



AECS

عالم الذرة

AECS

مجلة دورية تصدر أربع مرات في السنة عن هيئة الطاقة الذرية السورية. وتهدف إلى الإسهام في نشر المعرفة العلمية باللغة العربية في الميدانين الذري والنووي وفي كل ما يتعلق بهما من تطبيقات.

AECS

المدير المسؤول

أ.د. إبراهيم عثمان

المدير العام لهيئة الطاقة الذرية

AECS

رئاسة هيئة التحرير

أ.د. عادل الحرفوش

أ.د. محمد قعقع

AECS

أعضاء هيئة التحرير

أ.د. فواز كرد علي

أ.د. مصطفى حمو ليلا

أ.د. علي حنون

أ.د. توفيق ياسين

أ.د. نزار مير علي

أ.د. نجم الدين الشرابي

أ.د. زهير قطان

AECS

AECS

AECS

التوزيع
عتيبة المنعم

التنفيذ الضوئي
هنادي كنفاني
غفران ناوروز

الإخراج الفني
بشار مسعود
مهند البيضه
أمل قيروط

التدقيق اللغوي
نوال الحلق
ريما سنديان

المتابعة والتنسيق
حسان بقله

AECS

AECS

استراتيجيات كشف وتطوير طرائق علاج
سرطان الثدي النقيلي (المنتقل)

5

أخبار علمية

- 25 الحقائق الصعبة
- 28 الإيجابية في السلبية
- 32 سرطان الثدي ... نظرة تشخيصية
- 34 الولادة وسرطان الثدي
- 36 الاستيقاظ الفظ
- 41 آفاق مستقبلية، التجارب الأمثل
- 44 سرطان الثدي والنسيج الكثيف
- 47 الحركة بركة
- 51 سرطان الثدي... استشعار خطر متنوع المصادر
- 54 ليس حكرًا على النساء
- 56 الكثافة والمصير

نافذة على عناصر الجدول الدوري:

58 **الهليوم**

66 قائمة بالمصطلحات العلمية الواردة في هذا العدد الخاص ...



- ترسل نسختان من مادة النشر باللغة العربية مطبوعتان بالآلة أو مكتوبتان بالحبر بخط واضح على وجه واحد من الورقة، وبفراغ مضاعف بين السطور.
- يُكتب على ورقة مستقلة عنوان مادة النشر واسم الكاتب وصفته العلمية وعنوانه مع ملخصين لها أحدهما بالعربية والآخر باللغة الإنكليزية حصراً، في حدود عشرة أسطر لكل منهما، ويطلب من كل من المؤلف أو المترجم كتابة اسمه كاملاً، باللغتين العربية والأجنبية، ولقبه العلمي وعنوان مراسلته.
- يُقدم المؤلف (أو المترجم) في ورقة مستقلة قائمة بالعبارات التي تشكل الكلمات المفتاحية "Key Words" (والتي توضح أهم ما تضمنته المادة من حيث موضوعاتها وغايتها ونتائجها والطرق المستخدمة فيها) وبما لا يتجاوز خمس عبارات باللغة الإنكليزية وترجمتها بالعربية.
- إذا سبق نشر هذا المقال أو البحث في مجلة أجنبية، ترسل الترجمة مع صورة واضحة عن هذه المادة المنشورة ويستحسن إرسال نسخة الأصل المطبوع والأشكال (الرسوم) الأصلية إن وجدت، ولو على سبيل الإعارة.
- إذا كانت المادة مؤلفة أو مجمعة من مصادر عدة، يذكر الكاتب ذلك تحت العنوان مباشرة كأن يقول "تأليف، جمع، إعداد، مراجعة" وترفق المادة بقائمة مرقمة للمراجع التي استقاها منها.
- إذا تضمنت المادة صوراً أو أشكالاً، ترسل الصورة الأصلية وكذلك الأشكال مخططة بالحبر الأسود على أوراق مستقلة، إلا إذا كانت موجودة في المادة المطبوعة بلغة أجنبية (كما جاء في الفقرة "4") مرقمة حسب أماكن ورودها.
- يُرسل مع المادة قائمة بالمصطلحات العلمية العربية المستخدمة فيها مع مقابلاتها الأجنبية إذا لم تكن واردة في معجم الهيئة للمصطلحات العلمية والتقنية في الطاقة الذرية الذي تم نشره في أعداد المجلة (18-2).
- تكتب المصطلحات وكذلك أسماء الأعلام باللغتين العربية والأجنبية عند ورودها في النص أول مرة ومن ثم يكتفى بإيراد المقابل العربي وحده سواء أكان هذا المقابل كاملاً أو غير كامل وتستعمل في النص المؤلف أو المترجم الأرقام العربية (1، 2، 3) أينما وردت مع مراعاة كتابتها بالترتيب العربي من اليمين إلى اليسار وإذا وردت في نص معادلة أو قانون أحرف أجنبية وأرقام نكتب المعادلة أو القانون كما هي في الأصل الأجنبي.
- يُشار إلى الحواشي، إن وجدت، بإشارات دالة (*، +، x، ...) في الصفحة ذاتها، كما يشار في المتن إلى أرقام المصادر والمراجع المدرجة في الصفحة الأخيرة، وذلك بوضعها ضمن قوسين متوسطين [] .
- ترقم مقاطع النص الأجنبي والنص العربي بترتيب واحد في حالة الترجمة.
- يرجى من السادة المترجمين مراعاة الأمانة التامة في الترجمة.
- تخضع مادة النشر للتقييم ولا ترد إلى أصحابها نشرت أم لم تنشر.
- يمنح كل من الكاتب أو المترجم أو المراجع مكافأة مالية وفق القواعد المقررة في الهيئة.

جميع المراسلات توجه إلى العنوان التالي:

الجمهورية العربية السورية
هيئة الطاقة الذرية - مكتب الترجمة والتأليف والنشر
دمشق - ص.ب: 6091
هاتف: 6111926 II (+963) - فاكس: 6112298 II (+963)
E-mail: tapo@aec.org.sy

رسوم الاشتراك السنوي

- ◀ يمكن للمشاركين من خارج القطر إرسال رسم الاشتراك إلى العنوان التالي:
- المصرف التجاري السوري - فرع رقم 13 - مزة جبل - دمشق - ص.ب: 16005، رقم الحساب 2/3012.
- أو بشيك باسم هيئة الطاقة الذرية السورية.
- ◀ يمكن للمشاركين من داخل القطر دفع قيمة الاشتراك بحوالة بريدية على العنوان التالي:
- مجلة عالم الذرة - مكتب الترجمة والتأليف والنشر - هيئة الطاقة الذرية السورية - دمشق - ص.ب: 6091 مع بيان يوضح عنوان المراسلة المفضل.
- أو يدفع رسم الاشتراك مباشرة إلى مكتب الترجمة والتأليف والنشر في الهيئة: دمشق - شارع 17 نيسان.

- ◀ رسم الاشتراك من داخل القطر: للطلاب (200) ل.س، للأفراد (300) ل.س، للمؤسسات (1000) ل.س.
- ◀ رسم الاشتراك من خارج القطر: للأفراد (30) دولاراً أمريكياً، للمؤسسات (60) دولاراً أمريكياً.

سعر العدد الواحد

سوريا: 50 ل.س	مصر: 3 جنيهات
لبنان: 3000 ل.ل	الجزائر: 100 دينار
الأردن: 2 دينار	السعودية: 10 ريالات
وفي البلدان الأخرى: 6 دولارات	

الإعلانات

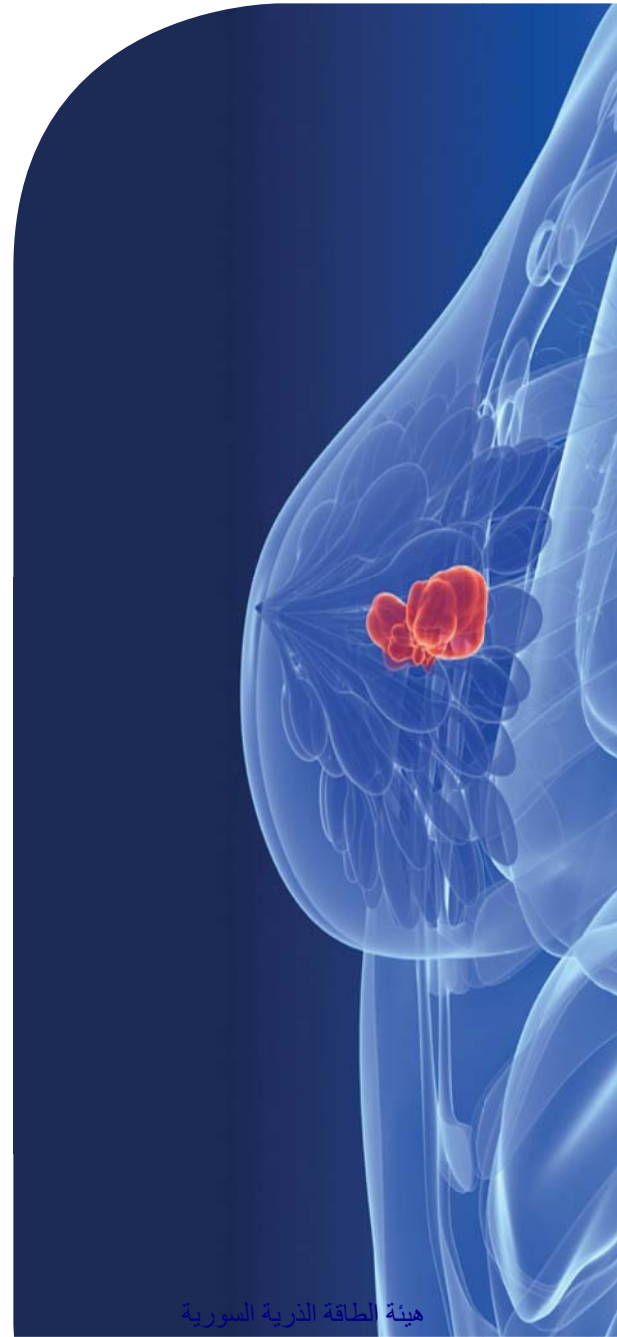
تود مجلة عالم الذرة إعلام الشركات والمؤسسات العاملة في قطاع التجهيزات العلمية والمخبرية كافة والصناعات المتعلقة بها عن فتح باب الإعلان التجاري فيها، للمزيد من الاستفسار حول رغبتكم بنشر إعلاناتكم التجارية يرجى الكتابة إلينا أو الاتصال بنا وفق العنوان الوارد أعلاه.

يُسمح بالنسخ والتقل عن هذه المجلة

للاستخدام الشخصي بشرط الإشارة إلى المرجع، أما النسخ والنقل لأهداف تجارية فغير مسموح به إلا بموافقة خطية مسبقة من الهيئة.

