مل والطبيعي حتى 150) وكذلك إيجابية اختبار السيكريتين . العلاج جراحي مع السيطرة على العضو الهدف وهو الداء القرحي للمعدة و العفج .

Glucagonoma

يؤدي إلى داء سكري خفيف والتهاب جلد مواتي نخري . و العلاج جراحي

Somatostatinoma

يؤدي إلى داء سكري وسوء امتصاص . و العلاج جراحي

(Vasoactive Intestinal Peptide) Vipoma

ويؤدي لما يدعى Watery Diarrhea Hypokalemia Achlorhydria أو ما يسمى الكوليرا المعثكلية (WDHA) ويتصف بإسهال مع ضعف عضلي شديدين بسبب نقص البوتاسيوم في المصل نتيجة زيادة فقدانه في البراز وتعزى هذه الحالة لوجود ورم في البنكرياس مفرز لـ VIP ويكون الورم وحيداً في 80% من الحالات ومتوضعاً في جسم أو ذيل البنكرياس ، نصف هذه الأورام يكون خبيثاً وقد تحدث النقائل عند وضع التشخيص .

المعالجة تكون بالاستئصال الجراحي الكامل للورم أو في حال عدم إمكانية ذلك يجرى الاستئصال الكتلي Debulking الذي يحسن حالة الاسهال .

الإنذار سيء عموماً و البقيا لا تتجاوز السنة بعد الجراحة .

الباب السادس

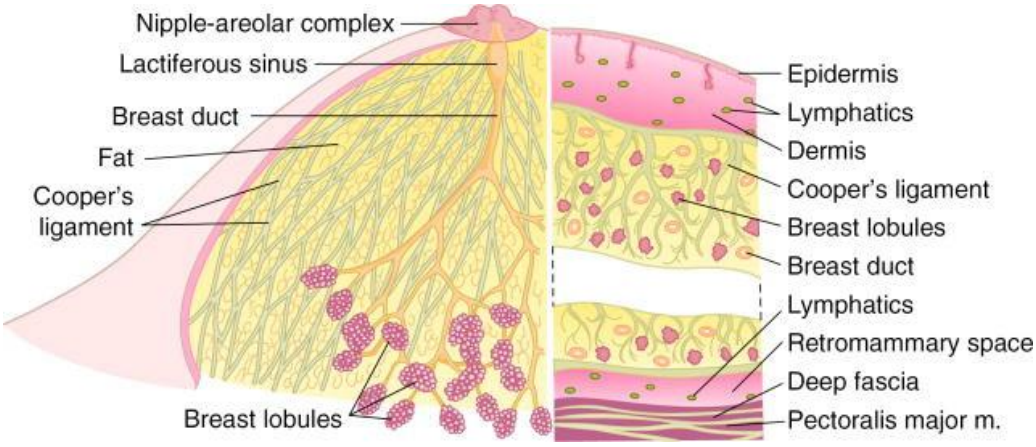
أمراض الثدي

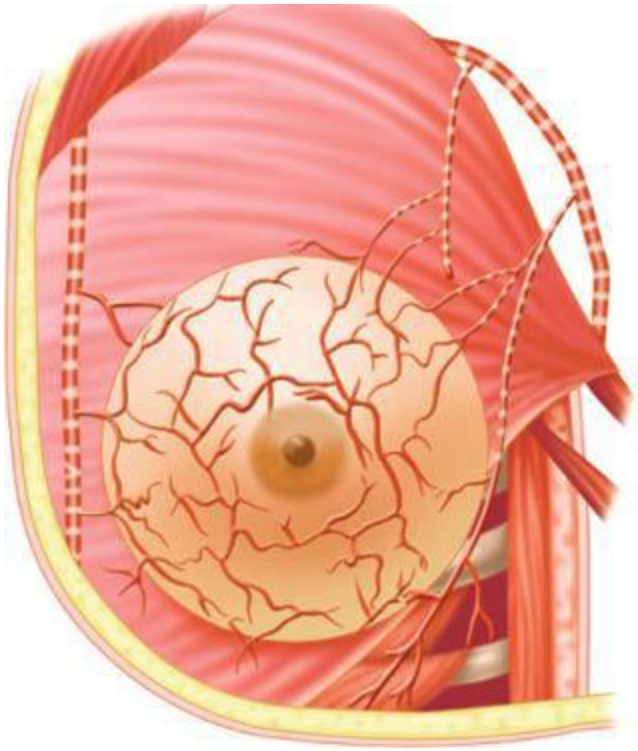
الفصل الأول

اعتبارات عامة

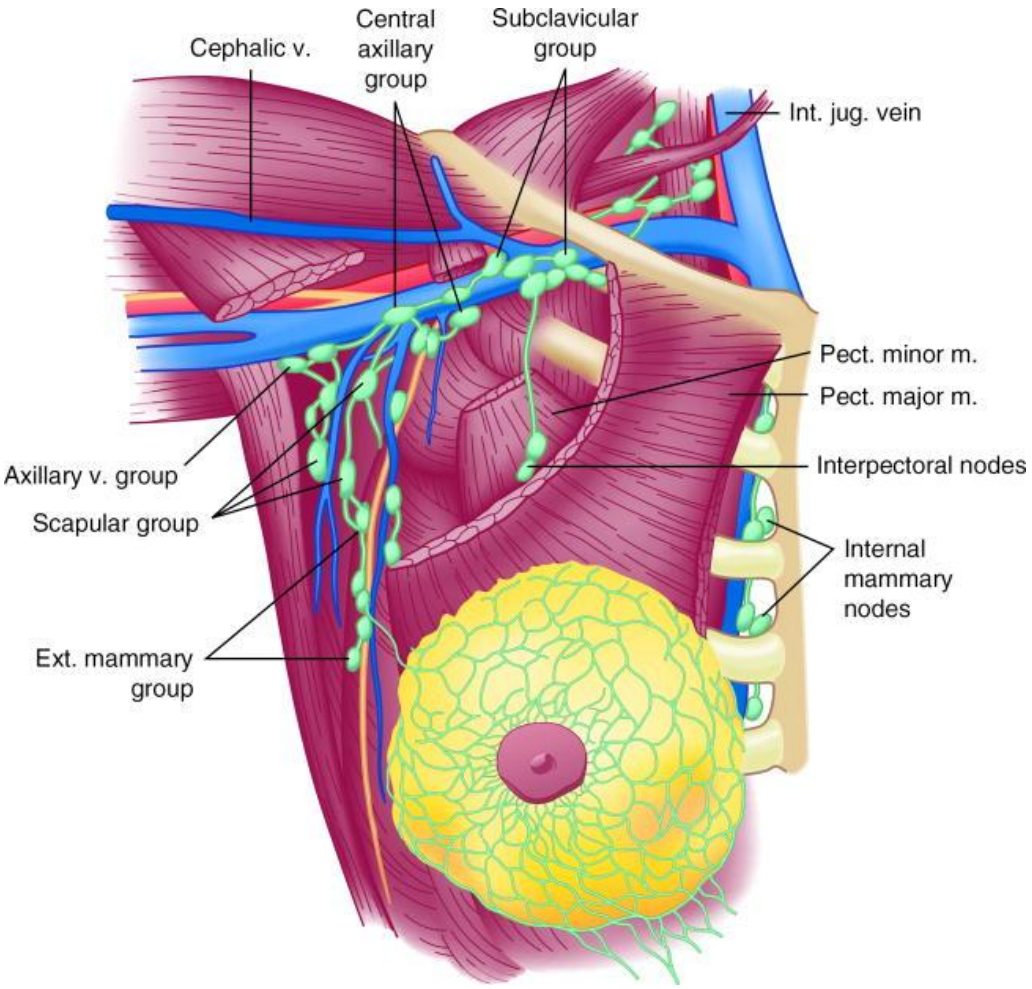
تشريح الثدي

يمتد الثدي عند النساء من مستوى الضلعين الثاني والثالث حتى مستوى الضلعين السادس والسابع ومن حافة القص إلى الخط الإبطي المتوسط ويحتوي في سن النشاط التناسلي على نسيج غدي يستبدل شيئاً فشيئاً بنسيج شحمي بعد سن الأياس، يتوزع النسيج الغدي في20-15 فصاً في كل ثدي تتجه جميعها نحو الحلمة وكل فص يتشكل من 40-20 فصيصاً يتكون من خلايا سنخية منتجة للحليب تصب في الأقنية الحليبية. يقوم النسيج الليفي تحت الجلد بإعطاء بعض الدعم البنيوي لغدة الثدي ومن هذه الطبقة تمتد إلى عمق الثدي أربطة ليفية معلقة تدعى أربطة كوبر ترتكز على الصفاق العميق على العضلة الصدروية الكبيرة معطية دعماً إضافياً .





تتروى غدة الثدي من فروع الشريان الثديي الباطن والشريان الصدري الجانبي ويرافقهما فروع وريدية موازية ويتم النزح اللمفاوي للثدي إلى العقد اللمفاوية الإبطية ، وتحت الترقوة ، و فوق الترقوة ، ومابين الصدريتين (عقد روتر) ،و أمام الصدرية ، والعقد العضدية ، وعقد الثديي الباطن ، وإلى تحت الحجاب ومنها للكبد .



يقسم الثدي تشريحياً ولأغراض تشخيصية إلى أربعة أرباع وذنب الثدي (ذنب سبنس) و معظم نسيج الثدي يقع في الربع العلوي الوحشي وهذا مايفسر كثرة توارد الآفات الورمية في هذا الجزء من غدة الثدي .

تقع الحلمة عادةً في مركز الثدي متجهة للأسفل والوحشي بما يتناسب مع وضعية فم الرضيع وتحاط الحلمة بمنطقة غامقة اللون تدعى بالهالة . تتشكل الحلمة نسيجياً من نسيج بشروي مرتشح بألياف عضلية ملساء طولانية . عندما تتنبه الحلمة باللمس أوالتحريضات العصبية تتقلص هذه الألياف مسببة انتصاب الحلمة وإفراغ الحليب.

يوجد على سطح الهالة غدد دهنية تدعى عقيدات أو جريبات مونتغمري ، ويمكن أن تتواجد حلمات إضافية واحدة أو أكثر على مسار ما يسمى خط الحليب الذي يمتد من الإبط حتى الناحية المغبنية في كل جهة .

فيزيولوجيا الثدي

يقع الثدي تحت تأثيرات هرمونية متعددة من الغدة النخامية ، المبيضين ، الكظر والمشيمة أثناء نمو الأنثى من البلوغ إلى فترة الحمل والإرضاع حتى مرحلة سن الأياس وتمر خلالها بتغيرات دورية مستمرة شهرية أثناء الدورة الطمثية وتقلبات مستويات الاستروجين والبروجسترون التي تؤثر على الحالة الفيزيولوجية للثدي من احتقان وزيادة نفوذية وعائية قد تتظاهر بآلام وحس توتر بالثدي .

التشوهات الولادية والتطورية

ليس من النادر وجود أثداء إضافية لدى الأنثى خاصة في المنطقة تحت الإبطية ، أو حتى في جدار البطن (بشكل نادر) كما يمكن مشاهدة غياب حلمة أو اثنين أو غياب كامل الثدي أو الاثنين (بشكل نادر جداً) أو غياب العضلة الصدرية أو غؤور الحلمة منذ الولادة أو انفتاح الأقنية الحليبية على الهالة بدلاً من انفتاحها على الحلمة .

ومن الشائع مشاهدة عدم تناظر للثديين بدرجات متفاوتة بحيث يتطور أحدهما بسرعة أكبر من الآخر أثناء مرحلة البلوغ وينصح في هذه الحالات الانتظار حتى اكتمال البلوغ وإعادة التقييم وتجرى جراحة تجميلية إن لزم الأمر . ويجب نفي سبب الضخامة غير المتجانسة في أحد الثديين أو كليهما أن تكون ناجمة عن ورم غدي ليفي عرطل قد يحدث في الأعمار المبكرة ببداية البلوغ .