استراتيجيات كشف وتطوير طرائق علاج سرطان الثدي النقيلي (المنتقل)

تحصل كل الوفيات بالسرطانات الصلبة تقريباً نتيجة للانتقالات، أي تشكل أورام ثانوية في أعضاء بعيدة كالرئتين والكبد والدماغ والعظام. والمعوق الرئيس لتطوير أدوية وعقاقير ذات فعالية مضادة للانتقالات هو فهمنا غير الكامل عن كيفية تطور الأورام وانتقالاتها على المستويين البيولوجي والوراثي. زيادة على ذلك، وعلى الرغم من وجود تقاطع مهمّ معنوياً في تطور أنماط السرطانات المختلفة وانتقالاتها، توجد اختلافات ملحوظة في ميل الورم للانتقال، وحجم الانتقال، وفي النقاط التي يمكن أن ينتقل لها الورم، وحركية عملية الانتقال والآليات المحتملة. في هذه الدراسة المرجعية سنوجه الاهتمام إلى سرطان الثدي الذي يتميز ببعض الصفات المحددة والمميزة بالمقارنة مع الأنماط الأخرى من السرطان. وقد تحقق تقدم مهمّ في تطوير طرز قبل سريرية (حيوانية) وفي تحديد مسارات نقل الإشارة ذات الصلة والمنظّمات الوراثية لسرطان الثدي المنتقل، وسنناقش كيف يمكن أن تساهم هذه العوامل بتطوير أدوية وعقاقير جديدة تستهدف الانتقالات.



الأولي أو في الخلايا الورمية المتبعثرة disseminated tumour cells (DTCs) وقت التشخيص، وأن يرتبط تعبيرها مع البقية الباقية الخالية من المرض أو مع الاستجابة العلاجية.

ثانياً: يجب أن يثبت حذف الجينة أو تضخيم تعبيرها في نماذج حيوانية قبل سريرية إمكانية تعديل القدرة الكامنة للانتقال دون أن يتسبب ذلك بأي سمية جهازية شاملة، وباعتبار أن التثبيت الوظيفي يمكن أن يتحقق فقط في الحي، فهناك اعتماد كبير على استعمال طرز انتقال سرطاني حيوانية، والقلق الأساسي في هذا المجال هو قلة الطرز الحيوانية التي ليست قادرة على تكرار عملية الانتقال بأكملها باختصار فحسب، بل أيضاً تعكس التنوع الكبير سواء في مراحل سرطان الثدي البشري أم في تحت أنماطه. فالاستنتاجات التي يبني عليها من خلال طراز منفرد هي في الغالب اختزالية وتعجز عن اختبار قابلية التطبيق السريري على جينة هدف محددة أو طريقة علاج نوعية.

ومع ذلك، فقد حصل تقدم كبير في هذا المجال خلال العقد

قدر عدد حالات سرطان الثدي الغازي invasive الجديدة بأكثر من 230.000 حالة مشخصة في عام 2011 في الولايات المتحدة الأمريكية لوحدها. وأكثر من 20% من مريضات سرطان الثدي أظهرن احتمالية تطوير مرض منتقل، لذا يكتسب تحديد وتطبيق طرائق علاجية أكثر فعالية وألوية كبيرة. فخلال العقد الأخير، تركز الاهتمام بشكل أكبر على اكتشاف أهداف الجينات التي تشرف على الانتقال أو تعمل عمل مَعْلَم بيولوجي للمرض المنتقل. وقد شكّلت بصمات عدة مميزة للتعبير المورثي لتقسيم سرطانات الثدي إلى تحت أنماط مختلفة كل منها مرتبط بعرض سريري. ومع ذلك، فإن الدلالة الوظيفية للمورثات ضمن هذه البصمات من التعبير المورثي في المسببات الإمبراضية أو التطور الانتقالي ما زالت مجهولة إلى حد كبير.

يجب أن تتوفر في المورثات المرشحة صفتان رئيستان لتعداً أهدافاً جزيئية محتملة في العلاج الكابح للانتقال:

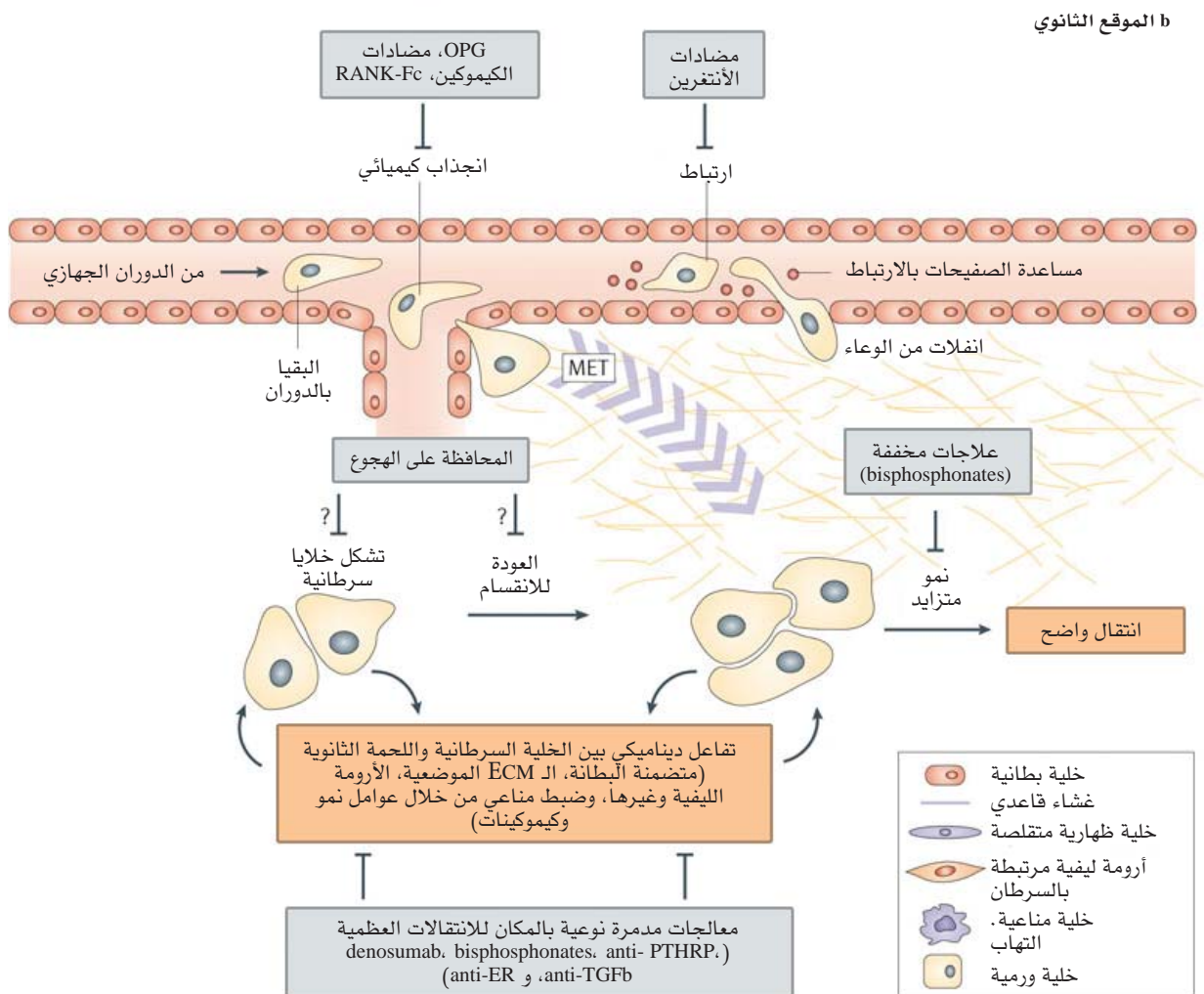
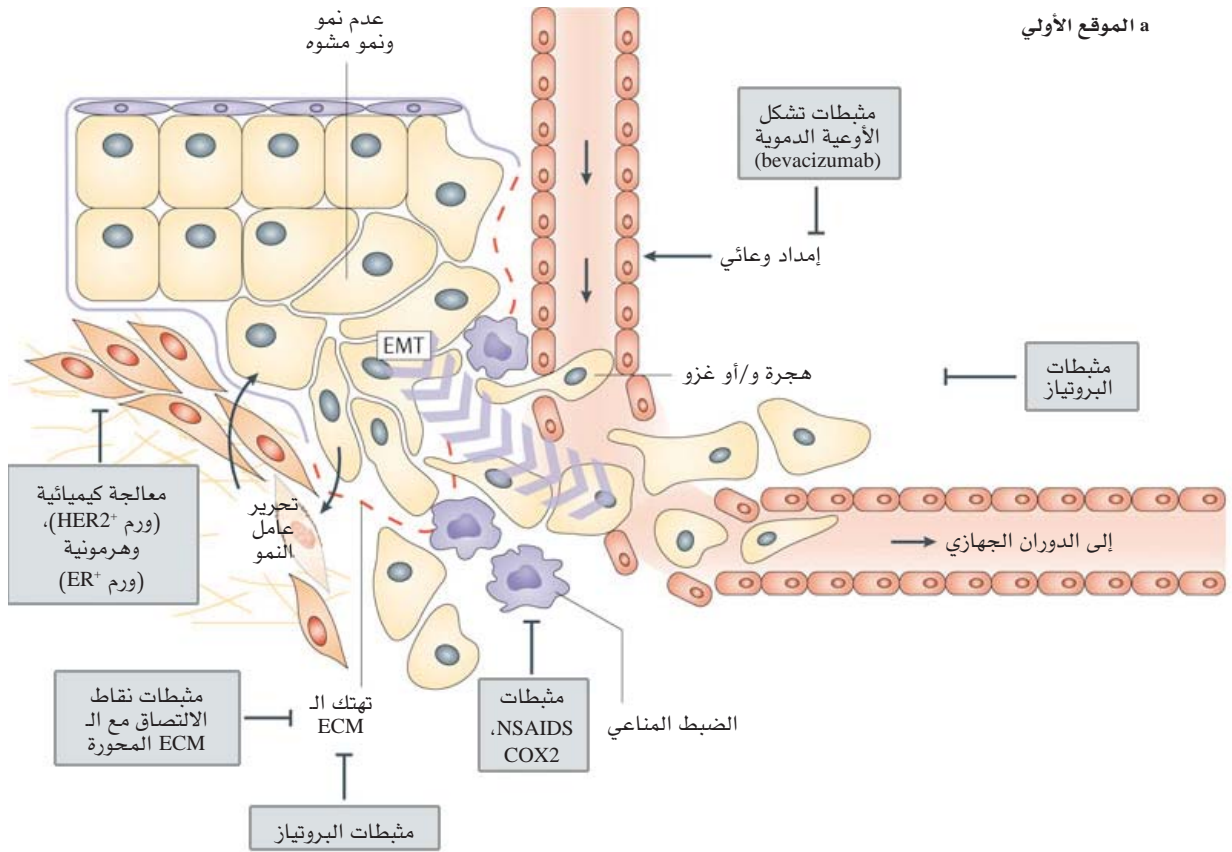
أولاً: يجب أن تكون قابلة للكشف في عينة (خرزة) من الورم

الشكل 1: عملية الانتقال وتصور المراحل الحالية والمحتملة للتدخل العلاجي.

تتأثر الخلايا الورمية في النقطة الأولية للورم بتداخلها مع خلايا اللحمية *Stroma* مما يؤدي لتهتك الغشاء القاعدي والسماح بهجرتها وغزوها، وربما من خلال آليات جزيئية مماثلة للتحويل من الظهاري إلى ميزانشيمي (EMT). وتساهم في هذه العملية كل من الأرومة الليفية المرتبطة بالسرطان والخلايا المناعية متضمنة البالعات الكبيرة والخلايا التائية المنظمة وذلك من خلال الإشراف المناعي والإمداد بعوامل النمو المنحلة. ترتشح الخلايا الورمية إلى الأوعية الدموية والمفاوية كبدية للاندساس في أماكن بعيدة. وتتضمن العلاجات المتبعة الحالية المعالجة الكيميائية، والمعالجة الهرمونية للسرطانات موجبة المستقبلات الإستروجينية (ER+)، والعقار *Trastuzumab* للسرطانات موجبة الـ *HER2 (HER2+)*. يظهر الشكل أيضاً التداخلات الأخرى الممكنة بما في ذلك مثبطات البروتياز لتثبيط تهتك الركيزة خارج الخلية وانفلات الخلايا الورمية، ومثبطات تشكل الأوعية الدموية ومثبطات الالتهابات مثل مثبطات الأوكسيجيناز الحلقية 2 (*COX2 (Cyclooxygenase 2)*، والأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs).

في النقطة الورمية الثانوية، تلتحم أقراص خلوية ورمية في أوعية دموية بعيدة وترتشح من الوعاء إلى النسيج، ويكون النسيج البعيد عن نقطة تشكل الخلايا الورمية بمثابة بيئة مجهرية غريبة، ومعظم الخلايا الورمية تموت بسبب عدم توافق تفاعلات الارتباط والنمو. ويمكن لبعض الخلايا الورمية أن تبقى بحالة هجوع في النسيج الجديد سواء بحالة خلايا منعزلة منفردة أو نقائل مجهرية غير قابلة للكشف. فقط جزء صغير من الخلايا الورمية يتطور إلى نقائل جديدة لينمو في النقطة الثانوية. ومن المفترض أن تدخل الخلايا الورمية في عملية تحول عكسي من خلايا ميزانشيمية إلى خلايا لها شكل خلايا ظهارية - تحول ميزانشيمي إلى ظهاري (MET) - وتعيد تشكيل آليات انقسامية. وما يزال من غير الواضح كيف ومتى تستعيد الخلايا الهاجعة قدرتها الكامنة على النمو ولكنها مرحلة لافئة للاهتمام للتدخل العلاجي.

وكما يظهر بخصوص النقائل في العظم، فإن الخيار العلاجي الشائع هو إعطاء الـ *Bisphosphonates* لتجنب تحرر عوامل النمو نتيجة تهتك اللحمية العظمية. ويكتسب الـ *desonumabe* وهو موجه يستهدف مفعّل ربيطة عامل النخر $NF-\kappa B$ (RANKL) اهتماماً متزايداً بوصفه علاجاً مناسباً لمرض العظام. ولكن هناك خيارات أخرى تحظى بالاهتمام أيضاً لتجنب تنشيط تهتك العظم تتضمن البروتينات رابطة الـ *RANKL* المؤشبة مثل البروتغرين العظمي *osteoprotegrin (ORP)* أو الـ *RANK-Fc* المؤشبة (اندماج *RANK* إلى الجزء *Fc* من الغلوبولين المناعي *G*)، مضادات الأنتغرين التي تعطل تفاعل وارتباط الصفائح الدموية بالخلايا الورمية أو ارتباط الخلايا الورمية بالخلايا الظهارية (أو بالركيزة خارج الخلية *ECM*). *PTHrP: Parathyroid hormone-related protein*. بروتين شبيه الهرمون نظير الدرقي، *TGFβ: Transforming growth factor-β*، عامل النمو المحور بيتا.



ويمكن مقارنة نمو الورم حالما يبدأ تشكله بحالة الجرح المزمن حيث يتسبب النمو غير المضبوط للخلايا السرطانية باضطراب في الاتزان والاستقرار في الموضع، مؤدياً إلى فرط حموضة ونقص أكسجة hypoxia، وتعطيل الضغوطات الجهازية والنسجية. وفي محاولة لتعديل هذه الآثار، فإن الخلايا المضيفة تفعل وتنشط آليات ترميم الجروح التي تتضمن تشكيل الأوعية الدموية، التي تزود النمو الورمي neoplasm بالعناصر الغذائية وتؤمن طرح الفضلات الاستقلابية وإزالتها، وتشكل الطريق لانفلات الخلايا المنتقلة المحتملة المستقبلية. وبشكل متزامن، يحرض الضغط الفيزيائي للآفة النامية على استجابة التهابية تحشد خلايا متحدرة من نقي العظم (BMDCs bone marrow derived cells) وكريات دموية بيضاء أخرى إلى المنطقة الأولية وإلى الأماكن الثانوية المحتملة.

وهذا الخليط غير الطبيعي من الخلايا يخلق بيئة مجهريّة نشيطة تتوضع فيها عوامل النمو GFs، والسايوتوكينات، وبروتينات خارج الركيزة الخلوية ECM extra cellular matrix proteins. وإذا كان الالتهاب في جملة مزمنة يتخامد بسرعة، فإن ذلك غير ممكن الحدوث في حالة الورم، حيث ينشط تدخل مستمر للخلايا المعدلة للمناعة مما يوهن الاستجابة المناعية كابحة الورم.

يُعدُّ تغير بنية بروتينات الركيزة خارج الخلوية ECM ضمن الفراغات البينية من السمات المميزة للسرطانات الشديدة الغزو. ويؤدي تنشيط بعض الأنزيمات الكامنة كتركك الحالة للبروتينات وأنزيمات الأكسدة الإرجاعية -من بين أنزيمات أخرى- إلى تغيير البنية الفراغية للركيزة خارج الخلوية، ويساعد ذلك على انفلات الخلايا الورمية وغزوها عن طريق تحرير ببتيدات ما قبل الهجرة التي ترتبط بنقاط الالتصاق المستترة. ويُعدُّ إشغال هذه المستقبلات المساعدة في الالتصاق الخلوي الورمي ببروتينات الركيزة خارج الخلوية ECM المعدلة عامل تنشيط لمسارات نقل الإشارة ضمن الخلوية، الذي بدوره يحرض على غزو الخلايا الورمية واجتياحها عبر اللحمية، وفي نهاية المطاف عبر الأوعية اللمفاوية والدموية.

يتحتم على الخلايا السرطانية عندما تصبح في الدوران مواجهة التوتر الفيزيائي الناجم عن فقدان الالتصاق من جهة، وعن اضطراب التدفق الدموي من جهة أخرى، قبل أن تتوقف في أوعية دموية شعرية بعيدة. وخلال هذا العبور، تستطيع الخلايا الورمية أن تشكل مع الصفيحات الدموية أقرصاً bolus تحميها من إجهادات التدفق، وتزيد من حساسيتها لتدرجات الكيموكين.

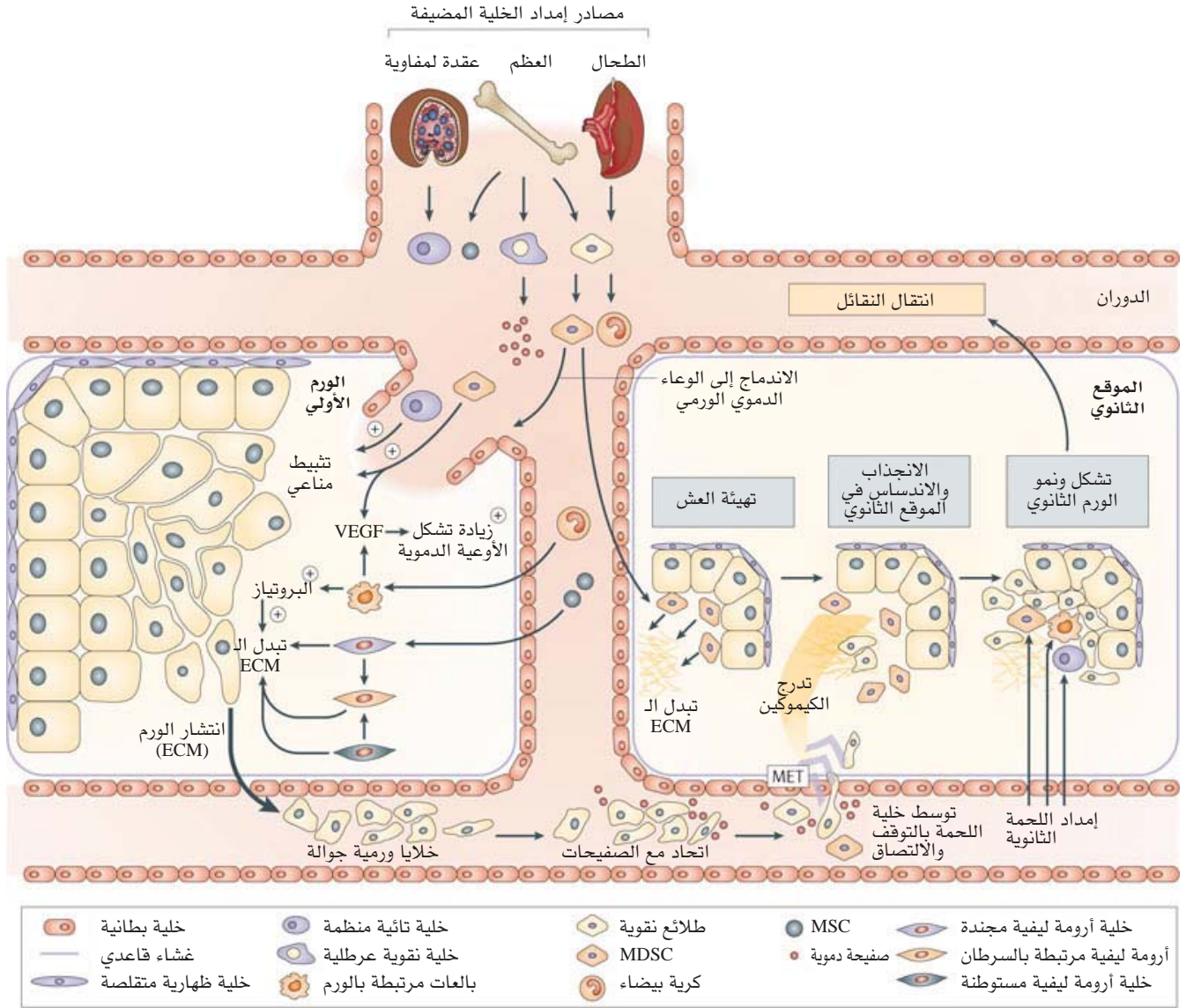
الأخير، وسمحت طرز حيوانية قبل سريرية جديدة بالكشف عن مسارات نقل الإشارة وتحديد منظمات الانتقالات، وسمحت التطورات بتقنيات التصوير في الحي بالتحديد الكمي للانتقال بدقة عالية. والمفيد أن هناك تراكم أدلة على أن انتشار المرض يكون مضبوطاً بمجموعة متداخلة ولكنها متميزة من الجينات الورمية المعروفة، الأمر الذي يشير إلى أن الاستراتيجيات الفعالة لمحاصرة المرض المنتقل تكون على الأغلب مختلفة عن تلك التي تستهدف المراحل الأولى من السرطنة.