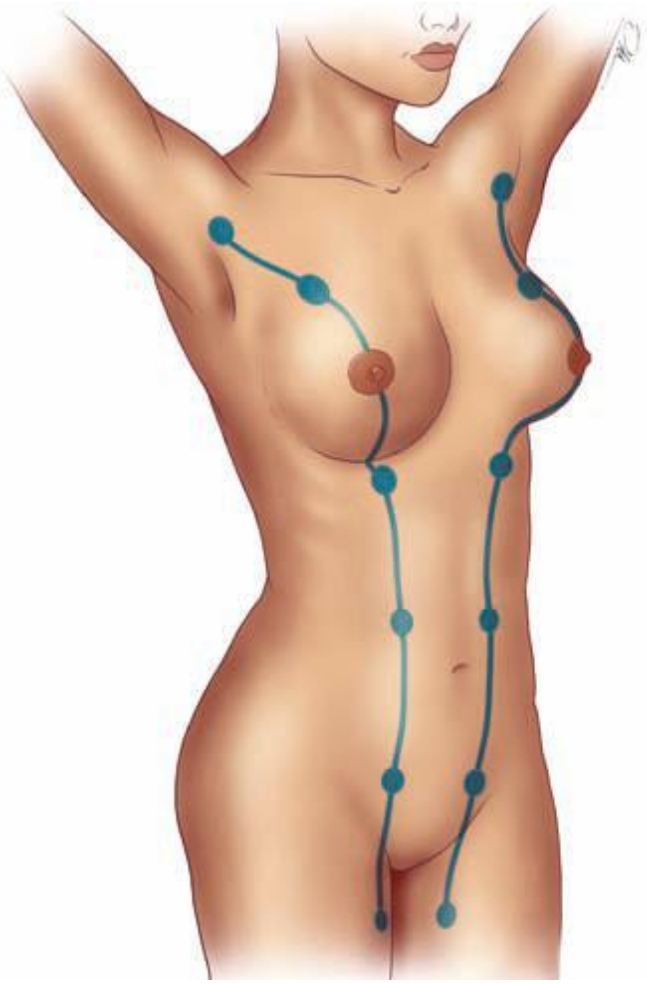
كما يحدث عند الصبيان في كثير من الأحيان تضخم أحد الثديين أو كليهما قبل أو أثناء مرحلة البلوغ بدرجات متفاوتة وهو ما يسمى بالتثدي gynecomastia وذلك بسبب تغير المناخ الهرموني في هذه الفترة .تتحسن الحالة تلقائياً بشكل تدريجي وإلا يمكن إجراء جراحة لأغراض تجميلية .

يمكن في بعض الأحيان بعد عدة أيام من الولادة مشاهدة ضخامة أحد الثديين أو كليهما عند الفتيات الرضع وفي 50% من الحالات قد يترافق ذلك مع إفراز الحليب وتدعى هذه الظاهرة بحليب الساحرة وتعزى لارتفاع مستوى الاستروحين في دم الوليدة والمنقول من الأم عبر المشيمة والذي يتسارع بالهبوط بعد الولادة . ويمكن أن يحدث ذلك عند الولدان الذكور والإناث على حد سواء وتختفي هذه التغيرات الفيزيولوجية في الأسبوع الثاني أو الثالث بعد الولادة .

مراحل تطور الثدي : البلوغ – الحمل – الإرضاع – الأياس ، (عن شوارتز)

تشخيص آفات الثدي

تعد آفات الثدي من الأمراض الشائعة عند الأنثى في كل مراحل عمرها وبشكل خاص في فترة النشاط التناسلي وما حولها .و يجب مقاربة أمراض الثدي عموما مثل مقاربة أي جهاز في جسم الإنسان تقليدياً بالاعتماد بداية على القصة السريرية المفصلة والفحص الفيزيائي الدقيق ثم اللجوء إلى الوسائل المتممة لوضع التشخيص الصحيح والبدء بتوجيه التدبير المناسب لكل حالة تم تشخيصها .



الخط المحتمل لوجود الحلمات أو مايسمى بالخط الحليبي

الفحص الذاتي للثدي

وهو الفحص الواجب إجراؤه من قبل المرأة نفسها وبشكل دوري مرة كل شهر ويفضل أن يكون بعد انتهاء الدورة الطمثية بحيث يكون الثدي متحرراً من التأثيرات الهرمونية التي تبلغ أوجها في الفترة ماقبل حدوث الطمث مباشرة حيث يكون الثدي محتقناً بشدة ويصعب كشف أي آفة مرضية فيه .

وجد أن أكثر من 95% من أورام الثدي تكتشف من قبل المرأة نفسها ومن هنا تأتي أهمية تثقيف المرأة و إرشادها للقيام بالفحص الذاتي للثدي و إن أحسن طريقة لفحص الثدي هي أثناء الاستحمام و الأفضل إجراء الفحص بوضعية الاستلقاء وباستعمال راحة اليدين وتمريرهما بشكل دائري من المركز للمحيط حول الحلمة ويؤدي هذا الفحص لاكتشاف الأورام في بدايتها و إعطاء نتائج أفضل وبشكل خاص بعد سن الخمسين .

إن الموجودات غير الطبيعية المكتشفة من قبل المرأة أثناء الفحص الذاتي للثدي لديها هي ما يدفعها لطلب المشورة الطبية لإثبات أو نفي وجود آفة مرضية لديها .

الفحص السريري

ويتضمن أخذ قصة سريرية مفصلة مع التركيز على الحالة الهرمونية للبلوغ واضطراباتها وسن بدء الطمث ونهايته وكل ماهو متعلق بالحالة الهرمونية الجنسية للمريضة وفحص المريضة وأجهزتها العامة ومن ثم القيام بالفحص السريري الخاص بالثدي والذي يتضمن :

التأمل: ويجرى بوضعية الجلوس والذي من الممكن أن يظهر عدم التناظر بين الثديين، غؤور الحلمة، التقرح،العقيدات ومفرزات الحلمة. ويطلب من المريضة أثناء الفحص بهذه الوضعية أن ترفع الذراعين للأعلى ومن ثم تضغط بكلتي قبضتيها على أعلى الوركين وبذلك يظهر تأثير تقلص العضلة الصدروية الكبيرة .

الجس : يتم جس الثدي منهجيا بالجس السطحي ومن ثم الجس العميق لاكتشاف أي بنى عقدية غير طبيعية أو غير متجانسة ويجرى الجس بوضعية الاستلقاء الظهري مع رفع

الذراع لما فوق الرأس مع وضع مخدة تحت الكتف الموافق ومن ثم يتم فحص المنطقة تحت الإبطية، المنطقة فوق وتحت الترقوة، والمنطقة الرقبية للبحث عن ضخامات عقدية لمفاوية.

تصوير الثدي الشعاعي Mammography

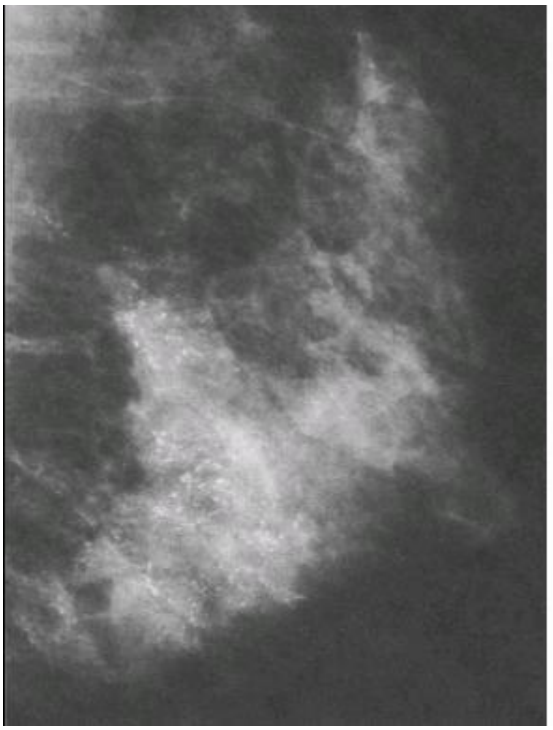
وهو تصوير شعاعي خاص بالثدي يجرى لكشف العديد من آفات الثدي الورمية وتنصح المرأة أن تجري صورة أساسية واحدة بين عمر 45-35 والاحتفاظ بها للرجوع إليها للمقارنة ومن ثم صورة كل سنتين حتى عمر الخمسين وبعدها يتم التصوير سنوياً ضمن برنامج الكشف المبكر عن السرطان المعمول به في كثير من البلدان في الآونة الأخيرة و لهذه الاستراتيجية تأثير إيجابي واضح في انخفاض نسبة الوفيات الناجمة عن سرطانات الثدي بنسبة قد تقارب 35% .

إن العلامة الشعاعية الأكثر شيوعاً في سرطان الثدي على صور الماموغرافي هي ظهور ظل كتلة نجمية غير منتظمة وتبقى العلامة الوصفية للسرطان على صورة الثدي هي التكلسات المجهرية .

يستطب إجراء التصوير الشعاعي الخاص بالثديين عموماً في الحالات التالية:

- متابعة الثدي الآخر لسرطان ثدي
- وجود كتلة مبهمة أو غير واضحة سريرياً أو الشك بها
- وجود شكاية بالأثداء ذات الحجم الكبير دون جس كتلة

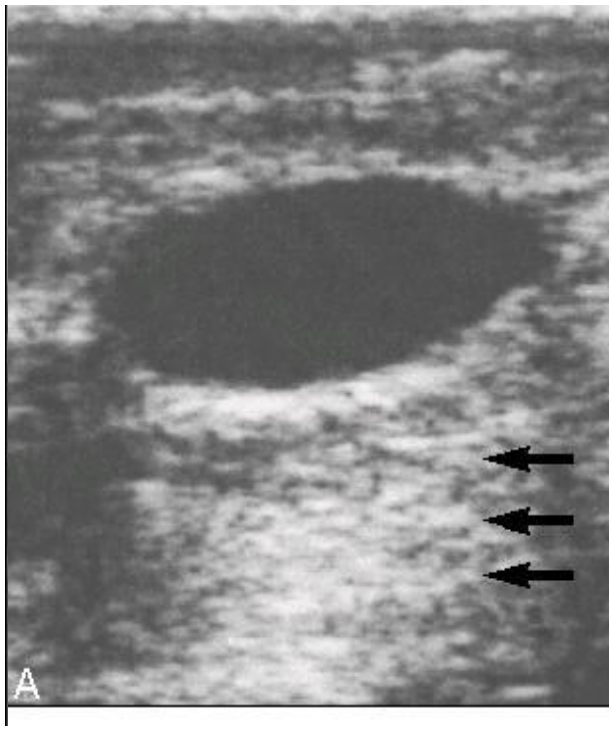
ويمكن للتصوير الشعاعي أن يكتشف آفة ما في الثدي قبل ظهورها سريرياً بسنة أو سنتين أحياناً وبالمقابل فإن تصوير الثدي الشعاعي لايغني عن إجراء الخزعة والدراسة النسيجية للآفة الموجودة في الثدي إنما هو وسيلة إضافية متممة تساعد في التوجه للتشخيص .



لاحظ وجود التكلسات الدقيقة ضمن الآفة (من أرشيف المؤلف)

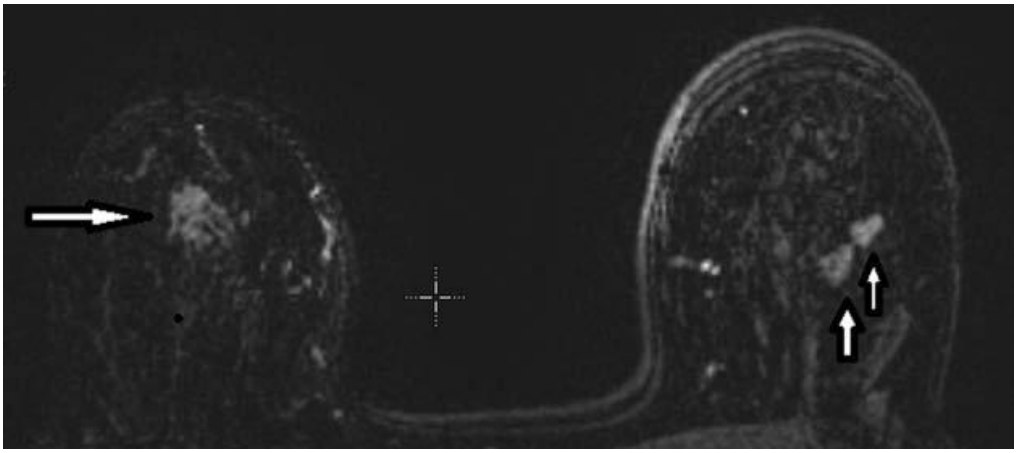
التصوير بالأمواج فوق الصوتية UltraSound Echography

وهو وسيلة جيدة لتمييز الكتل الكيسية بمحتوى سائلي عن الكتل الصلبة النسيجية لكن هذه الوسيلة ليست نوعية لكشف السرطان وعلى كل حال جرت العادة أن يجرى التصوير الشعاعي الخاص بالثدي (الماموغرافي) مع التصوير بالأمواج فوق الصوتية (الإيكوغرافي) بآن واحد معاً حيث أن هذه الوسيلة قد تكشف أكياساً صغيرة لا تكتشف بالجس ولا بالماموغرافي .