وبشكل متزامن، ظهرت تقارير جديدة تشير إلى أن الجينات المعززة للانتقال تكون مرتبطة وظيفياً بتنشيط كل من اللحمية stroma المحلية (ضمن الورم) والستروما البعيدة (كالعظم مثلاً) معززة بذلك انتشار الورم. وهكذا فإن عوامل تحررها الخلايا الورمية يمكن أن تحرض على تغيرات في التعبير الوراثي في الستروما المحيطة أو أنها تستطيع جذب ارتشاح سلالات خلوية متحدرة من نقي العظم للمرور إلى منطقة الورم. وتكون الخلايا السترومية عند ذلك مجبرة على أن تؤمن الدعم للورم النامي. ويكون من الجوهرى بهذه الحالة استعمال الطرز ذات القرابة والسليمة بيولوجياً في تطبيق العلاجات المضادة للانتقالات.

تظهر الدراسة المرجعية هذه بيولوجيا عملية الانتقال، وتناقش كيف من الممكن أن تكون طرز حيوانية للانتقال قابلة للتطبيق تهدف لكشف الانتقال والتحقق منه، وتستعرض مساهمة الاستهداف العلاجي للبيئة المجهريّة للورم الموضعي والبعيد (المنتقل) في مكافحة المرض المنتقل. وبما أن سرطان الثدي المنتقل يمكن أن يبدأ قبل التشخيص الأولي للورم البدئي، فإن المحور الذي يجب أن تركز عليه العلاجات المستقبلية يكون استهداف الخلايا الورمية المتبعثرة DTCs أو النقايل المتشكلة.

عملية انتقال

يُعدُّ انتقال الورم عملية معقدة متعددة الخطوات مبنية على سلسلة من التفاعلات الديناميكية بين الخلايا الورمية والخلايا المضيفة، تسمح للخلايا الورمية أن تغادر نقطة الورم الأولي لتشكّل أذية أو آفة في نقطة بعيدة (الشكل 1). ومع أنه يمكن بسهولة تصور مراحل عملية الانتقال بطريقة متسلسلة خطية، فإن عملية الانتقال، إلى حدٍّ كبير، ليست خطية، ولا منفصلة (غير متأثرة بالعوامل الخارجية)، وتضم حلقات من التأثيرات الراجعة بين خلايا الورم والخلايا المضيفة في بيئة الورم الدقيقة.



الشكل 2: مساهمة الخلايا المضيفة في انتشار الانتقال.

يتطلب نجاح الانتقال تفاعل الخلايا المضيفة ومساعدتها. فالكثير من السلالات الخلوية المضيفة تبقى ضمن نقطة الورم أو تجذب إليها من أعضاء مختلفة أخرى كالعقد اللمفاوية، ونقي العظم، والطحال. تشكل الخلايا الظهارية المتقلصة طبقة متصلة حول المسلك الطبيعي وتلعب دوراً في كبح الورم بالمحافظة على قطبية نسيجية طبيعية. ومع ذلك يتضاءل تأثيرها في حالة الورم والسرطانات الغازية. يتم توظيف الخلايا الجذعية الميزانشيمية (MSCs) التي تتحرر من نقي العظم في الأورام وتتمايز إلى خلايا أورمة ليفية. وهذه الأورمة الليفية (وربما الأورمة الليفية المحلية) يتم تشيبتها لتتحول إلى أورمة ليفية مرتبطة بالسرطان. يتم تجنيد الخلايا الطليعية النقيوية في نقي العظم لتتطور إلى خلايا دموية أحادية النواة، يمكن أن تتمايز إلى بالعات كبرية مرتبطة بالورم وخلايا كابحة نقيوية أو متحدرة من النقي (MDSCs) وكلها تساهم في هجرة الخلايا الورمية وغزوها وكبح المناعة. يمكن أن تتضمن الخلايا النقيوية إلى أوعية دموية جديدة يوظفها الورم. وتساهم الأوعية الدموية واللمفاوية التي تنمو في دخول الورم بتأمين انفلات وهجرة الخلية الورمية. وكما وصف في الشكل 1، يمكن أن تتحول الخلايا الورمية الظهارية إلى ميزانشيمية عندما تتحرر من النقطة الأولية، ويتحول ميزانشيمي إلى ظهاري عندما تتوطن في النقطة الثانوية. ترتبط في الدوران الصفائح الدموية المتحررة من الخلايا الورمية العرطلية megakaryocytes بالخلايا الورمية مؤمنة لها حماية من الرقابة المناعية ووسيلة للتوقف والالتصاق في أوعية دموية شعرية في نسج بعيدة. تساهم العوامل المتحررة من الورم الأولي بالشروع في الانتقال حيث تشكل عش ما قبل الانتقال الذي تجذب له الخلايا الورمية. وعندما يتطور ورم منتقل فإنه يوظف سلالات خلوية مناظرة لتلك الموظفة في الورم الأولي، وفي كل المراحل، تحصل تبدلات وظيفية ديناميكية للركيزة الخارج خلوية ECM من قبل كل من الخلايا الورمية وخلايا اللحمية (بشكل أساسي الأورمة الليفية والبالعات الكبيرة). وهي أساسية لنجاح الانتقال وضرورية لتطور نقائل أخرى متحدرة من الأورام الثانوية المتشكلة. وهكذا يمكن أن تقود المعالجات الموجهة لمعاكسة هذه الآليات خلال هذه العملية لمعالجات أفضل لسرطان الثدي المنتقل. T_{reg} cell: Regulatory T cell، خلية تائية منظمة. VEGF: Vascular endothelial growth factor، عامل نمو البطانة الوعائية.

الانتقال (الشكل 2). تضم اللحمية أنماطاً متنوعة من الخلايا المضيفة تتوضع في البيئة المجهرية الورمية متضمنة خلايا بطانية وعائية ولمفاوية، وخلايا الأرومة الليفية، وخلايا عصبية، وخلايا كريات دموية بيضاء.

وصفت ارتشاحات اللحمية في الأورام مورفولوجياً ولوقت طويل، كتنسج ليفي (desmoplasia)، حيث تطوق خلايا اللحمية بإحكام بمعقد من البروتينات الليفية والجليكوبروتينات تكون الركيزة خارج الخلوي (ECM). وتكون الخلايا الورمية قادرة على تفعيل مكونات اللحمية الخلوية مؤدية لالتهاب مزمن كما ذكرنا سابقاً. ويحرض تحرير السايوتوكينات والأنزيمات الحالة للبروتينات من قبل خلايا اللحمية المنشطة على نمو الأورام ويساعد على انتقالها. وحالما تنتقل الخلايا الورمية فإنها غالباً ما تطور ظاهرة المقاومة للعلاج الكيميائي التقليدي، وهكذا فإنها تؤدي دوراً في ضعف التشخيص عند المرضى الذين يكون لديهم المرض منتشرًا.

وإذا أخذنا بعين الاعتبار طرائق العلاج الجديدة فإنه من الملائم أن نفكر باستهداف الخلايا المضيفة إضافة إلى الخلايا الورمية، فالنسج المضيفة أقل قدرة على تطوير ظاهرة المقاومة الدوائية لدرجة كبيرة بسبب استقرارها الجيني. وعندما يتحسن فهمنا لمساهمة اللحمية الخلوية بنمو الورم، فإن استهداف جينات اللحمية بالعلاج تصبح واضحة وضرورية، ولكن من المهم أن ندرك إمكانية اختلاف النقاط المستهدفة في اللحمية في الأورام الأولية وفي النقائل في أعضاء بعيدة.

تكون الأوعية الدموية والأوعية اللمفاوية

من المعروف جيداً الحاجة لتشكيل الأوعية الدموية لتعزيز نمو الورم، وبموازاة ذلك، تشكل الأوعية اللمفاوية التي تؤمن الطريق لتبعثر الخلايا الورمية وانتشارها. وقد خضع هذا الموضوع لبحث معمق واسع، وتم تطوير الكثير من المركبات التي تستهدف تشكل الأوعية الدموية، وأصبح أحد العلاجات على الأقل لاستهداف تشكل الأوعية الدموية العقار bevacizumab موضوعاً بالاستعمال السريري.

تساهم الخلايا المتحدرة من نقي العظم BMDCs بشكل مهم ومعنوي في نمو الورم الأولي وانتقاله بتنشيط تشكل الأوعية الدموية وآلية هذا التشكل. وفي الواقع فإن العوامل التي تستهدف نوعياً الخلايا المتحدرة من نقي العظم تستطيع أن تعيق التوعية الدموية في الورم وتثبط بالتالي نمو الورم وانتشاره. وتعدّ معارفنا

ومن خلال تآزر الإعاقة الفيزيائية وتوافقها ونقاط الالتصاق المتممة ووجود تدرج ممال كيميوكيني جاذب مناسب، فإن الخلايا الورمية التي شكلت قرصاً في الأوعية الشعرية لنقطة الانتقال الثانوية اعتباراً من هذه المرحلة يمكن أن تنمو كانتقال وعائي دموي (ورم منتقل يتشكل في الوعاء الدموي ضمن النسيج الثانوي)، أو أنها ربما تعيد تنشيط آليات أنزيمية حالة للبروتينات وآليات هجرة كي ترتشح من الوعاء الدموي إلى النسيج الثانوي.

أظهرت دراسات عديدة أن معظم الخلايا الورمية المتحررة تستطيع إنجاز كل المراحل السابقة وتهجع وتستقر في نقطة ثانوية، ولكن تقريباً كل هذه الخلايا تموت بعد توضعها بوقت قصير. ومع ذلك، فإن الفترة الكامنة الطويلة بين العلاج الابتدائي والشروع بمرض منتقل، والتي تُعدّ علامة مميزة في المقام الأول لسرطانات الثدي الموجبة مستقبل الإستروجين (ER)-positive تظهر أنه بإمكان الخلايا الورمية البقاء بحالة جوع لسنوات عديدة. وكشفت إحدى الدراسات أن ثلث مريضات سرطان الثدي اللواتي لم يظهرن علامات سريرية للمرض واللواتي تم فحصهن بعد فترة من 7 إلى 22 سنة بعد التشخيص، وجد لديهن خلايا ورمية جواله (circulating tumour cells (CTCs) بقيت بحالة مستقرة (1-2 خلية/12مل دم) على الرغم من بقائها أقل من ثلاث ساعات بالدوران. وتضمنت هذه الدراسة أن الخلايا الورمية الجواله أعيد تجهيزها، على الأغلب، عن طريق انقسام الخلايا الورمية المتبعثرة DTCs في بعض النسج كنقي العظم مثلاً وإطراحها في الدوران. والخلايا الورمية المتبعثرة هذه يمكن لها إما الشروع بالنمو الورمي السريع أو أنها تدخل في طور جوع قد يستمر لسنوات عديدة.

وتم بشكل مختلف افتراض وجود الخلايا الورمية الهاجعة بحالة خلوية فردية متوقفة في الطور G0 أو G1 من الدارة الخلوية، أو أنها تدخل الدارة الخلوية بشكل فعلي وتكون نسائلها بحجم مقيدة، نتيجة عدم تشكل الأوعية الدموية من جهة أو الضبط المناعي من جهة أخرى. وما زالت الآلية التي تكون الخلية المنتقلة الهاجعة قادرة من خلالها على التأقلم مع بيئة غريبة واستعادة الحالة الانقسامية غير مفهومة تماماً حتى الآن.

دور المضيف (النسيج) في تطور الانتقال

لا تعمل الخلايا الورمية كوحدات مستقلة بذاتها، وتحتاج في الواقع لتأثرات ديناميكية مع اللحمية الخلوية لكي تنمو وتحقق

وتم إيضاح فعالية خلايا الأرومة الليفية المعززة للورم في كل من سرطان البروستات والثدي. وفي هذه الدراسات كانت خلايا الأرومة الليفية المرتبطة بالسرطان (cancer-associated fibroblasts) أكثر ملائمة لتحريض تشكل ورم خلوي ظاهري من تلك المأخوذة من نسيج عادي. وتبين أن نقل الإشارة عبر محور الارتباط المتشكل بين الربيطة 12 من محضض الكيموكين CXC (CXCL12) المعروفة أيضاً بـ SDF1 والمستقبل 4 لمحضض الكيموكين CXC (CXCR4) يقود لتعزيز النمو الورمي الثديي بواسطة خلايا الأرومة الليفية المرتبطة بالسرطان. ويُعدُّ كلٌّ من عامل النمو المعدل أو المحور β (TGF β) وعامل النمو المتحدر من الصفائح الدموية (PDGF) أهم عاملين نمو منشطين لخلايا الأرومة الليفية التي تطرحها الخلايا الورمية. واستجابة لذلك تساهم العوامل التي تطرحها خلايا الأرومة الليفية المنشطة في التنظيم شبه الهرموني لنمو وتحول الخلايا الظهارية. وتتضمن هذه العوامل توليفة من عامل نمو الخلايا الكبدية (HGF)، وعامل النمو الشبيه بالأنسولين (IGFs)، وعامل نمو الظهارة (EGF)، وعوامل النمو الورمي (TGFs)، وعوامل نمو خلايا الأرومة الليفية (FGFs)، والانتروكين 6 (IL-6) (CXCL12)، والأنزيمات الحالة لبروتينات الركيزة المرتبط بتنشيطها بالعناصر المعدنية (MMPs).

وهناك دليل واضح لدور خلايا الأرومة الليفية المرتبطة بالسرطان (CAFs) بالانتقالات الورمية أيضاً، حيث يقود حذف وغياب البروتين النوعي لخلايا الأرومة الليفية-1 (FSP1) المعروف أيضاً بـ S100A4 والذي يتم التعبير عنه بنمط نوعي خاص من خلايا الأرومة الليفية في نسج اللحمية بالفئران التي تظهر ميلاً ونزعة لأورام الثدي، إلى تناقص في نمو الورم وتطوره إحقاق الانتقال. وتجارب معمقة، أمكن تحديد بعض هذه العوامل على أنها أهداف وأداة لعلاج المرض المنقول. ويجري حالياً تطوير المركبات التي تثبط فعالية العديد من العوامل المذكورة آنفاً.

وقبل أي طريقة علاج منطقية يمكن أن يوصى بها، هناك من ناحية ثانية الكثير من المشاكل غير المحلولة فيما يتعلق بالتحديد الجزيئي لخلايا الأرومة الليفية المرتبطة بالسرطان (CAFs) وتتضمن التحديد الدقيق لواسمات متفردة استثنائية قادرة على كشفها، بالإضافة إلى تحديد فيما إذا كان مصدرها خلايا الأرومة الليفية المتوطنة في الثدي، أم أنه يتم تجنيدها من نقي العظم كخلايا طليعية تنتمي إلى خلايا أرومة ليفية نشطة في منطقة الورم. وهناك بعض الأدلة على هذه الآلية الأخيرة، حيث وجدت الخلايا المتحدرة من نقي العظم المزدرعة (المنقولة) والتي

عن إشراك ومساهمة الأوعية اللمفاوية في نمو الورم أقل تطوراً، ولكنها تقدمت مؤخراً مع تطوير الواسمات الورمية التي تتضمن واسم مستقبل ظهارة الوعاء اللمفاوي الـ hyaluronan، وواسم البروتينات السكرية شبيهة الـ mucin (غليكوبروتين) التي تعبر الغشاء الخلوي وتعرف بالبودوبلانين Podoplanin. وبما أن الأوعية اللمفاوية تشكل الطريق المفضل للانتشار الأولي لخلايا سرطان الثدي، فإنها يجب أن تؤخذ بالحسبان بوصفها هدفاً للعلاج الذي يتناول خلايا اللحمية. فالخلايا الورمية تستطيع أن تحرض وتعزز تشكل الأوعية اللمفاوية عن طريق تفاعل عامل نمو الخلايا البطانية D, C (VEGFD, VEGFC) مع أنزيم التيروزين كيناز المرتبط بالـ FMS-related, FMS والمعروف أيضاً بـ (VEGFR3)، والذي يتم التعبير عنه في الخلايا البطانية للأوعية اللمفاوية. وقد تم إظهار أهمية مسار نقل الإشارة نظير الصماوي Paracrine بالتوسط في المراحل البدائية للانتقالات في طرز تجريبية مما يوضح أهمية المعالجات التي تثبط نقل الإشارة المرتبط بالـ VEGFR3.

خلايا الأرومة الليفية Fibroblasts

تشكل خلايا الأرومة الليفية النمط الخلوي الأهم المتوقعة في الركيزة خارج الخلية ECM وهي مصدر لعدد من الأنزيمات الحالة للبروتينات التي تستطيع إعادة هيكلة هذه الركيزة. ولخلايا الأرومة الليفية، كما هو معروف، دور مهم وواضح في التئام الجروح حيث يتم تنشيطها لتساعد في عملية الترميم بالتقلص وإغلاق منطقة الجرح. وبذلك فإنها تسخر وتوظف كميات كبيرة من الركيزة خارج الخلية التي تشكل ندبة فوق الجرح.

تضبط خلايا الأرومة الليفية التوازن الظاهري في النسيج السليم وذلك بإفراز عوامل نمو مختلفة تتوسط التداخلات الجزيئية بين هاتين السلالتين الخلويتين. ومع ذلك فإنها تسلك سلوك الجرح المزمن في تنشيط خلايا الأرومة الليفية عندما تتطور الأذية. وأظهرت دراسات عديدة أن خلايا الأرومة الليفية المنشطة والخلايا طليعة النسيج الضام المولد للأوعية الدموية واللمفاوية (الميزانشيمية) يمكنها أن تعزز نمو الورم والانتقال. وفي الواقع، فإن البصمة المميزة المستمدة من جينات الاستجابة المصلية في خلايا الأرومة الليفية يمكن أن تنبئ عن المآل عند مريضات سرطان الثدي. وعندها فإن خلايا الأرومة الليفية تكون هدفاً جيداً بالعلاج، ولكن معلوماتنا القليلة عن الجينات النوعية التي يعبر عنها في خلايا الأرومة الليفية والعوامل التي تتوسط تداخلها مع ظهارة الخلايا الورمية تقيد وتعرقل تطوير طرائق علاجية لاستهدافها.

البروتينات A8 رابطة الكالسيوم S100 (S100 A8) والبروتينات A9، وأهداف العامل النووي β (NF- β).

تنشط الخلايا الكابحة الورمية النقية (MDSCs) الاستجابات المناعية التكيفية عن طريق كظم نشاط الخلايا التائية $CD8^+$ و $CD4^+$ وكبتها وزيادة مخزون الخلايا التائية المنظمة. وقد لوحظ ازدياد مستويات الخلايا الكابحة الورمية المتحدرة من النقي عند مريضات سرطان الثدي، وفي بعض نماذج سرطان الثدي الفأري أيضاً، مثل الطراز الخلوي 4T1 كنموذج يمكن ازدياده.

تكون الخلايا الكابحة الورمية المتحدرة من النقي المعزولة من أورام أولية ومن طحال الفئران الحاملة للورم 4T1 قادرة على زيادة الانتقالات الرئوية عندما تحقق بمصاحبة الخلايا 4T1 في فئران سليمة. وأكثر من ذلك، فإن المعالجة بأضداد الغلوتاتيون ريدوكتاز (GR1 المعروفة بـ LY6G) يحيد ويوقف انتشار الخلايا الكابحة الورمية النقية MDSC، ويقي من الانتقالات اللاحقة في طرز قبل سريرية من سرطان الثدي. وإجمالاً فهذه الدراسات تقدم دليلاً منطقياً قوياً لتطوير المعالجات الموقفة للانتقالات التي تستهدف الاستجابة المناعية للسرطان. وتُعدّ البالعات الكبيرة المرتبطة بالورم (TAMs) Tumour-associated macrophages مثالاً آخر عن الخلايا المناعية المعززة للنمو الورمي، ويكون وجود هذه الخلايا المتحدرة من الكريات البيض الوحيدة النواة الجواله في الأورام مرتبطاً عموماً بالتشخيص الضعيف لسرطان الثدي.

وقد تم إيضاح دور العامل CSF1، وبروتين الكريات البيض الجاذب كيميائياً 1 (MCP1 المعروف أيضاً بـ CCL2)، والربيطه 5 لباعث الكيموكين (CCL5)، والإنترلوكين-8 (المعروف أيضاً بـ CXCL8)، والـ CXCL12، حيث بإمكانها أن تؤدي دور جاذب كيميائي يحرض الكريات البيض الأحادية النواة على دخول الأورام، فتتوضع في أماكن قليلة الأكسجة وتحرض على تشكل الأوعية الدموية وانتشار الورم.

وتفرز البالعات الكبيرة TAMs الأنزيمات الحالة للبروتينات (مثل MMPs) ومنشط البلاسمينوجين من نمط اليوروكيناز (uPA)، وهذه الأنزيمات قادرة على تفكيك الأغشية القاعدية وتحريض غزو الخلايا الورمية للنسج المجاورة. كما أن أجزاء حالة للبروتينات يمكن أن تتحرر من مكونات الركيزة خارج الخلوية ويكون لها أثر محرض على هجرة الخلايا الورمية.

يقدم الفهم المعقد للعمليات المنظمة للمناعة مقارنة جديدة لمعالجة الأمراض بأطوارها المتقدمة. وتركز الاهتمام السريري لأبعد من ذلك، على استهداف نقل الإشارة CSF1 من خلال مستقبلات الـ CSF1. ففي الورم الثديي عند الفأر المحور جينياً

لها شكلياً مظهر خلايا الأرومة الليفية في الأورام الأولية، وتم الكشف عن أن طلائع خلايا النسيج الضام المكونة للأوعية الدموية والمفاوية المعزولة من نقي العظم (الميزانشيمية) يمكن أن تزيد انتقالات بعض الأورام مثل MDA-MB-231.

الظهارة العضلية Myoepithelium

تكون خلايا اللمعة الظهارية في الوعاء الدموي السليم محاطة عادةً بطبقة واحدة من الخلايا الظهارية المنقلصة وتشكل حاجزاً يعيق الانتشار المتزايد للخلايا الظهارية. وتبدي الخلايا الظهارية المنقلصة بعض الخصائص المضادة للتشكل الورمي، ويعود ذلك جزئياً للتعبير عن الجينات الكابحة الورمية فيها كالماسبين maspin (المعروفة أيضاً بـ SERPINB5) والكافيولين 1 (CAV1) ومثبطات البروتيناز المعدنية (TIMP1) النسيجية. ويترافق سرطان الثدي الغازي بفقدان أو غياب خلايا الظهارية المنقلصة دائماً.