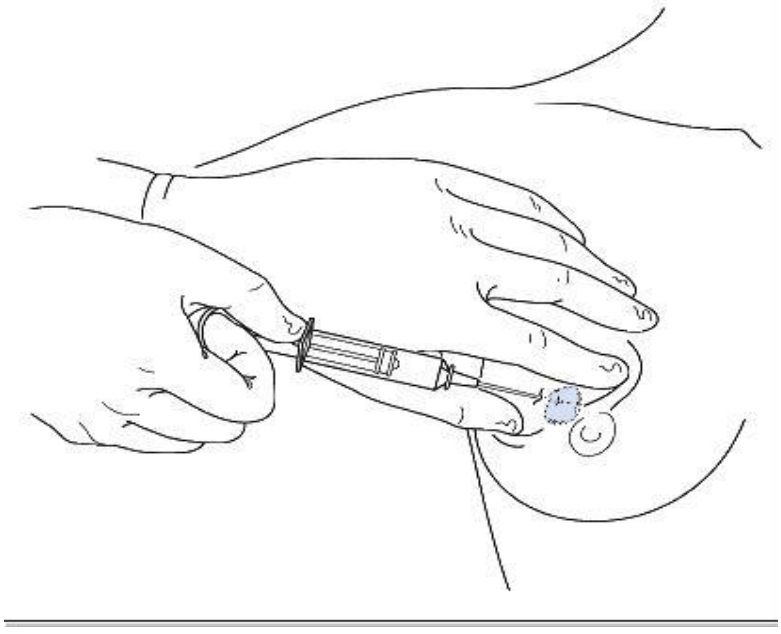
التصوير بالرنين المغناطيسي MRI

يمكن اللجوء للتصوير بالرنين المغناطيسي كوسيلة إضافية لكتل الثدي في حالات معينة وخاصة عند وجود قصة عائلية لسرطان الثدي حيث قد تصاب الأنثى به في أعمار مبكرة وتكون الأثداء لدى الشابات بكثافة نسيجية لا تلائم الوسائل الشعاعية الأخرى وكذلك الأمر عند احتمالية وجود بؤر ورمية أخرى في نفس الثدي المصاب بسرطان مشخص حديثاً واحتمال وجود إصابة ورمية في الثدي الآخر في حوالي 5% من الحالات . وكذلك يمكن استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي في متابعة المرضى ببدائل سيليكونية تجميلية .



الخزعة بالإبرة Needle aspiration

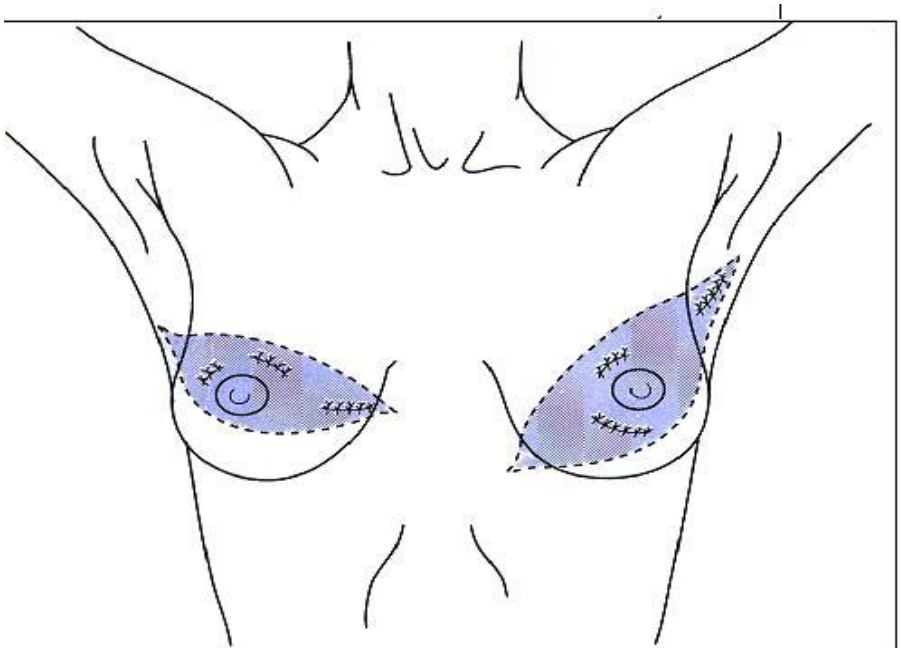
يمكن بهذا الإجراء البسيط أن نثبت المحتوى الكيسي للكتلة كما يمكن في حالات الكتل النسيجية الحصول على عينة للدراسة الخلوية مع التوجه للتشخيص .



الخزعة الاستئصالية Excesional biopsy

تبقى الخزعة الاستئصالية للكتلة المكتشفة بالثدي الوسيلة التشخيصية المفضلة ويمكن إجراؤها بالتخدير الموضعي أحياناً كما من الممكن أن تكون خزعة مجمدة للفحص السريع وإتمام العمل الجراحي في نفس الجلسة إن لزم الأمر .

تؤخذ كمية كافية من النسيج وذلك من أجل الفحص النسيجي العادي ومن أجل التلوينات المناعية الكيميائية الخاصة بمستقبلات الاستروجين والبروجسترون وغيرها .



الفصل الثاني

أمراض الثدي السليمة

انتانات الثدي

من الممكن حدوث إنتانات عفوية في الثدي دون سبب واضح في كثير من الحالات و قد تكون ركودة الحليب نتيجة الفطام المبكر أو إلغاء وجبة الإرضاع وتشقق الحلمة من الأسباب المحفزة وتكون العضويات المسؤولة من فئة العنقوديات المذهبة وقد تساهم العقديات أيضاً وتحدث التهابات الثدي عادة عند المرأة المرضعة في (1-9%) من كل الولادات وقد تتطور هذه الالتهابات إلى خراجات في أقل من 1% من الحالات ولكن تتراجع معظم الحالات استجابة للمعالجة بالصادات بشكل باكر ومن الأهمية بمكان التركيز على إفراغ الثدي من الحليب في فترة الالتهاب .

تم تمييز نوع من الالتهاب المعاود سمي بداء Zuska وهو عبارة عن التهاب ثدي حول الأقنية متكرر مع تشكل خراجات اتهم فيه التدخين كعامل محفز .

هناك التهابات خاصة في الثدي ومن النوع المزمن كتدرن الثدي مثلاً والذي يمكن أن يلتبس بالسرطان وخاصة بوجود ضخامات عقدية إبطية وكذلك الالتهابات الفطرية والساركوئيد والتهاب الثدي الحبيبومي والارتكاس لجسم أجنبي بالثدي .

الآفات الحثلية

وهي أكثر آفات الثدي السليمة شيوعاً وكانت تسمى سابقاً بالداء الكيسي الليفي وقد اتفق حالياً أن يطلق عليها اسم التبدلات الكيسية الليفية وذلك لنزع صفة الداء منها حيث إنها موجودة لدى أكثر من نصف النساء بعد سن معين وفي كثير من المراجع الطبية نجد أن Fibrocystic disease استبدل باسم سوء التصنع في الثدي Mammary Dysplasia ويقسم إلى نوع منمي 30% ونوع غير منمي70% مع شذوذ خلوي مرافق أو بدونه .

Classification of benign breast disorders

Nonproliferative disorders of the breast

Cysts and apocrine metaplasia

Duct ectasia

Mild ductal epithelial hyperplasia

Calcifications

Fibroadenoma and related lesions

Proliferative breast disorders without atypia

Sclerosing adenosis

Radial and complex sclerosing lesions

Ductal epithelial hyperplasia

Intraductal papillomas

Atypical proliferative lesions

Atypical lobular hyperplasia

Atypical ductal hyperplasia

كيسات الثدي Cysts

وهي الجزء الكيسي من الداء الكيسي الليفي أو سوء تصنع الثدي وتكون عادة على شكل أورام صلبة مدورة بعضها مؤلم ومتحركة يزداد حجمها بالفترة ما قبل الطمث يمكن معالجتها بالبزل لسحب محتواها ويستطب استئصالها والحصول على نتيجة دراسة باثولوجية إذا لم تختف بالبزل أو كان محتواها مدمى أو إذا ظهرت ثانية بعد البزل

الحؤول العرقي Apocrine metaplasia

وهو عبارة عن تبدلات باثولوجية سليمة تصيب الخلايا البشروية

الغداد التصلبي Sclerosing adenosis

وتأتي أهميته السريرية من كونه يقلد السرطان بشدة حيث يتظاهر سريرياً على شكل كتلة ليفية قاسية غير منتظمة الحواف.

توسع الأقنية الحليبية Ductectasia

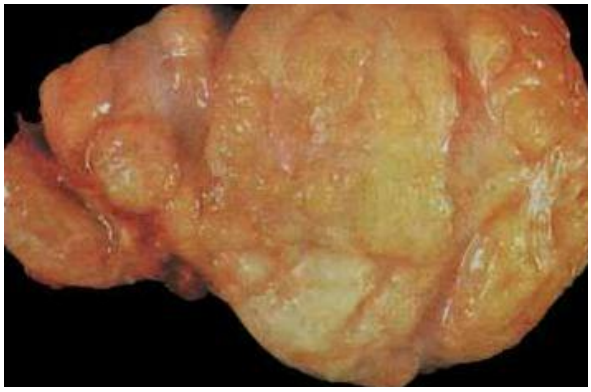
وتسمى أيضاً التهاب الثدي الزؤاني وقد يشتبه بالسرطان فيها كونها تتظاهر بكتلة صلبة أحياناً مع انكماش جلدي وغؤور بالحلمة وفي بعض الحالات قد يلاحظ وجود تكلسات بشكل ظلال حلقية أو خطية شعاعياً ويمكن لها في 20% من الحالات أن تؤدي إلى نز من الحلمة .

الورم الغدي الليفي Fibroadenoma

وهو ورم سليم شائع يحدث خلال فترة 20 عاماً بعد البلوغ وخاصة لدى الشابات في سن 20-30 ولا يحدث بعد سن الأياس إلا إذا كانت المرأة تتناول المعيضات الهرمونية وتكون الأورام الغدية الليفية عادة وحيدة أو متعددة وتتصف بكتل مفصصة ذات قوام مطاطي أو قاس ولها حواف منتظمة وهذا ما يميزها عن الكتل الخبيثة كما أنها تكون متحركة بسهولة تحت الجلد وفي العمق حيث تهرب تحت اليد و الأصابع الفاحصة مما جعلها تعرف سابقاً باسم فأرة الثدي .

هناك نمط نسيجي من هذه الأورام يتميز بكبر حجمه حيث قد يصل لـ 15-20 سم قطراً وهو ما يدعى بالورم الغدي الليفي العرطل Giant fibroadenoma الذي يتميز بزيادة تفصص مع خلوية أشد ولحمة متوذمة ويحدث عند صغيرات السن ويجب الإسراع باستئصاله خوفاً من إمكانية التسرطن

تعالج هذه الآفات بالاستئصال الجراحي والحصول على نتيجة دراسة تشريحية مرضية للعينة المستأصلة لنفي الخباثات بشكل عام .



منظر عياني لورم غدي ليفي (من أرشيف المؤلف)

الورم الحليمي داخل القناة Intraductal papilloma

وهو ورم سليم ينشأ على حساب الأقنية الحليبية ويتميز بنز دموي من الحلمة أحادي الجانب ويمكن في حوالي 30% من الحالات جس عقدة صغيرة تحت الهالة .

يتم إثبات التشخيص بإجراء الاستئصال الجراحي للأقنية الرئيسية وإجراء الفحص النسيجي .