خلايا الجملة المناعية

كان هناك في البداية افتراض أن الخلايا المناعية، بما في ذلك الخلايا الالتهابية كالبالعات الكبيرة والكريات البيضاء الوحيدة النواة، يمكن أن تكون عوامل نشيطة مضادة لنمو الورم بشكل فعال. مع ذلك، وعلى الرغم من كون الخلايا التائية $CD4^+$ و $CD8^+$ والخلايا القاتلة الطبيعية تملك نشاطاً وفعالية مضادة لنمو الورم، فإن هناك خلايا مناعية أخرى تظهر فعالية محفزة لنمو الأورام. وفي الواقع يكون السبب في تشكل أنماط عدة من السرطانات، كسرطان المعدة والعنق، بشكل كبير، هو الالتهابات والحمج المزمن في النسيج المصاب. تتجذب الكريات الوحيدة النواة، والعدلات، والخلايا التائية المنظمة (Treg cells) والخلايا الكابحة المتحدرة من النقي أو النقية (MDSCs)، إلى منطقة الأورام، حيث تفرز سايوتوكينات متنوعة تنشط نمو الورم وتكبح القدرة المضادة لنمو الأورام التي تملكها أنماط أخرى من الخلايا المناعية كالمفاويات التائية ذات السمية الخلوية. وفي الحقيقة، هناك أنماط متنوعة من الكريات البيضاء يكون وجودها ضرورياً في كل مراحل انتشار الورم، بدءاً من غزو الخلايا وبقائها في الدوران إلى التوضع وإنشاء مستعمرة ورمية في نقطة جديدة.

ومع أن الخلايا الكابحة الورمية النقية أو المتحدرة من نقي العظم (MDSCs) متغايرة شكلياً، فهي معروفة في الفئران بالخلايا $LY6G^+CD11b^+$ ، وفي سرطان الثدي البشري بالخلايا $Lin^+HLA-DR^+CD33^+CD11b^+$ ، ووجودها ضروري للسرطنة، وتشكل الأورام من خلال طرح سايوتوكينات متنوعة تتضمن عوامل منشطة للمستعمرة colony-stimulating factors (CSFs) وأيضاً

الجوانب الكيميائية وجزيئات الالتصاق الخلوي مما يعزز الانتقال الاصطفائي للمكان.

علاجات سرطان الثدي المنتقل

تركز الاستراتيجيات الحالية لمعالجة سرطان الثدي المنتقل على الأطوار المختلفة لنمو الورم وانتشاره. وبالإضافة إلى استئصال الورم، فقد أثبتت المعالجات المصنفة بذات الطيف الواسع أو العلاجات المستهدفة فعالية عند بعض المرضى. وصممت المعالجات الواسعة الطيف كالعلاج الكيميائي لتجنب عودة نمو الورم، وذلك بقتل الخلايا ذات النشاط الانقسامي، وهي بذلك الخيار الوحيد للمعالجة الشاملة المتوفرة حتى الآن لتحت النمط الثلاثي السلبي من الأورام (---) والتي لا تعتبر المعالجات المستهدفة الحالية خياراً يوصى به لمعالجتها. وفي تحليل واسع ما بعد المعالجة، فقد نجم عن المعالجات الكيميائية المتكررة -مقارنة مع معالجة بدواء واحد أو بدون معالجة كيميائية- زيادة معنوية في معدل بقيا الخمسة عشر عاماً عند نسبة من مريضات سرطان الثدي المبكر. وعلى الرغم من ذلك، فإن الانتقالات مازالت ممكنة الحدوث عند نسبة لا بأس بها من هؤلاء المريضات. وهذا يدل على أنه وعلى الرغم من أن هذه الأدوية تطيل بقيا مريضات سرطان الثدي ولكنها لا تقي تماماً من تطور ورم ثانوي. وهذا النجاح المحدود للمعالجات الكابحة للانتشار في الوقاية من الانتقالات يمكن تفسيره بإمكانية بقاء خلايا ورمية منتقلة بحالة هاجعة في الموقع الثاني الذي انتقلت إليه.

ويظهر الشكل 1 الفرص الكامنة للمعالجة المستهدفة للمرض المنتشر، حيث تكون الأهداف التي تعزز الغزو والغزو البيئي موجودة في الموقع الأولي للورم في حين يوجد الكثير من الأهداف الأخرى -والكثير منها لحمية- في موقع الورم الثانوي.

وتكون المعالجات الوحيدة النوعية للخلايا السرطانية والمستخدمة سريريّاً مستهدفة لمستقبلات الإستروجين ER ومستقبل عامل النمو البشري 2 (epidermal 2 (ERBB2 المعروف أيضاً بـ HER2 أو neu) أو الأروماتاز aromatase. وقد تم تطوير العديد من المعالجات التي تستهدف سلالات خلوية في اللحمية. فبعضها مثل bevacizumab (الذي يرتبط مع VEGF) و Denosumab (الذي يرتبط ببربيطة منشط المستقبل (NF-kB)، هما حالياً موضوعان بالاستعمال السريري في حين ما يزال البعض الآخر في طور ما قبل السريري أو في بداية التجارب السريرية. ومع أن الدواء bevacizumab مازال مستعملاً في أوروبا، فقد سحبت الموافقة على استعماله لمعالجة

بحيث يظهر عوز ونقص في الـ CSF1 (MMTV-PyMT)، يكون عدد البالعات الكبيرة المرتبطة بالورم (TAMs) في الورم الأولي منخفضاً عندما يتم انتقال الورم للرئتين. وحالياً تطور الكثير من الشركات الدوائية سواء رباط جزيئية صغيرة أم أضداد تهدف لتحديد مستقبل الـ CSF1.

وأبعد من الورم الأولي، هناك دلائل على أن للصفائح الدموية دوراً قبل الانتقال بارتباطها بالخلايا الورمية الجواله مكونة أقراصاً تتوقف في الشعيرات الدموية. وهذه العملية تنشط الصفائح الدموية محرضة إياها على إفراز عوامل متنوعة (متضمنة الترومبوكسان، وبروتياز السيرين، PDGF، TGF α ، TGF β ، MMPs والـ FGF القاعدي)، هذه العوامل تساعد في تحريض رد الفعل الالتهابي من قبل المضيف. والمثال الواضح على ذلك توظيف العدلات وهجرتها إلى نقطة الجرح حيث تسرع من عملية التئام الجرح عن طريق إفراز الكيموكينات والسايتوكينات (مثل TGF β ، TGF α ، TNF، وعامل النخر الورمي PDGF، FGF و IGF1 الأساسيين، والستاتين الورمي oncostatin M)، التي يكون وجودها ضرورياً لجذب الكريات البيض اللاحق وتشرع بذلك باستجابات قبل غزوية أخرى. ويكون تثبيط نقل الإشارة باستهداف مستقبلات هذه السايتوكينات على الأغلب فعالاً بمواجهة المرض المنتشر.

عش ما قبل الانتقال

هناك دلائل متزايدة لدور الخلايا المتحدرة من نقي العظم BMDCs في تحريض الانتقال وذلك عن طريق تهيئة عش ما قبل الانتقال وتكوينه. عززت دراسات حديثة عدة مفهوم أن سلالات خلوية مضيئة، وكردة فعل للعوامل المفترزة من خلايا الورم الأولي، يمكن أن تتوضع في النقاط المحتملة للانتقالات وتنشئ بيئة مجهرية حاضنة للخلايا الورمية المتبعثرة DTCs.

وتُنشئ العوامل التي تفرزها الخلايا الورمية التي تتضمن VEGFA وعامل النمو المشيمي وعامل النخر الورمي TGF β و TNF وأكسيداز الليسيل lysil oxidase، التعبير عن MMP9، S100 A9، و S100 A8 والفيبرونكتين في نسج بعيدة عن الورم كالرئة، مما يقود إلى جذب الخلايا الطبيعية الدموية والخلايا النقية CD11b⁺ التي تنشأ من نقي العظم.

ويمكن أن تُنشئ الخلايا الورمية الثديية أيضاً التعبير عن الـ CCL17 و CCL21 في الرئتين قبل انجذاب الخلايا المناعية والخلايا الورمية من خلال عامل الجذب الكيمائي chemotaxis CCR4. ويقود تراكم هذه الخلايا المتحدرة عن نقي العظم لإفراز متزايد من

فمن الواضح أن تحليل طابع الورم الأولي ليس كافياً للتنبؤ وإظهار فوائد العلاجات النوعية.

تستطيع مجموعة خلايا سرطانية أن تنشأ خلال عملية الانتقال بسبب كونها مختلفة من ناحية النمط الجيني والشكلي عن تلك الخلايا في الورم الأولي. فعلى سبيل المثال، تبدي الخلايا الورمية المتبعثرة في نقي العظم تعبيراً عن شذوذات جينية أقل مقارنة مع خلايا سرطان الثدي الذي انحدرت منه. ولذلك من الضروري أن نضمن أن أي هدف جزيئي للمعالجة التي تم اعتمادها يرتكز على سمات وخصائص الورم الأولي التي مازالت موجودة في الانتقالات الواضحة، أو في الخلايا الورمية المتبعثرة DTCs، وهي أساسية ووجودها ضروري في النمو الورمي الانتقالي بعد مرحلة الهجوم.

العلاج الكيميائي: هل تتفوق المنافع على المخاطر؟

هناك قلق في المجتمع الطبي حول فوائد المعالجة الكيميائية حقيقة أن نسبة مهمّة من المرضى الذين يتلقون العلاج المساعد مازالوا سيظهرون مرضاً منتقلاً بعد سنوات عدة. ومن اللافت للاهتمام وبشكل موانٍ حقيقة أن معظم مريضات سرطان الثدي لن يظهرن أمراضاً منتقلة ولا يحتجن لأي تدخلات علاجية لاحقة. ولمواجهة هذه القضية الخلفية فإن بصمات جينية مختلفة في الورم الأولي يمكن أن تساعد في التفريق بين مريضات سرطان الثدي اللواتي يظهرن إيجابية مستقبل الإستروجين ER، والتميز بين مرضى بتشخيص وإنذارات جيدة يمكن أن يستغنوا عن

سرطان الثدي في الولايات المتحدة الأمريكية مؤخراً من قبل إدارة الأغذية والأدوية الأمريكية US.FDA.

أظهر تثبيط أنزيم البولي ميراز ADP ريبوز (PARP) فعالية عند مجموعة صغيرة من مريضات سرطان الثدي اللواتي لديهن طفرات من النمط 1 حساسية البروتين BRCA1 أو BRCA2، حيث غالباً ما تظهر الأورام الشكل الثلاثي السلبية (---). ومع ذلك فإن فعالية مثبطات الـ PARP غير واضحة عند مرضى السرطان الثلاثي السلبية والذين لديهم طفرات الـ BRCA. وتبقى في طليعة الأبحاث الجارية تلك التي تشترك مثبطات PARP مع عقاقير ذات سمية خلوية.

الدروس المستفادة من العلاجات الموجهة (المستهدفة)

أصبحت الكثير من معالجات السرطان المستهدفة الواعدة بشكل كبير موضوعاً في الاختبارات السريرية. وعلى الرغم من إيضاح فعالية عقاقير كثيرة في السرطان البدائي، فإن فائدة هذه العقاقير محدودة في السرطان المنتقل. وعليه يكون من الضروري تحديد المرضى الذين سيستفيدون من المعالجات المستهدفة على المدى البعيد، وذلك بالتأكد من أن الخلايا السرطانية التي انتشرت خارج النطاق المحصور في نقطة الورم البدائي لديهم مازالت قابلة للمعالجة.

ومن المهم والضروري، لإيجاد أهداف جزيئية جديدة بغرض تطبيق المعالجات شائعة الاستعمال لتجنب نمو الورم المنتقل في سرطان الثدي، أن نفهم جيداً بيولوجيا الانتقالات الورمية وأن نتحقق كم تختلف هذه العملية عن تشكل الورم بالطور المبكر.

الشكل 3: الطرز قبل السريرية للانتقالات المستعملة لتحديد الجينات المنظمة للانتقال واختبار علاجات جديدة وتجريبها.

تستعمل طرز انتقالات متنوعة لكل منها مزايا وسلبيات، ويعتمد اختيار الطراز المستعمل على الأسئلة البحثية المطروحة.

تقوم الطرز المحورة جينياً بالعملية كاملة بدءاً من تشكل الورم الأولي إلى النمو الورمي والانتقال العفوي. وبالتالي فإنها تشكل أكثر النماذج فهماً ولكنها -اعتماداً على خصوصية النموذج- تظهر بعض المساوئ بما في ذلك الفترة اللاطية الطويلة، تعدد الأورام الأولية، والمساهمة المحدودة بالانتقال. تتضمن الطرز السوية حقن الخلايا الورمية إلى نقطة الأصل -في هذه الحالة إلى الغدة الثديية لمتابعة عملية الانتقال العفوي- وتُستعمل كلٌّ من الأورام الأولية الخلقية والمزدرعة. وفي الأورام المزدرعة تتطلب استعمال فئران مكبوتة المناعة. وهذا يمنح إمكانية توليد انتقالات عفوية غزيرة وخصوصاً عند بعض النماذج الخلقية وإمكانية تحوير الخلايا الورمية قبل حقنها. ومع ذلك لا يمكن تحديد آليات تشكل الورم الأولي.

يمكن استعمال تجارب الانتقال التجريبي للسلاسل الخلوية الورمية التي لا تنتقل بسهولة في نسج الفأر أو الجرذ المضيفة، وتتضمن حقن الخلايا الورمية في الدوران مباشرة ويحدد مركز الحقن شكل تشكل المستعمرة الخلوية اللاحقة. والخلايا المحقونة في الجملة الشريانية عن طريق البطين الأيسر للقلب لتستوطن في مناطق مختلفة مثل العظم. أما الخلايا المحقونة بالطحال أو الوريد الباطني فتتوطن في الكبد. من مساوئ هذه التجارب ضآلة حجم الورم الأولي وعدم القدرة على متابعة العيش ما قبل الانتقالي.

يمكن دراسة نمو الخلايا الورمية في أعضاء محددة بحقن الخلايا الورمية مباشرة في العضو. وعملياً لا توجد اختبارات انتقال ولكنها مفيدة للتجريب والمعالجة بطريقة خاصة.

عفوي

تجريبي

a- فأر محور جينياً



تشكل الورم ونموه



تبعثر عفوي



b- فأر سوي

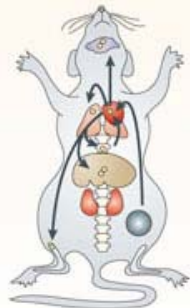
حقن مباشر للخلايا في الغدة الثديية



نمو الورم



تبعثر عفوي



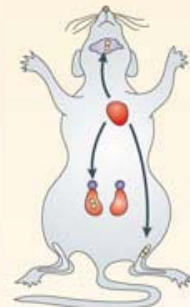
c- التوتطين

حقن مباشر للخلايا في الدوران

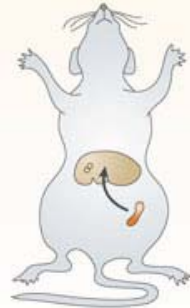


الحقن بالقلب

الحقن بالوريد الذليلي

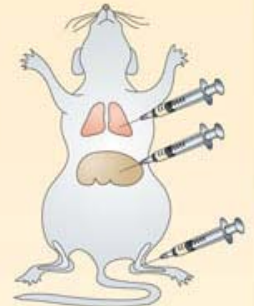


الحقن بالوريد البابي الكبدي أو بالطحال

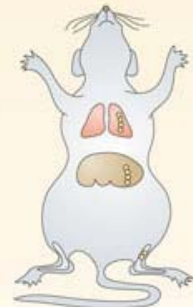


d- الاستجابة

حقن مباشر للخلايا في الأعضاء المحددة



نمو الورم في العضو



الدماغ



المزايا

- تشكل الورم من الخلايا الظهارية الثديية.
- قابلية الانتقال مرتبطة بالموثة الورمية.
- السلبية
- فترة كمون متنوعة بالورم أو الانتقال.
- تأثيرات متعلقة بالإجهاد.
- توزع انتقالي عفوي محدود (لا يشمل الدماغ ولا العظم).

المزايا

- انتقال عفوي لنقاط عديدة متضمنة العظم والدماغ حسب السلالة الخلوية.
- سريع التطبيق.
- تحضير الخلايا ممكن في الزجاج.
- السلبية
- لا يكشف تشكل الورم.
- قدرة انتقالية محدودة في معظم السلالات الخلوية.

المزايا

- نشر انتقالي جيد في الموقع الثانوي.
- إمكانية دراسة الانتقالات في سلالات خلوية لا تشكل نقائل عفويا.
- السلبية
- دخول الأقرص الخلوية المباشر للدوران.
- عدم وجود تقدير مسبق للتنشيط قبل تولد المستعمرة.
- عدم وجود أورام سرطانية أولية متزامنة.

المزايا

- مفيدة لدراسة النمو الورمي في العضو الثانوي.
- السلبية
- لا تكرر الانتقال.
- الالتهاب والجرح بسبب حقن الخلايا يشوش على دراسة نمو الورم.

الانتقالات للمريض نفسه. وإضافة إلى ذلك ومنذ أن ظهرت إمكانية مراقبة الخلايا الورمية الجواله والخلايا الورمية المتبعثرة وتنميطها فهناك تقارير عديدة عن التنوع والتباين بين تعبير الهدف الجزيئي في الورم الأولي وفي الخلايا الورمية المتبعثرة.

والمثال الرئيس هو مقايضة تعبير HER2 للتنبؤ عن حساسية المريض للدواء trastuzumab، فقد أوضحت أدلة حديثة أن حالة HER2 الوظيفية يمكن أن تختلف خلال تطور الانتقال الورمي، سواء عن طريق انتقاء الأضداد أم بتبدلات جينية لاحقة للتبعثر من الورم الأولي. والملاحظة الأكثر تواتراً هي أنه عند عدد مهم من المرضى بأورام سالبة HER2، يكون التعبير عن HER2 مضخماً في الخلايا الورمية الجواله وفي الانتقالات الواضحة وذلك بدرجة أكثر من 50% من الاختلافات.

وتُظهر دراسات أخرى أن تعبير HER2 على الخلايا الورمية المتبعثرة يمكن أن يكشف عند 60% من مريضات سرطان الثدي بغض النظر عن تعبيره في الورم الأولي. ويتراقف التعبير عن HER2 في الخلايا الورمية المتبعثرة بتناقض حياة المريضة، وبسبب ارتباط وجود الخلايا الورمية المتبعثرة بشكل وثيق مع الانتشار النقيلي فإن مقايضة التعبير عن HER2 في الخلايا الورمية المتبعثرة (أو الخلايا الورمية الجواله في جملة انتقالية) يمكن من اتخاذ قرار أكثر حكمة. وزيادة على ذلك، فإن مقايضة تعبير HER2 في الخلايا الورمية المتبعثرة يمكن أن يوضح أيضاً أهمية مراقبة الاستجابة لمثبطات HER2 مثل التراستوزوماب trastuzumab. وهناك تقارير عن تعبير مستقبلات الإستروجين ER في الخلايا الورمية الجواله عند مرضى تكون أورامهم الأولية وانتقالاتها المرضية سالبة مستقبلات الإستروجين ER. ويمكن لهؤلاء المرضى بناءً على ذلك الاستفادة من معالجة هرمونية. وبشكل معاكس، فإن مقايضة تعبير ER في مجموعة كبيرة من المرضى كشفت أن أقل من 25% من المرضى الذين تكون أورامهم الأولية موجبة مستقبلات الإستروجين ER يظهرون تعبيراً عن البروتين في الخلايا الورمية الجواله، أو الخلايا الورمية المتبعثرة المعزولة ولا يمكنهم بالتالي الاستفادة من معالجة هرمونية.

ومن الضروري المهم من أجل إمكانية قياس مثل هذه المعلمات (الواسمات) في الخلايا الورمية الجواله للقيام بمعالجة مأمونة، أن يكون هناك اختبار دقيق وقابل للتكرار متاح للاستعمال. وتعزى بعض الاختلافات بين الخلايا الورمية المتبعثرة والأورام البدائية لاختبارات المقايضة المستعملة (كقياس التضخيم الجيني وتعبير النسخ في الخلايا الورمية الجواله مقارنة مع طرق المقايضة المناعية النسيجية المقررة للأورام البدائية). ولذا ربما يكون من

العلاج الكيميائي المرافق. وتتضمن هذه البصمات الصيغة الجينومية الثديية بصفائف المصفوفات microarray platform-de (rived mammaprint)، وبصمة النمط الورمي DX التي تنبئ عن تشخيص مريضات عولجن بالتاموكسيفين tamoxifen. والتقييم المستقبلي لهذه البصمات عند مريضات سرطان الثدي جار على قدم وساق لتحديد مدى استفادتهن. وكما في حال التعبير عن الـ uPA ومثبطه فإن مثبط عامل تفعيل البلازمينوجين (PAI) يمكن أن ينبئ عن المريضات اللواتي سيستفدن من المعالجات الكيميائية المتكررة المرافقة. ومع أن هذه البصمات تعدّ واعدة فإنها لا تحدد نسبة الـ 5%-10% من المريضات اللواتي يشكلن مجموعة الخطر الضعيف، واللواتي سيتابعن لتطوير مرض منتقل، ولا يستطعن مواجهة التباين الموجود في الأورام الأولية. إضافة إلى ذلك فإن هذه البصمات لا تحدد مريضات الخطورة العالية اللواتي سيحدث النكس لديهن بالرغم من خضوعهن للعلاج الكيميائي. ولهذه الأسباب هناك حاجة لبعض الواسمات الجزيئية مثل HER2 للتنبؤ عن حساسية العلاجات الكيميائية النوعية.

هناك حالياً معلومات كثيرة توضح أن تحديد الخلايا الورمية الجواله في الدم المحيطي عند مريضات سرطان الثدي المنتقل يكون مترافقاً بشكل مهم ومعنوي مع نتيجة العلاج، كبقاء الخلايا الورمية الجواله خلال المعالجة. ففي الوضع المنتقل، تكون الخلايا الورمية الجواله في الدم معزولة على ما يبدو عن الانتقالات الجهرية أو المجهرية، وتكون مؤشراً لدرجة الانتقال. وهي أيضاً مؤشر بيولوجي لاستجابة الورم المنتقل للعلاج. وتعكس الخلايا الورمية الجواله بشكل أوضح السمات الانتقالية للأذيات الثانوية وتؤمن على ما يبدو، طريقة محسنة لمتابعة مريضات السرطان المنتقل لتحديد فيما إذا كانت هؤلاء المريضات سيخضعن للعلاجات الراضة. وقد ربطت دراسات واعدة متنوعة بقاء الخلايا الورمية الجواله خلال العلاج المرافق بخطر النكس عند مريضات سرطان الثدي. واستناداً إلى هذه المعطيات، فإن الطور III من الدراسات السريرية مستعمل على نطاق واسع لتحديد فيما إذا كانت قرارات المعالجة يمكن أن تُبنى بناءً على بقاء الخلايا الورمية الجواله عند مرضى محددين.