التنخر الشحمي Fat necrosis

وهو آفة قاسية سطحية قرب الهالة عادة يمكن أن يشتبه بالسرطان لقساوته ، يتذكر نصف المرضى قصة رض على الثدي كما يترافق في نصف الحالات بوجود كدمات على الجلد فوق الآفة مع انكماش جلدي يحدث خلال أسبوعين من الرض مما يزيد الاشتباه بها .

التهاب الوريد الخثري في الثدي (داء موندور) Thrombophlebitis

وهو مرض سليم يصيب الأوردة السطحية للثدي وجدار الصدر (الوريد الصدري الجانبي والوريد الصدري الشرسوفي) ويسبب آلاماً حادة في جانب الصدر والثدي ويظهر بشكل أنبوبي بسبب الوريد المتخثر ويكون عادة مؤلماً ويسبب انكماشاً جلدياً وهذه الصفة الأخيرة هي التي تجعل الفاحص يشك بورم خبيث .يشفى عفوياً خلال 6-4 أسابيع ويمكن استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والكمادات الدافئة لتحسين الأعراض .

الأورام العضلية المصورة ذات الخلايا الحبيبية Granular cell myoblastoma

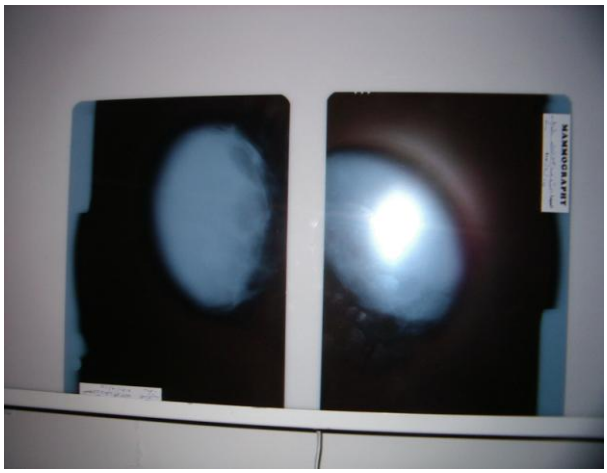
وهي أورام نادرة الحدوث تحدث عادة في اللسان ويمكن أن تشاهد في الثدي أيضاً وتكتسب أهميتها على الرغم من كونها نادرة الحدوث من أنها تعطي جميع علامات السرطان سريرياً من صلابة الآفة وتثبتها على الأنسجة المحيطة وتسبب أحياناً تقعراً جلدياً وتبدو بعد الاستئصال بمقطع قاسٍ كالسرطان ويبقى للتشريح المرضي أن يثبت سلامتها .

الورم العفلي الكيسي الورقي Cystosarcoma phylloides

وهي أورام تحوي على العنصر البشروي وعنصر اللحمة المتوسطة ولها أنماط ورقية يتداخل فيها سدى ليفي. تكبر هذه الأورام تدريجياً وبسرعة لتؤدي إلى كتل كبيرة في الثدي.

تعرف هذه الأورام بميلها الشديد للنكس إذا لم تستأصل بشكل كاف مع هامش أمان من الأنسجة المجاورة ،كما أن لها صفة الاستحالة الخبيثة وعندها تنتشر بالطريق الدموي للرئة والعظام وكذلك للنسيج تحت الجلد. وبالمقابل نادراً ماتنتقل بالطريق اللمفاوي للعقد الإبطية. العلاج المفضل الاستئصال الواسع .

ورم عفلي كيسي ورقي ثنائي الجانب عند فتاة 11 عاماً (من أرشيف الدكتور فهد شريباتي)



المنظر الشعاعي للورم السابق

التثدي Gynecomastia

يعتبر الثدي عند الرجل الكهل عضواً رديمياً يحوي على نسيج ليفي بكمية قليلة وبعض الأقنية ولكن المريض يمكن أن يشكو من ضخامة، أو كتلة ،أو ألم أو نز من الثدي ويكون هنا قلقاً و خجولاً كونه مصاباً بمشكلة نسائية وفي هذه الحالة يجب أخذ قصة سريرية مفصلة وكذلك إجراء فحص سريري شامل لنفي السرطان الذي يتظاهر بكتلة قاسية تحت الحلمة كون معظم نسيج الثدي لديه يتوضع خلف الحلمة .

يجب معرفة الحالات التي تترافق مع التثدي عند الذكور، كفترة الوليد، فترة البلوغ، البدانة، تناول الاستروجين أو الأندروجين وكذلك قصور الأقناد (قصور الخصية. النخامة أو تحت المهاد وكذلك متلازمة كلاينفلتر) السرطانات (الخصية، الكظر، الكبد، والنخامة)، أمراض جهازية (فرط نشاط الدرق، تشمع الكبد الكحولي، قصور الكلية والتحال ،الجوع والإطعام بعد الجوع وكذلك أيضاً عوامل محلية على جدار الصدر وتأثيرات جانبية لبعض الأدوية نذكر منها السيميتيدين، السبايرونولاكتون، الميتيل دوبا، الديجوكسين، الفينوتيازين، مضادات الاكتئاب، الديازيبام، الأمفيتامين، الإيزونيازايد، ومضادات الانقسام .

مما سبق نلاحظ أنه في حالات كثيرة لا داعي للعلاج لأن الحالة فيزيولوجية أو ناجمة عن تأثير دوائي حيث تتراجع الضخامة عفوياً وأحياناً نلجأ للجراحة لأغراض تجميلية .

تثدي عند يافع بعمر 15 عاماً (من أرشيف المؤلف)

لقد أشارت الدراسات الحديثة إلى أن وجود التثدي عند الرجل هو من عوامل الخطورة للسرطان وبشكل خاص عند وجود قصة عائلية وبوجود المورثة androgen-receptor gene على الصبغي y .

النز من الحلمة

من الشائع لدى كثير من النساء حدوث نز لمفرزات من الحلمة عندهن ويأتي هذا العرض في المرتبة الثالثة في التوارد بعد كتلة الثدي و الآفات المكتشفة على الماموغرافي ، و يمكن أن يعد النز من الحلمة التظاهر الأول لسرطان الثدي في 3-11% من الحالات . إن النز العفوي وحيد الجانب والموضع فوق قناة حليبية واحدة هو الذي له أهمية مرضية .

يمكن أن يكون نتاج النز مائياً، أو حليبياً، أو مصفراً، أو ورديا، أو دموياً كما يمكن أن يكون مخضراً أو بنياً كالشوكولا ويبقى النز الدموي أو المصلي هو الأهم مرضياً.

إن أكثر أسباب النز من الحلمة يكون سليماً ويمكن أن يكون النز الدموي أو المصلي الدموي ناجماً عن آفات سليمة أو خبيثة في الثدي معظمها بسبب ورم حليمي سليم ضمن الأقنية papilloma وبالمقابل إن حدوث نز دموي بوجود كتلة في الثدي عند إمرأة بعد سن الأربعين هو سرطان حتى يثبت العكس ويجب عندها إجراء الفحوص المتممة كالماموغرافي أو الإيكوغرافي من أجل وضع التشخيص .

يمكن أن ينجم النز المرضي من الحلمة عن أورام حليمية ،أو توسع أقنية ، أو حثل ليفي كيسي أو سرطان ثدي .

يكون النز الناجم عن الآفات الحثلية في الثدي متعدد الألوان ويأتي من أكثر من قناة واحدة ويمكن أن يحدث النز المدمى عفوياً عند الحامل ويكون ثنائي الجانب بسبب انفتاح بعض الأوعية الشعرية المحتقنة أصلاً كما يمكن أن يشاهد النز الحليبي نتيجة بقايا الإرضاع أو دليلاً على ارتفاع مستويات البرولاكتين .

يمكن إجراء تصوير شعاعي وأخذ عينة من المفرزات ودراستها خلوياً وتحري الخضاب فيها وكذلك يتم البحث عن الخلايا المفترزة Apocrine cells التي تشير إلى احتمال وجود السرطان بنسبة ثلاثة أضعاف كما يجرى معايرة البوتاسيوم و الصوديوم في سائل المفرزات حيث وجد أن ارتفاع البوتاسيوم وانخفاض الصوديوم يتماشيان مع وجود الخلايا المفترزة واحتمال السرطان .

يجب الانتباه إلى النز الحليبي عند إمرأة خارج فترة الإرضاع للبحث عن ورم غدي نخامي وكذلك نفي قصور الدرق الذي يرفع مستوى البرولاكتين عادة .

تسبب بعض الأدوية حدوث نز حليبي مثل الفينوثيازين، مضادات الاكتئاب، والمتيل دوبا وغيرها .

الألم في الثدي Mastalgia or Mastodynia

وهو عرض شائع وليس بالضرورة أن يعبر عن حالة مرضية فقد يكون فيزيولوجياً أو مرضياً. و يجب نفي الالتهاب ، و الكيسات الحادة، و الأورام، و المنشأ من خارج الثدي كمسبب للألم ومن المفيد تصنيف الألم على أنه دوري أو غير دوري وكذلك علاقته بالدورة الطمثية ، موضع أو منتشر، يعيق العمل أو يجعل الحياة اليومية مضطربة ، ومن المفيد أيضاً السؤال عن الأدوية التي تتناولها المريضة أو المنبهات كالكافئين (القهوة) والثيوفيلين (الشاي) والثيوبرومين (الشوكولا) ثم يجرى فحص سريري دقيق للثدي والإبط .

يمكن عند نفي الأسباب العضوية للألم تطمين المريضة و البدء بإعطاء المسكنات كالأسبرين والمدرات وفي حال عدم الاستجابة يعطى مضاد الاستروجين (Tamoxifen) أو يعطى (Danazol) الذي يثبط المحور النخامي المبيضي وله بعض النشاط الأندروجيني أو يعطى (Bromocreptin) الذي يمنع انطلاق البرولاكتين من الغدة النخامية .

الفصل الثالث

سرطان الثدي

Breast carcinoma

الوبائيات وعوامل الخطورة

يعد سرطان الثدي من أكثر السرطانات شيوعاً عند المرأة حيث يشكل ما يقارب 29% من السرطانات لدى النساء وتزداد نسبة حدوثه مع تقدم المرأة بالعمر ويشكل ما يقارب 15% من الوفيات الناجمة عن السرطان لديها وقد قدر مؤخراً أنه السبب الأكثر شيوعاً للوفاة بسبب الخباثات عند النساء مابين 59-20 عاماً وتحدث حالة واحدة من سرطان الثدي عند الذكور مقابل مائة حالة عند الإناث .

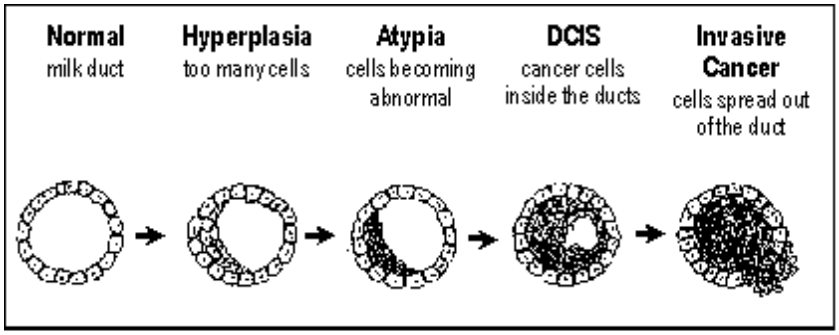
في عام 2013 تم تشخيص مايقارب من 250 ألف حالة سرطان ثدي في الولايات المتحدة الأمريكية توفي منهن بسبب السرطان حوالي 40 ألف إمرأة ويقدر أن 12% من النساء يمكن أن يصبن بسرطان الثدي خلال فترة حياتهن . يشكل سرطان الثدي في بلدنا ما يقارب 25% من سرطانات المرأة .

تبقى أسباب سرطان الثدي غير معروفة إنما درست العوامل المحفزة وعوامل الخطورة بشكل جيد وقد صنفت على أساس هرموني وغير هرموني .وقد لوحظ أن التعرض المديد للاستروجين عند المرأة يزيد من احتمال إصابتها بسرطان الثدي وهذا مايظهر جلياً عند النساء اللواتي كان عندهن سن البلوغ مبكراً وسن الأياس (اليأس) متأخراً .ويبقى التعرض للإشعاع العلاجي أو غير العلاجي من أهم الأسباب غير الهرمونية في التسبب في نشوء سرطان الثدي .

تم تصنيف عوامل الخطورة بسرطان الثدي إلى عوامل خطورة عالية وعوامل خطورة متوسطة وعوامل ليس لها علاقة بالتسرطن وكذلك هناك عوامل لها تأثير واقٍ .

عوامل الخطورة العالية:

وهي تزيد احتمال الإصابة بمقدار ثلاثة أضعاف نذكر منها العمر فوق الأربعين ، فرط التصنع المنمي مع اللانمطية الخلوية ، قصة عائلية إيجابية ، سرطان ثدي سابق ، ندرة الولادات ، العمر عند أول حمل فوق 31 عاماً، سرطان فصيصي موضع LCIS وعند الذكور يعتبر التثدي وقصة عائلية إيجابية لسرطان الثدي الذكوري من العوامل المهمة .



عوامل الخطورة المتوسطة:

وهي عوامل ترفع نسبة السرطان بمقدار 1.5-1.2 ضعفاً ونذكر منها البلوغ المبكر والأياس المتأخر،تناول الاستروجين المعيض، الداء السكري ، قصة سرطان مبيض ،قعر الرحم والكولون،وتناول المشروبات الكحولية .

عوامل ليس لها تأثير:

نذكر منها تعدد الولادات والإرضاع الوالدي وإن أشارت بعض الدراسات مؤخراً إلى أن الإرضاع الوالدي لفترات كبيرة يقي من سرطان الثدي للأم المرضع والطفلة الرضيعة على السواء .

عوامل لها تأثير واق:

ومنها العرق الآسيوي ، الحمل الأول قبل سن 18 ، الأياس المبكر ، واستئصال المبيضين قبل سن 37 .

كما تم كشف النقاب عن علاقة البدانة وارتفاع الكولسترول بسرطان الثدي حيث يعتبر الكولسترول الموجود في النسيج الدهني من طلائع تشكيل الاستروجين خارج المبيضين والكظرين. وتمت دراسة المورثات التي لها علاقة وطيدة بسرطان الثدي كما مر معنا سابقاً ونذكر منها

BRCA1 الموجودة على الصبغي 17 وهي مسؤولة عن سرطان الثدي والمبيض الوراثيين وكذلك المورثة BRCA2 على الصبغي 13 التي لها أهمية في سرطان المبيض أيضاً وهاتان المورثتان هما مورثتان مثبطتان للورم suppressor فعندما ترث أي إمرأة نسخة مشوهة من إحداهما تفقد السيطرة على التكاثر الخلوي وتبدأ عملية التسرطن .

كذلك اكتشفت المورثة P53 على الصبغي 17 وتم تحديد مورثة عند الذكور Androgen-receptor gene على الصبغي Y .

إن التقدم التقني في البيولوجيا الجزيئية مكن الباحثين من فحص آلية النمو السرطاني على مستوى المورثات فقد اكتشفت جينات لها علاقة بسرطان الثدي أهمها $ERBB_2$ وهي مورثة مسرطنة Oncogene من عائلة الـ Tyrosine kinase تشبه مستقبل عامل النمو البشروي EGF وتوجد في 20% من حالات سرطان الثدي .

هناك هرمونات تلعب دوراً مهماً في سرطان الثدي كالاستروجين والبرولاكتين في حث خلايا الثدي على النمو ويمكن للاستروجين أن يؤثر أيضاً في أعضاء بعيدة لتفرز عوامل نمو Estromidines التي بدورها تحث خلايا الثدي على النمو والانقسام الخلوي وكذلك الحال في حالات الإجهاض وخاصة المحرض حيث تتعرض الحامل لمستويات عالية من الاستروجين في أشهر الحمل الأولى وكذلك يوجد عوامل نمو Growth Factors أخرى مثل Transforming Growth Factor(TGF-a) و Insulin Growth Factor (IGFs) والتي يمكن أن تفرز من الخلية الورمية ذاتها لتعود وتحثها على النمو.

هناك نوعان من سرطان الثدي مجموعياً :

- نوع ناجم عن تأثير وراثي حيث يوجد قصة عائلية لسرطان الثدي وهذه تزيد احتمال السرطان بـ 3-2 أضعاف ويحدث بنسبة أعلى عند الشابات ويميل لأن يكون ثنائي الجانب ويمكن أن يترافق بأمراض سليمة في الثدي وكيسات مبيضية وعند مرضى الزمرة الدموية O .
- نوع ناجم عن تأثير بيئي ويحدث عند الأكبر سناً ويترافق مع البدانة وتناول الأطعمة الدسمة الغنية بالكولسترول وصمغة الأذن الرطبة كما يشاهد عند مرضى السكري وارتفاع التوتر

الشرياني وقليلات النشاط الفيزيائي والرياضة ويمكن أن يترافق مع اضطرابات رحمية والزمرة الدموية A .

يمكن أن يحدث سرطان الثدي ضمن بعض السرطانات العائلية نذكر منها :

- متلازمة Li-Fraumeni: والتي تضم ساركوما عظام ،و أورام دماغ ،و ابيضاض دم وسرطانات قشر الكظر
- متلازمة Cowden : أورام حليمية بالشفة وباطن الفم ،و بوليبات هضمية،و أورام عضلية ملساء بالرحم وتقرن نهاية الأصابع .
- متلازمة Muir : سرطان قاعدي الخلايا بالجلد وأورام سليمة وخبيثة في أنبوب الهضم .

السير السريري

يحتاج الورم لأن يصل إلى حجم يمكن جسه سريرياً (1سم) إلى ثلاثين تضاعف (بليون خلية) وبما أن سرطان الثدي يتضاعف مرة كل 9-2 شهور فإن أسرع أنواعه يأخذ على الأقل خمس سنوات حتى يظهر سريرياً .

في مراحل تالية ينجم الانكماش الجلدي والتقعر بسبب التليف المرافق للتكاثر الخلوي الذي يشد أربطة كوبر ومن ثم ترتشح الأوعية اللمفاوية الجلدية مسببة وذمة جلدية فوق الورم ثم علامة قشر البرتقال بسبب انسداد هذه الأوعية بشكل متأخر .

يمكن أن ينتشر الورم إلى العقد اللمفية الناحية في الإبط وسلسلة الثديي الباطن وفوق الترقوة وتوجد النقائل اللمفاوية في 70%-55 من الحالات أثناء التشخيص وتميل الأورام التي تتكاثر بسرعة للانتقال اللمفاوي مبكراً ويمكن في 40% من الحالات أن تؤكد الإصابة مجهرياً في الإبط الذي يعطي انطباعاً سليماً قبل التجريف .

ينتقل سرطان الثدي عن طريق الدم إلى الرئتين في 65% من الحالات ، وإلى الكبد في 56% وإلى العظام 56% ويمكن يمكن أن ينتقل أيضاً لأماكن أخرى . وقد لوحظ أن 95% من المرضى الذين يموتون بسبب سرطان ثدي يكون لديهم انتقال بعيد .

التشخيص

يجب أن يمتلك الطبيب الفاحص خبرة في تمييز البنية العقدية للثدي الطبيعي والتي تزيد أثناء الحمل والإرضاع ونهاية الدورة الطمثية .

يتميز سرطان الثدي بالجس عادة بوجود كتلة قاسية أو غضروفية القوام بحواف مشرشرة غير واضحة قد تكون محدودة و في حالات أقل تكون الآفة غرائية أو نخاعية شبيهة بالآفات السليمة .

يجب إجراء الدراسة التشريحية المرضية على كل كتلة أو سماكة أو مجرد الاشتباه بوجود كتلة في الثدي من خلال خزعة بالإبرة أو خزعة شقية وعدم الانتظار حتى مشاهدة العلامات السريرية الصريحة للسرطان كالانكماش الجلدي أو غؤور الحلمة أو توذم الجلد وعلامة قشر البرتقال أو حتى التقرح الجلدي والتثبت ، وإذا لم تجر الخزعة بالإبرة يفضل إجراء خزعة مجمدة سريعة Frozen section وبذلك تتم المعالجة الجذرية بنفس وقت العمل الجراحي بعد موافقة المريضة .

في الممارسة العملية مؤخراً أصبح إجراء الخزعة بالإبرة الرفيعة FNA شائعاً في تشخيص الآفات الصريحة ماقبل الجراحة حيث يعتبر الإجراء سهلاً وغير مكلف لكن من مساوئه أن سلبيته الكاذبة تصل إلى 10% أحياناً ،كما أنه يحتاج لمشرح مرضي خبير في القراءة الخلوية وله أيضاً إيجابية كاذبة بحدود 1% .

يمكن اللجوء للتصوير الشعاعي الخاص بالثدي Mammography في الحالات غير الواضحة سريرياً وأكثر العلامات الشعاعية شيوعاً الكتلة النجمية الشكل ثم التكلسات الناعمة وخاصة على شكل عنقودي Cluster calcifications ويمكن دعم الماموغرافي بالإيكوغرافي. لم يظهر التصوير الطبقي المحوري أو المرنان قيمة تشخيصية أكثر من الماموغرافي ، وينحصر دور المؤشرات البيولوجية مثل CA15-3, HCG , CEA والفيريتين في متابعة المرضى بعد العلاج المبدئي لمراقبة واكتشاف النكس .

يمكن الاعتماد على الستيريوتاكسي في الحالات غير الواضحة بوضع إبرة طويلة خاصة كالسنارة عبر الجلد لتحديد الآفة بنسبة 96% من الحالات .

إذا تم تشخيص وجود كتلة مشتبهة بالثدي عند إمرأة ما يتحتم علينا تقويم المريضة بشكل شامل ودقيق حتى نضعها في مكانها الصحيح من حيث مرحلة المرض سريرياً ليتسنى لها الاستفادة القصوى من العلاجات المتاحة والقاعدة تقول بأن كل كتلة بالثدي هي سرطان حتى يثبت العكس ونلجأ حينها لإثبات التشخيص بإجراء الخزعة بالإبرة أو الخزعة المفتوحة وبالتالي عدم حرمان المريضة من فرص الشفاء بمعالجتها أقل من اللازم أو تجنيبها الإجراءات الجراحية الواسعة وإجراء المعالجات أكثر من اللازم .

التصنيف

التصنيف حسب TNM يكون حسب الآتي :

- ✓ **T** للورم
- ✓ T0 لايوجد كتلة مجسوسة سريرياً
- ✓ T1 الورم أقل من 2 سم قطراً
- ✓ T2 الورم بين 5-2سم قطراً
- ✓ T3 الورم أكبر من 5 سم قطراً
- ✓ T4 الورم بأي حجم لكن له امتداد على جدار الصدر أو ارتشاح جلدي أو تقرح أو وذمة وكثافة جلدية أو علامة قشر البرتقال
- ✓ **N** للعقد اللمفية
- ✓ N0 لايوجد عقد لمفاوية مجسوسة سريرياً
- ✓ N1 عقد إبطية متحركة غير مثبتة
- ✓ N2 عقد إبطية مثبتة
- ✓ N3 عقد فوق الترقوة
- ✓ **M** للانتقال البعيد
- ✓ M0 لا دلائل على وجود انتقال

✓ M1 أي انتقال بعيد بما في ذلك الانتقال للجلد .

يبقى التصنيف العالمي المعتمد على نظام TNM من أجود أنواع التصنيف المرحلي Staging للمرض ويقسم إلى أربع مراحل :

المرحلة الأولى : الورم أقل من 2 سم دون عقد إبطية مشتبهة

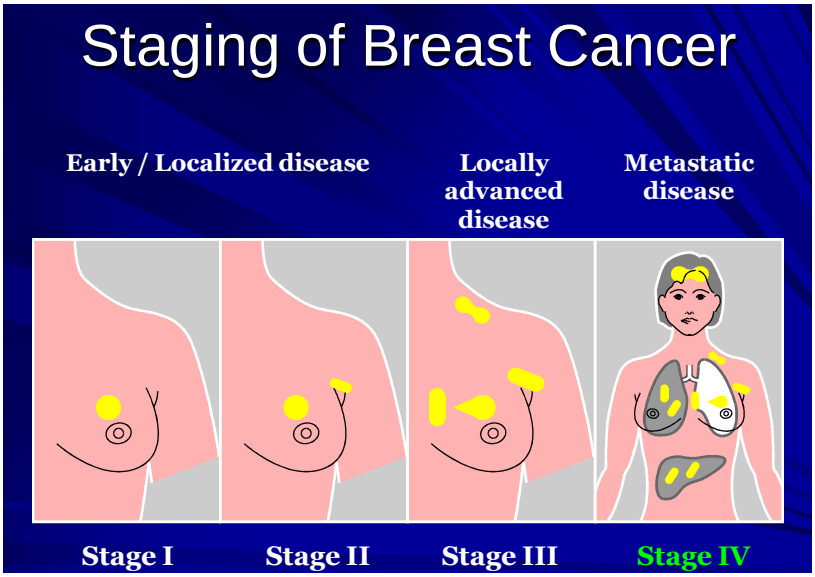
المرحلة الثانية : الورم 2-5 سم مع عقد إبطية مصابة متحركة

المرحلة الثالثة : الورم أكبر من 5 سم مع عقد إبطية مصابة متحركة أو بين 2-5 سم مع عقد إبطية مصابة متثبتة

المرحلة الرابعة : ورم متقرح أو مثبت على جدار الصدر أو علامة قشر البرتقال أو وذمة بغض النظر عن العقد والانتقالات .

ورم بأي حجم مع عقد فوق الترقوة (البعض يصنفها ضمن المرحلة الثالثة) أو وذمة في الذراع الموافق

ورم بأي حجم أو بأي صفة للعقد اللمفية لكن مع وجود انتقال للبعد



STAGE IIA BREAST CANCER T2, N0

DEFINITION	
T2	Tumor = 2.0 - 5.0 cm
N0	No lymph node involvement
M0	No distant metastases

STAGE I BREAST CANCER

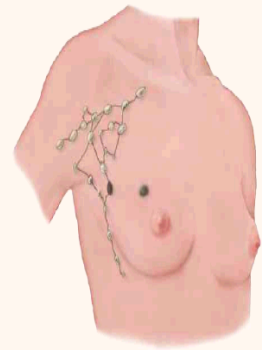
DEFINITION	
T1	Tumor ≤ 2.0 cm
N0	No lymph node involvement
M0	No distant metastases

STAGE IIB BREAST CANCER T3, N0

DEFINITION	
T3	Tumor >5.0 cm
N0	No lymph node involvement
M0	No distant metastases

STAGE IIA BREAST CANCER T0-1, N1

DEFINITION	
T0-1	Tumor ≤ 2.0
N1	Tumor presence in movable ipsilateral axillary node(s)
M0	No distant metastases

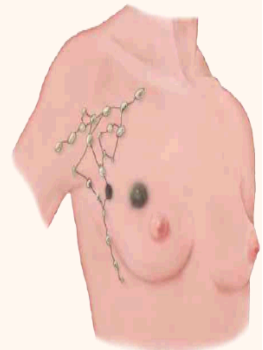


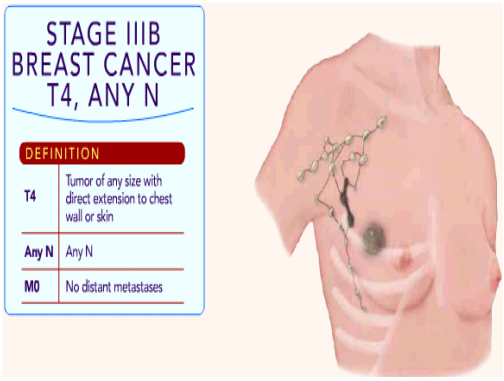
STAGE IIIA BREAST CANCER T3, N1

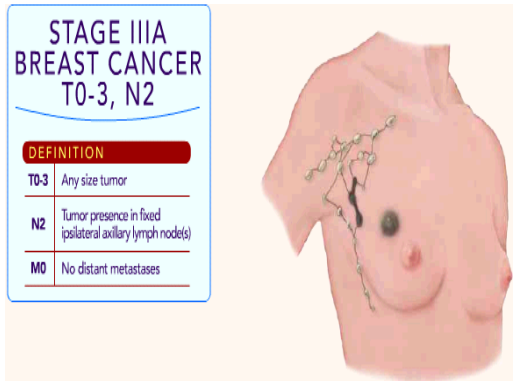
DEFINITION	
T3	Tumor > 5.0 cm
N1	Tumor presence in movable ipsilateral axillary node(s)
M0	No distant metastases

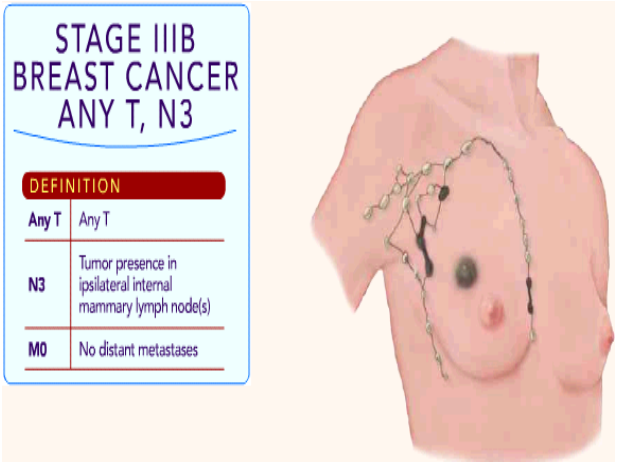
STAGE IIB BREAST CANCER T2, N1

DEFINITION	
T2	Tumor = 2.0 - 5.0 cm
N1	Tumor presence in movable ipsilateral axillary node(s)
M0	No distant metastases









التصنيف المرحلي الحديث لسرطان الثدي حسب النظام العالمي TNM .

التظاهرات السريرية

يمكن لسرطان الثدي أن يتظاهر سريرياً بعدة أشكال تبدأ من كونه لا يحمل أعراضاً ويكتشف صدفة كما يحصل في برامج الكشف المبكر عن السرطان أو أن يتظاهر بالنقائل اللمفاوية أو البعيدة .

يبقى التظاهر الأكثر شيوعاً لسرطان الثدي عموماً في 90% من الحالات هو وجود كتلة بالثدي وفي حالات كثيرة تمتلك صفات توجه نحو الخباثة حيث تكون قاسية أو غضروفية القوام

مشرشة الحواف وذات حدود مبهمة غير واضحة ويمكن أن تكون غرائية تشتبه مع الآفات السليمة .

في حالات نادرة ممكن أن تكون الشكاية عند المريضة ألم في الثدي أو أن تراجع المرأة المصابة بسرطان الثدي بالداء الانتقالي خاصة للعقد اللمفية الإبطية وقد وجد في 30% من الحالات حدوث إصابة في العقد اللمفية الإبطية بشكل معزول دون جس كتلة في الثدي حيث يتواجد فيه سرطان خفي وقد لا تكتشف الكتلة بالثدي رغم تأكيد إصابة العقد اللمفية في 2% من الحالات .

الأشكال التشريحية المرضية

الأشكال غير الغازية Non invasive وهي إما قنوية أو فصيصية .

السرطان القنوي الموضع DICS ويكون مركزياً في نصف الحالات وعديد البؤر في ثلث الحالات تقريباً ولها شكل حليمي Intraductal papillary carcinoma

وقد تجس سريرياً ولها شكل زؤاني Comedocarcinom .يتحول إلى سرطان غازي في 50% من الحالات خلال خمس سنوات .

السرطان الفصيصي الموضع LCIS وهو عديد البؤر في 70% من الحالات وثنائي الجانب في 30% من الحالات .

الأشكال الغازية Invasive

ومنها ما يميل للانتقال والغزو بشدة أو بشكل متوسط أو نادراً ما ينتشر .

السرطان القنوي الغازي والذي كان يدعى سابقاً بالصلد يشكل حوالي 70% من سرطانات الثدي وكذلك السرطان المرتشح الفصيصي 10% من الحالات وهناك أنواع تشريحية مرضية عديدة أجود منه إنذاراً حيث نسبة انتقالها للعقد البلغمية أقل نذكر منها : السرطان االنخاعي Medullary ،و المخاطي أو الغروائي Mucinous ،و الأنبوبي ، و الغدائي الكيسي ، و الغدي الغرني Carcinosarcoma ، و الحليمي وأنماط أخرى نادرة .

يمكن أن يتحول أي من الأشكال السابقة وهي قليلة الانتشار إلى سرطانات شديدة الغزو والانتقال عندما تكون سيئة التمايز نسيجياً وذلك في 15%-10 من الحالات .

وهناك نمط نسيجي خاص يدعى Paget disease وهو سرطان على حساب الأقنية الحليبية في الحلمة يعالج بشكل خاطىء على أنه أكزيما في الحلمة .

تصنف الخلية السرطانية في الثدي عموماً حسب درجة تمايزها إلى أربع درجات أغلبها يقع في الدرجة الثالثة عند التشخيص .كما لوحظ أن السرطانات المتمايزة توجد عند النساء المسنات وتكون مستقبلات الاستروجين لديهن إيجابية .

ومن الثابت إحصائياً أنه كلما ازداد حجم الورم البدئي ترتفع نسبة الانتقال للعقد البلغمية حيث ترتفع من 20% عندما يكون الورم بقطر أقل من ١ سم إلى 70% للأورام أكبر من 10 سم قطراً كما تنخفض نسبة البقيا لمدة عشر 10 سنوات من 80 % إلى أقل من 40% على التوالي .

السرطان الالتهابي Inflammatory carcinoma

وهو نوع خاص من سرطانات الثدي المترقية بسرعة ويحمل إنذاراً سيئاً ،يشكل حوالي 4% من مجمل سرطانات الثدي ،يتظاهر سريرياً بوذمة شديدة منتشرة في كامل نسيج الثدي مع احمرار وضخامة شاملة لكامل الثدي عموماً دون جس كتلة واضحة وغالباً ماتكون العقد البلغمية الإبطية مصابة وقد تصاب أيضاً العقد فوق الترقوة أحياناً ولا يوجد ترفع حروري أو ارتفاع في الكريات البيض .

يؤكد التشخيص بالخزعة المفتوحة أو بوساطة الإبرة ويكون الجلد مصاباً بسبب ارتشاح الأوعية اللمفية تحت الجلد .

عند تشخيص السرطان الالتهابي يتوجب إجراء دراسة سريرية شاملة ودقيقة لتقصي حدوث الداء الانتقالي .

تكون المعالجة بالأدوية الكيماوية أولاً ومن ثم الجراحة أو المعالجة الشعاعية وبعدذلك نعود إلى المعالجة الكيماوية مرة ثانية .

نكس ورمي في سرطان الثدي (من أرشيف الدكتور فهد شريباتي)

سرطان الثدي أثناء الحمل

يشخص الورم أثناء أو بعد الحمل مباشرة في أقل من 5% من حالات سرطانات الثدي عند الأنثى حيث تشكو المريضة من كتلة أو سماكة بشكل يختلف عن الاحتقان المعتاد لديها المرافق للحمل عادة ويجب أن ينظر الطبيب الفاحص بعين الشك لأي شكوى في الثدي عند الحامل عندما يكون هناك قصة عائلية إيجابية لسرطان الثدي وبشكل خاص في سن مبكر .

يحصل الحمل في سن الشباب ولذلك فإن أكثر أنواع أورام الثدي هنا تكون من نوع الأورام الغدية الليفية ويمكن أن يتطور لدى الحوامل في الأشهر الأخيرة كيسات حليبية كبيرة من الممكن مقاربتها بالبزل كما شرحنا سابقاً.

اعتقد الكثيرون سابقاً أن سرطان الثدي أثناء الحمل غير قابل للشفاء ولكن الدلائل الحديثة تشير إلى أن إنذار وسير المرض يرتبطان بمرحلة السرطان عند تشخيصه في الحمل وخارجه ولكن لسوء الحظ غالباً ما يكون الداء في مرحلة متطورة عند تشخيصه أثناء الحمل، كما لم يظهر أن إنهاء الحمل يحسن من نسب الشفاء وعلى كل الأحوال يجب إجراء العمل الجراحي

لسرطان الثدي بغض النظر عن مرحلة الحمل ولا نفكر بإنهاء الحمل إلا في ظروف خاصة جداً يستوجب فيها العلاج الكيماوي عدم التأخير .

لايوجد أي دلالة علمية على انتقال سرطان الثدي من الأم المصابة إلى الجنين .

المعالجة

تعد معالجة سرطان الثدي من أهم الأمثلة لاستخدام المعالجة متعددة النظم التي تحدثنا عنها سابقاً وتتضمن المعالجة الجراحية ،و المعالجة الكيماوية ، و المعالجة الشعاعية ،و المعالجة الهرمونية، والمعالجة المناعية والبيولوجية .

المعالجة الجراحية

تهدف المعالجة الجراحية إلى استئصال كامل الورم الموجود بالثدي وتكون غاية المعالجة بقصد الشفاء وذلك حينما يكون الورم قابلاً للاستئصال الجراحي أي في المراحل المبكرة ، المرحلتين I و II (الأولى والثانية) أما بعد تلك المرحلة تكون الجراحة بقصد التلطيف . ويستأصل الثدي أيضاً في بعض الحالات المتقدمة وحتى في السرطان الالتهابي بغرض التخلص من الآفة واختلاطاتها موضعياً .

قبل البدء بالعلاج بشكل عام يجرى تقييم المريضة المصابة لتحديد خطة المعالجة والإنذار ويضم التقويم ما يلي :

- قصة سريرية مفصلة وفحص فيزيائي شامل ودقيق
- صورة شعاعية بسيطة للصدر
- تحاليل مخبرية عامة ووظائف كبد
- من الممكن اللجوء إلى التصوير الومضاني للعظام في حالات خاصة وكذلك ومضان الكبد

ليس للتصوير الطبقي المحوري دور هام في تقييم المريضة قبل الجراحة إلا في حال وجود مؤشرات لغزو دماغي .

أما دور المؤشرات البيولوجية مثل CA15-3 ، CEA ، HCG ، والفيريتين فينحصر كما أسلفنا سابقاً في متابعة المرضى بعد العلاج المبدئي لمراقبة أو اكتشاف النكس .

وبالتالي لايكون هناك طائل من العمل الجراحي بقصد الشفاء بعد التقييم في الحالات التالية :

- وذمة واسعة وشاملة ممتدة في كامل نسيج الثدي
- السرطان الالتهابي
- وجود إصابة ورمية متعددة ملحقة في الثدي Satellite nodules
- نقائل بعيدة أو عقد فوق الترقوة
- وذمة الذراع
- التوضعات حول القص للورم وإصابة عقد الثديي الباطن

في مثل هذه الحالات يمكن اللجوء للجراحة تلطيفياً بقصد التخلص من الاختلاطات الموضعية للورم والتقرحات الجلدية الشديدة والإنتانات المرافقة .

تجرى العمليات الجراحية التالية :

استئصال ربع الثدي حيث يجرى استئصال واسع للكتلة الورمية البدئية Lumpectomy ليشمل في كثير من الأحيان ربع الثدي Quadrantectomy الحاوي على الكتلة ويجرى تجريف الإبط في ثلثيه السفليين وتشعيع لبقية الثدي وفي حال وجود إصابة نسيجية في العقد الإبطية تعطى المريضة معالجة كيماوية وتطبق المعالجة الهرمونية إذا كانت مستقبلات الاستروجين إيجابية .

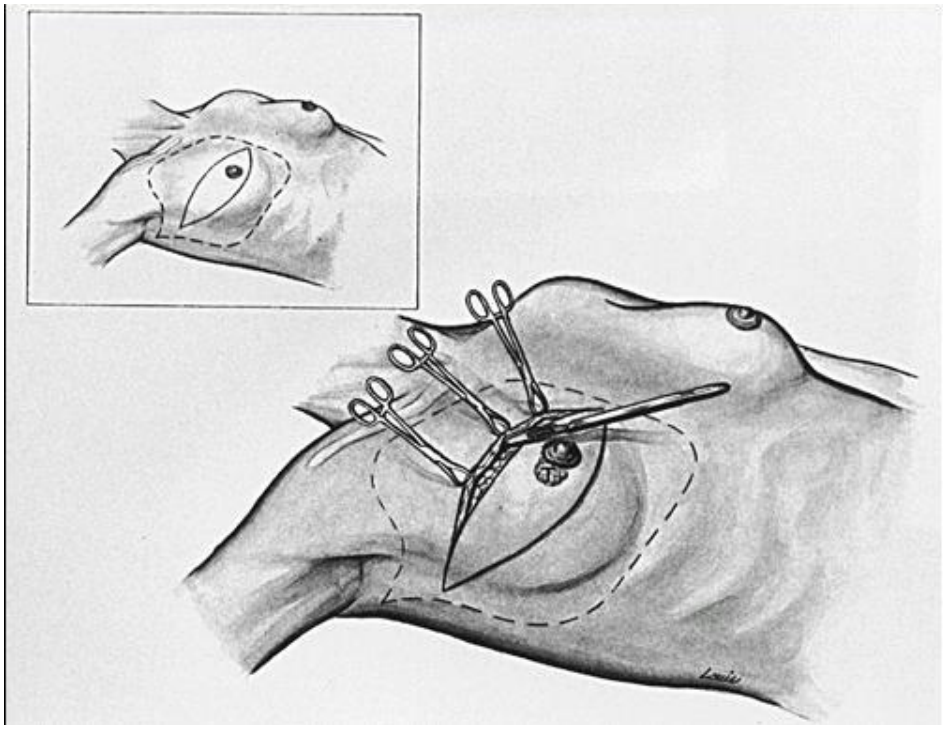
تجرى هذه العملية للآفات الصغيرة البدئية (أقل من 4 سم قطراً) وخاصة محيطية التوضع .

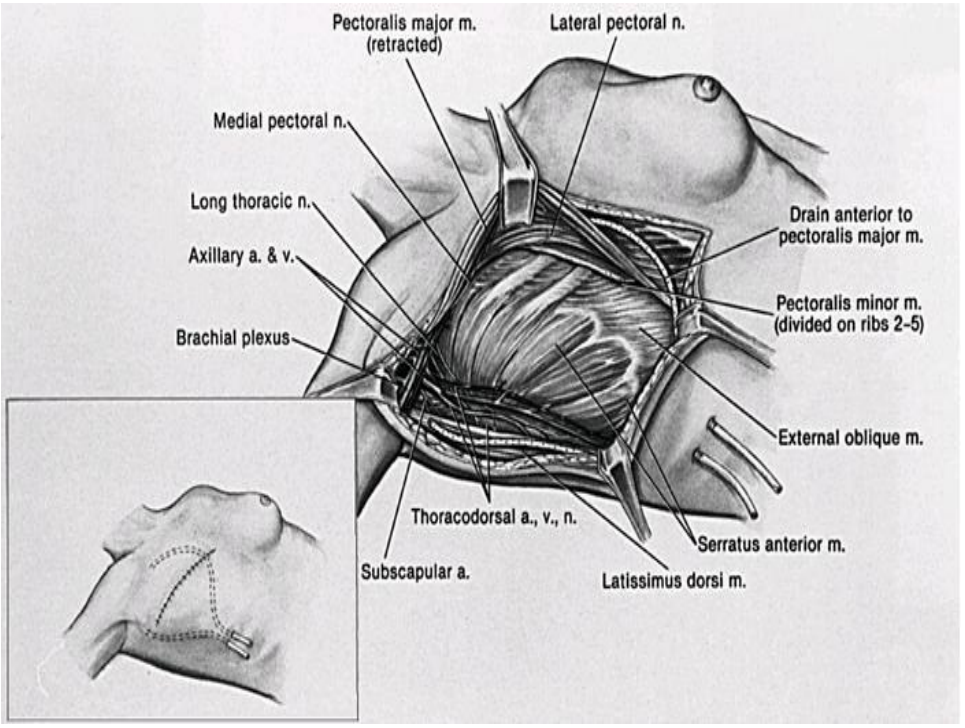
الاستئصال الجذري المعدل وتدعى عملية هالستد المعدلة أو عملية باتي patey وتشمل استئصال كامل الثدي مع تجريف جذري إبطي والمحافظة على الصدريتين أو الصدروية الكبرى على الأقل .تعتبر هذه العملية الأكثر استخداماً حالياً وثبت

إحصائياً أن النتائج في هذه العملية هي نفسها بالمقارنة مع نتائج عملية هالستد الكلاسيكية .

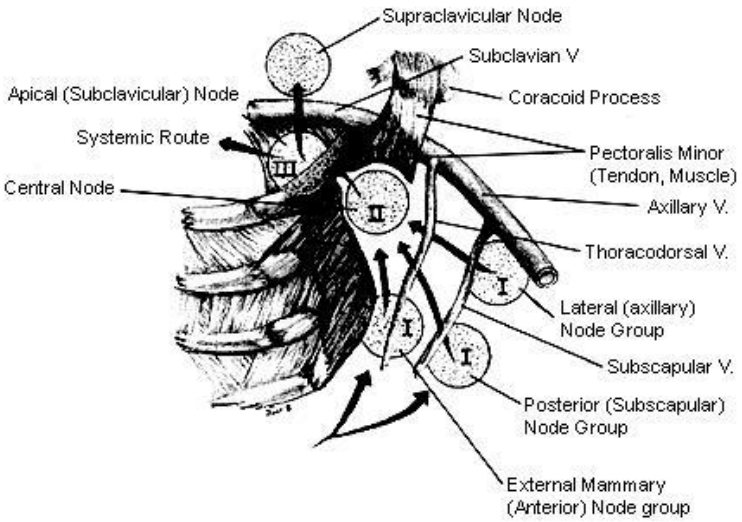
الاستئصال الجذري أو مايسمى عملية هالستد الكلاسيكية وفيها تستأصل العضلتين الصدرويتين بالإضافة لكامل الثدي مع تجريف إبطي بكامل مستوياته .

الاستئصال الجذري الموسع أو عملية هالستد الموسعة (super) وتشمل بالإضافة لعملية هالستد الكلاسيكية السابقة على تجريف عقد الثديي الباطن وكانت تطبق للآفات المركزية والأنسية ولكن لم تعد تستخدم في الوقت الراهن بسبب كفاية العلاج المتمم الشعاعي والكيماوي .





عملية استئصال جذري معدل حسب باتي

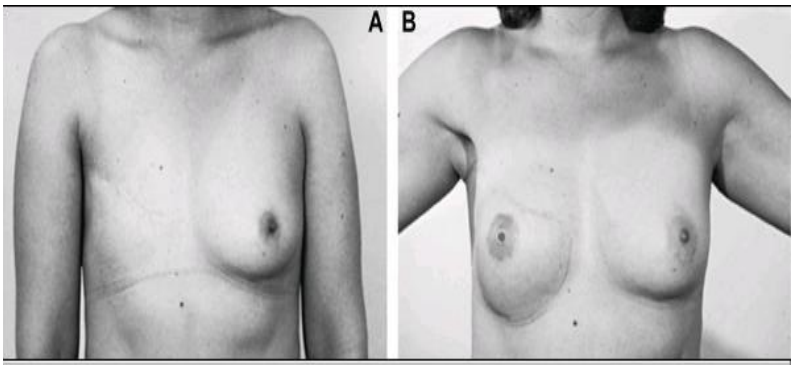


مستويات الابط I أسفل الإبط II خلف الصدروية الصغيرة III في قمة الإبط

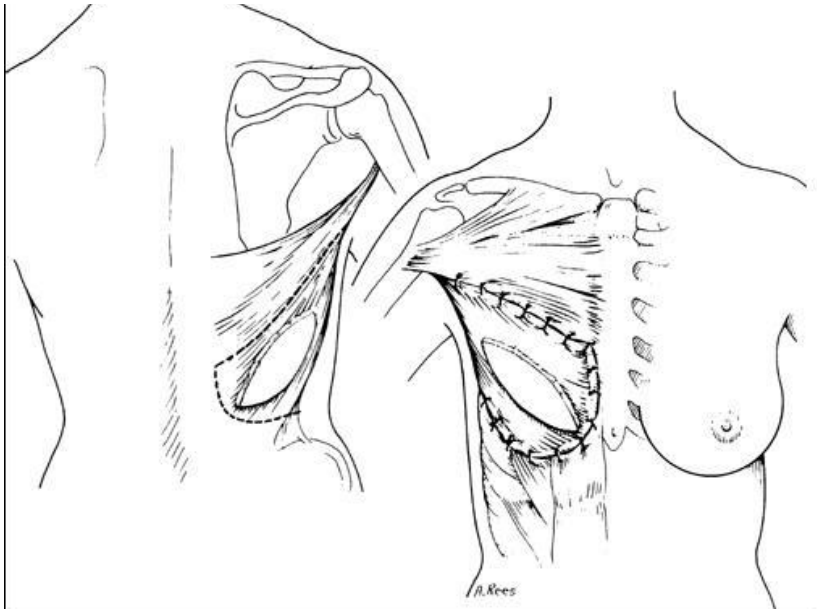
تصنيع الثدي بعد الاستئصال

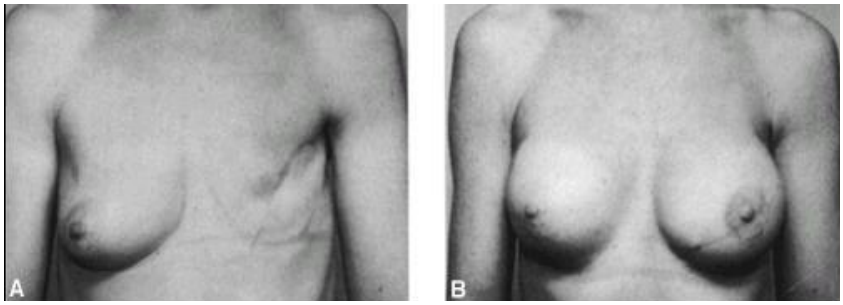
أصبحت هذه العملية شائعة ومستحبة من قبل النساء اللواتي خضعن سابقاً لاستئصال ثدي وذلك لما لها من فوائد كبيرة في رفع معنويات المرأة و إعادة الشعور بالذات وتحسن الحالة النفسية بشكل كبير ما يسهم بمعايشة ومقاومة المرض .

هناك طرق متعددة لعمليات إعادة التصنيع منها وضع كيس من السايلاستيك الحاوي على السيليكون خلف العضلة الصدروية أو نقل شريحة عضلية جلدية من الظهر من منطقة العريضة الظهرية أو شريحة من البطن من المستقيمة البطنية .

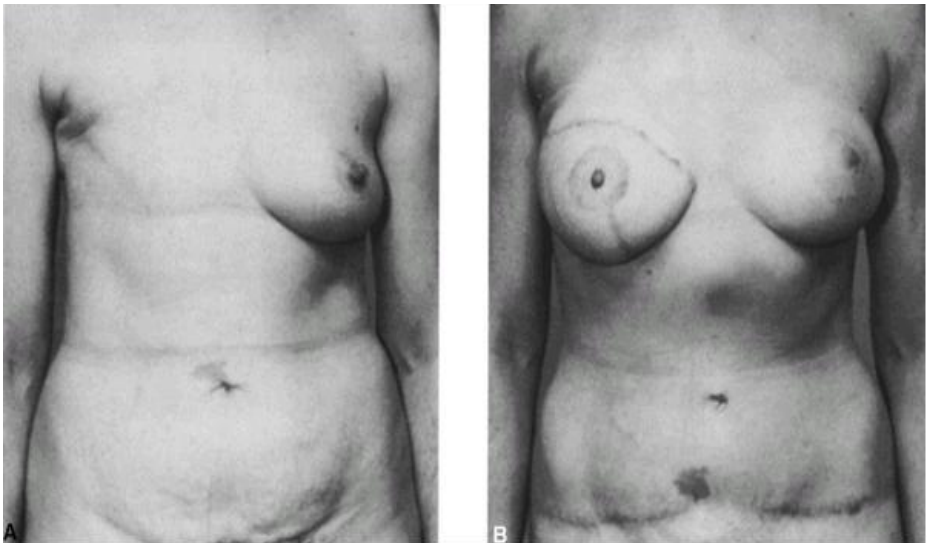


إعادة تصنيع الثدي باستخدام بدائل سيليكونية تزرع تحت العضلة الصدروية .





إعادة تصنيع الثدي بنقل شريحة العضلة العريضة الظهرية



إعادة تصنيع الثدي بنقل شريحة العضلة المستقيمة البطنية

المعالجة الشعاعية

تستخدم المعالجة الشعاعية في سرطان الثدي كمعالجة متممة تعطى عادة بعد العمل الجراحي بقصد تخفيف نسبة النكس المحلي لكن لم يثبت علمياً تأثيرها الإيجابي في زيادة نسبة البقيا لمدة خمس سنوات .

تعطى المعالجة الشعاعية للمناطق اللمفاوية (الإبط ، فوق الترقوة ، والثديي الباطن) إذا كانت العقد اللمفاوية مصابة أو كانت الآفة مركزية أو أنسية وهذا يبرر الميل لعدم جذرية تجريف العقد اللمفاوية الموسع والجائر أثناء الجراحة حيث يوضع بالحسبان الاعتماد على التشعيع بعد الجراحة .

تستطب المعالجة الشعاعية في معالجة سرطان الثدي في :

- تشعيع المناطق اللمفاوية وكذلك مسكن الورم (جدار الصدر) في حال وجود ضخامات لمفاوية مصابة
- أورام متقدمة محلياً مع وجود نقائل بعيدة
- معالجة بعض النقائل البعيدة للنسج الرخوة
- السيطرة على الألم في النقائل العظمية والتقليل من إمكانية حدوث الكسور المرضية

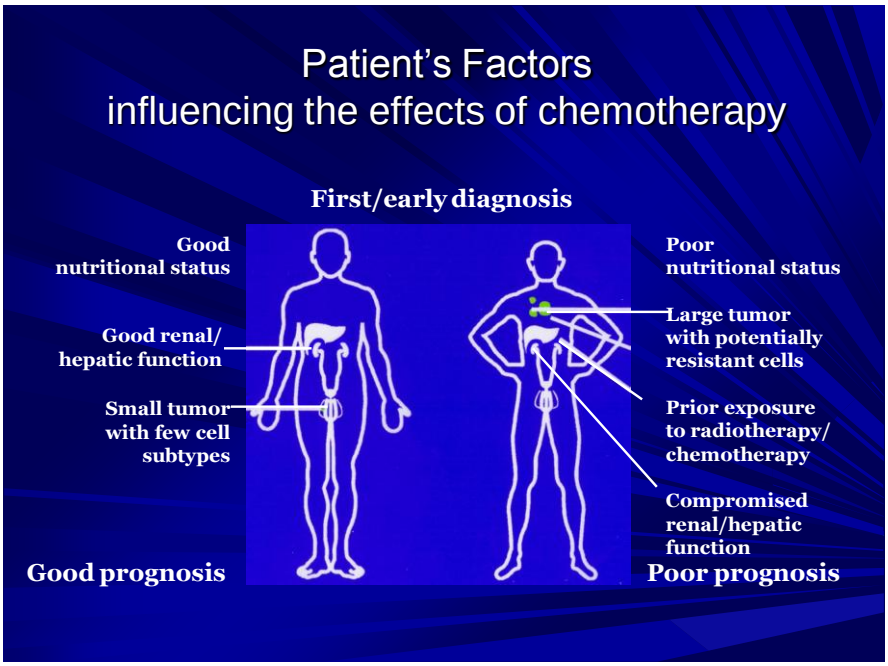
تعطى المعالجة الشعاعية بشكليها التقليدي القديم وحالياً بالمسرع الخطي ومن الممكن في حالات الاستئصال المحافظ (الاستئصال الربعي) تطبيق التشعيع بالمسرع الخطي أثناء العمل الجراحي Intraoperative radiotherapy وذلك بوساطة وضع الأنبوب الشعاعي في مسكن الورم المستأصل أثناء الجراحة ومن ثم إتمام العمل الجراحي وإغلاق الجرح وهذا مايجرى حالياً في بعض المراكز .

المعالجة الكيماوية

تعطى المعالجة الكيماوية في سرطان الثدي كمعالجة متممة بعد الجراحة وتستخدم في حالات أخرى قبل العمل الجراحي Neoadjuvant في حال كبر حجم الورم البدئي ولهذه الطريقة فائدة أخرى إضافية غير تصغير حجم الورم وهي معرفة استجابة الورم على الأدوية الكيماوية المعطاة أو تغييرها في حال عدم الاستجابة .

كما يعتمد على المعالجة الكيماوية كعلاج متمم بعد الاستئصال الجراحي في حال وجود انتقال مجهري في العقد اللمفاوية الإبطية أو في حالات عدم إصابة العقد الناحية حين تكون المريضة من ضمن فئة المريضات عاليات الخطورة كوجود خلية غير متمايزة ، سلبية مستقبلات الاستروجين ، آفة كبيرة مع تنخر ورمي ، وجود ارتشاح لمفاوي حول الآفة مجهرياً أو ارتفاع كمية الـ DNA مع ارتفاع جزء الطور الصنعي S phase على التحليل بوساطة Flow Cytometry .

إن تأثير المعالجة الكيماوية يرتبط بوضع المريض الصحي العام ، و انتقاء الدواء وطريقة الإعطاء ، وكذلك طبيعة الورم



تستطب المعالجة الكيماوية في سرطان الثدي خاصة في حال فشل المعالجة الهرمونية ، و وجود نقائل حشوية ، وفي حال سلبية مستقبلات الاستروجين .

هناك عدة نظم دوائية من الأدوية السامة للخلايا تستخدم في معالجة سرطان الثدي نذكر منها (CMF (Cyclophosfamide +Methotrexate + 5Flurouracil و AF (Adriamycin+ 5Flurouracil) و Paclitaxel and Doxitaxel .

المعالجة الهرمونية

من ميزات هذا النوع من المعالجة أنها سهلة التطبيق (دواء واحد عادةً يعطى فموياً) وفعالة مثل المعالجة الكيماوية في معالجة النقائل البعيدة والداء الناكس وأقل ضرراً منها وتستخدم خاصة عند المرضى غير المهددين مباشرة بالداء السرطاني .

سابقاً كان يجرى الضهي باستئصال المبيضين جراحيا أو بالتشعيع الخارجي ولم يعد ذلك مستخدماً إلا فيما ندر حيث يتم اللجوء حالياً للضهي الدوائي باستخدام فئات متعددة من الأدوية كالاستروجينات الصنعية أو مضادات الاستروجين، الأندروجينات، البروجستينات، أو بتخريب النخامة والكظرين.

تحصل الاستجابة للمعالجة الهرمونية في 60% من المرضى إيجابيي مستقبلات الاستروجين وترتفع النسبة إلى 80% عند إيجابيي مستقبلات الاستروجين والبروجسترون معاً.

يمثل الـ Tamoxiphen الدواء الأول من الجيل الأول لهذا النوع من المعالجة والذي يحصر الاستروجين بالتنافس معه على مواقع مستقبلات الاستروجين على سطح الخلايا الورمية ويبطل مفعوله المحرض كما أنه المفضل في حالات السرطان المتقدم مع مستقبلات إيجابية كمعالجة هرمونية أولية وكعلاج متمم في الحالات المبكرة من سرطان الثدي .

كذلك للتاموكسفين تأثير واقٍ عند المريضات ذوات الخطورة وهو جيد التحمل عموماً إنما يرفع نسبة الخباثات في الرحم ويزيد من قابلية الاستعداد للداء الخثري والصمات الوعائية .

الجيل الثاني من الأدوية الهرمونية (مثبطات الـ Aromatase) ومثالها الأدوية التي اعتمدت منذ عام 2001 من قبل FDA كخط أول في معالجة النساء المصابات بالداء المتقدم بعد سن اليأس.

ومن هذه الأدوية المستخدمة حديثاً Anastrozole وLetrozole وكذلك Eximestane (Aromasin).

المتابعة

توضع المريضة المصابة بسرطان الثدي على جدول مراقبة ومتابعة مدى الحياة والهدف من ذلك اكتشاف النكس مبكراً وكذلك لمراقبة الثدي الآخر أو سرطان آخر في مكان غير الثدي كالرحم والكولون .

تجرى المراقبة في السنوات الثلاث الأولى بمعدل كل 4-3 أشهر وبعدها كل ستة أشهر حتى الخمس سنوات ثم تتم المراقبة بعد ذلك كل ستة أشهر لسنة مدى الحياة .

يجرى فحص فيزيائي دقيق للثدي بشكل روتيني وفحص عام و فحوصات أخرى بالإضافة إلى الاعتماد على وسائل التشخيص المساعدة حسب مايراه الطبيب الفاحص ضرورياً.

المراجع

References:

1. Principle of surgery – eight edition
٢. العلوم السرطانية وجراحة العنق والثدي للاستاذ الدكتور سهيل سمعان
٣. محاضرات أ.د. فهد شريباتي في جراحة الأورام و جراحة الدرق و الثدي