التعبير المتباين للأهداف الجزيئية في الأورام الأولية والنقائل

إن الاختلافات باستجابة الورم الأولي وخطر النكس (عودة الورم) غير محددة بطرائق العلاج الواسع الطيف. ويكون التنبؤ عن المرضى الذين سيستفيدون من علاجات مستهدفة (موجهة) مبنياً على تعبير المورثة المستهدفة في الورم الأولي. ومع ذلك أشارت دراسات حديثة أن ذلك لا ينسجم دائماً مع التعبير الجيني عند

تصل إلى سنوات عديدة.

توجد آليات عديدة لمقاومة تأثير الأدوية المثبطة لتشكيل الأوعية الدموية بما يتضمن استعمال مسارات التوعية الدموية البديلة وتوظيف الطلائع البطانية في نقي العظم والاعتماد على نساءل خلوية مقاومة لظروف نقص الأكسجين. وأظهرت الدراسات على الفئران بوصفها طرازاً حيوياً أن مقاومة الورم للمعالجات المضادة VEGF يمكن أن يسببها ارتشاح الخلايا النقية (وربما MDSCs) التي تعبر عن عوامل تظهر قبل التشكل الوعائي. والخلايا النقية CD11b⁺GR1⁺ التي يتم توظيفها من نقي العظم قادرة على تشكيل أوعية دموية جديدة من خلال عملية التشكل الوعائي الدموي. ويكون لمثل هذه الآليات دور مهم في نمو الورم الانتقالي. وتوجد النقائل المجهريّة في ظروف نقص الأكسجة، وذكر تراكم متزايد من الخلايا النقية CD11b⁺GR1⁺ في أورام ثديية نقيلية مقارنة مع أورام ثديية غير نقيلية (غير منتقلة). وهذه المعطيات مجتمعة تلخص الحاجة إلى تقييم دقيق للانتقال لكونه جزءاً من تقييم المعالجة الجديدة، وخصوصاً عندما نأخذ بالحسبان المعالجات التي يتشارك فيها استهداف مسارات نقل إشارة تشكل الأوعية الدموية المختلفة، أو المعالجة المضادة لتشكيل الأوعية الدموية مع المعالجات المعاكسة للانتقالات.

الاهتمام بأهداف انتقالية جديدة

بسبب السهولة النسبية في تنميط التعبير والمراقبة في الأورام الأولية، فإن المعالجات المستهدفة على مستوى جزيئي تكون عادة أكثر فعالية على الأورام الأولية منها على النقائل الورمية. ويبقى السؤال: ما هي أفضل نافذة علاجية؟ أي الجينات أو المسارات متورطة بنمو الورم الانتقالي؟ وكيف يمكن لمثل هذه المسارات أن تكون مستهدفة للاستعمال السريري بغياب أو عدم وجود واسمات فعالة حقيقية تنبؤية في جملة سريرية؟

أي الجينات يجب استهدافها؟

يمكن تصنيف الجينات بالاعتماد على دورها النوعي في تسلسل شلال مراحل عملية الانتقال إلى جينات متورطة بالشروع بالانتقال أو جينات انتشار الانتقال أو جينات شراسة الانتقال.

لا تعدّ الجينات التي تكون مهمة في الأطوار الأولية للانتقال والتي تعرف بجينات الشروع بالانتقال، وتتضمن الجينات التي تنظم الحركة الخلوية وتشكل الأوعية الدموية وغزو الركيزة الخارج خلوية الموضوعية، أهدافاً فعالة لتنشيط الانتقال إلا إذا كان لها دور جوهري وأساسي في المراحل الأخيرة من الانتقال.

الضروري إظهار وجود البروتين في الخلايا الورمية الجوالّة أكثر من تعبير النسخ. ويمكن ألا تكون فائدة الخلايا الورمية الجوالّة محدودة للتنبؤ عن الاستجابة للمعالجة. ويعدّ تطور المقاومة بعد المعالجة قابلاً للمراقبة بمقاييس عدد الخلايا الورمية الجوالّة في المريض أو -في حالة معالجات مستهدفة- بفقدان وغياب بروتين مستهدف على سطح الخلية.

استهداف اللحمية في نقطة الانتقال الثانوية

يطرح الفهم المتزايد حول اختلاف تنظيم نمو الورم عن نمو النقائل الأُسلة عن السرعة السريرية لاستعمال الورم الأولي بهدف مراقبة وتتبع الفائدة التشخيصية للمعالجات التي تستهدف خلايا اللحمية في بيئة الورم المنتقل المجهريّة. فعلى سبيل المثال، كان من المعروف ولزمن طويل أن تعطيل تشكل الأوعية الدموية سيحرم الخلايا الورمية من العناصر المغذية الرئيسية، وسيقود إلى تراجع الورم وتناقص نموه. ومع ذلك يعزى التباين الكبير الملاحظ في الأوعية الدموية ضمن الورم بشكل رئيس لطبيعة الخلايا الورمية، وأيضاً إلى السايبتوكينات المفترزة سواء لتعزيز تشكل الأوعية الدموية أم لإيقاف هذا التشكل، ومن جهة أخرى للبيئة الدقيقة التي يقطنها الورم. وبناء على ذلك فإن من الواضح بشكل كبير أن آليات تشكل الأوعية الدموية في الورم الأولي تكون مختلفة عن الأوعية الدموية التي تقوم بإمداد النمو الورمي الانتقالي حتى عند المريض نفسه.

وربما يكون العامل الأكثر أهمية تداخل تشكل الأوعية الدموية مع النقص بإمداد بالأكسجين، الذي بدوره يعدّ منبهاً للأورام لتصبح أكثر غزواً وشراسة. فالمعالجات المعيقة لتشكيل الأوعية الدموية تعطي الفائدة السريرية للمريضات لمدة قصيرة فقط، وفي بعض الحالات تؤدي إلى تسريع ظهور أطوار المرض المنتشر. وفي الحقيقة، طرحت تقارير حديثة الشكوك حول الحكمة والفائدة من استهداف عملية تشكل الأوعية الدموية كعلاج منفرد، حيث يترافق تناقص حجم الورم الأولي وتضاؤلّه بزيادة الانتقالات وذلك في نماذج حيوانية قبل سريرية لسرطان البنكرياس، وسرطان الثدي والورم القمامي (الميلانوما). فمثلاً، يؤدي علاج الفئران بال sunitinib الذي يستهدف مستقبلات عديدة للتيروزين كيناز (بما في ذلك مستقبلات PPGF و VEGF)، إلى تراجع في الكتلة الورمية، ولكن أيضاً وبالمقابل يؤدي إلى زيادة البعثة الخلوية الدموية للكبد. والمعالجة بأضداد تحييد ضد VEGFR2 تقود أيضاً لزيادة الغزو الورمي والانتقالات للكبد. ويبقى توضيح فيما إذا كانت النتائج نفسها يمكن الحصول عليها في جملة سريرية، حيث تحصل الانتقالات لأماكن ونقاط متنوعة خلال فترة طويلة

وأبسط تنبؤ عن استجابة المريضة للعلاج الجديد. وتظهر بعض السرطانات مثل سرطان القولون والرئة فترة كمون قصيرة مع نكس انتقالي يحصل بسرعة بعد كشف وتشخيص الورم الأولي وتشخيصه، وهذا يتضمن وجود انتشار خطي سريع للانتقال، ويكشف تصور هيئة الورم الأولي عن أهداف علاجية لإعاقة حدوث الانتقال. ومع ذلك وفي أنماط أخرى للسرطانات مثل سرطان الثدي فهذه ليست الحالة حيث إن الخلايا الورمية تكون قد انتشرت خارج نطاق النقطة الورمية الأولية عند التشخيص، والخطوة المحددة هي النمو الورمي بعد الهجوع.

تحديد الأهداف العلاجية في الخلايا الورمية المتبعثرة DTCS

تُقيم دراسات عديدة هذه الأيام التطبيقات التشخيصية لوجود الخلايا الورمية الجوالّة في الدم المحيطي وجود الخلايا الورمية المتبعثرة في نقي العظم. ويمكن أن تقدم الخصائص الجزيئية للخلايا الورمية المتبعثرة وارتباطها مع التشخيص الفهم المهم لآليات الانتشار الانتقالي مما يسمح بتطوير طرائق علاجية جزيئية استهدافية. إضافة إلى ذلك فإن المسارات التي تسمح للخلايا الورمية المتبعثرة أن تبقى حية وبحالة هاجعة يمكن أن تقدم أهدافاً نموذجية لإزالة المرض المتبقي بحالته الدنيا وتجنب نمو الورم الانتقالي بعد توقف العلاج. وهناك حاجة إلى دراسات على نطاق كبير لدراسة بيولوجيا النقايل المجهريّة الدقيقة وفهمها، وتحديد طرائق استهداف علاجية جديدة لتجنب النمو الورمي الانتقالي.

عُرض التباين الكبير في مجموعات الخلايا الورمية المتبعثرة بالكشف عن أن الخلايا الورمية المتبعثرة التي تبقى حية بعد المعالجة الكيميائية تظهر بروفيلات أو أنماط نسيجية مختلفة. ويمكن أن يسمح تمييز الخلايا الورمية الجوالّة والمتبعثرة بعد المعالجة الكيميائية بتحديد الجينات التي تتطابق مع التشخيص الضعيف. إضافة إلى ذلك فإن وضع بروفيلات الخلايا الورمية الجوالّة عند المرضى الذين يظهر لديهم انتقالات بعيدة يمكن أن يكشف عن الخصائص البيولوجية للنقايل التي تجعل استعمال العلاجات الموجودة ممكناً و/أو تحديد أهداف جديدة للعلاج. ويفرض أنه وجدنا بضعة نقائل تم تدميرها واستئصالها فهذه الدراسات ستسرّع على ما يبدو عمليات اكتشاف الأدوية المستهدفة.

محاكاة الانتقال

تساهم الطرز الفأرية لسرطان الثدي المنتقل بالكشف عن الأهداف المحتملة، وهي ضرورية وأساسية في تخصيص الدور الوظيفي لهدف جديد تماماً كما هو الحال باختبار علاجات جديدة

ومع ذلك تعد الجينات التي تعزز ارتشاح الخلايا وبقيائها وتوطيئها في أعضاء بعيدة أهدافاً مناسبة وإذا تم التعبير عنها في الورم الأولي يمكن أن تكون أيضاً بمثابة مؤشر تنبؤي عن النكس في العضو المحدد.

هناك في الطرف الآخر من عمليات الانتقال جينات الشراسة أو الفوعة وتعدّ أساسية من أجل توطيئ الخلايا في نسيج آخر، ولكنها لا تؤمن أي مزايا في الورم الأولي، ولا تساهم أيضاً في بصمة التعبير التنبؤي في هذا الورم. والمثال الأوضح عن جينة الفوعة أو الشراسة الانتقالية هو الجينة التي ترمز البروتين المشتق من الهرمون نظير الدرقي Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) الذي يتم التعبير عنه في الانتقالات العظمية، حيث ينشط الامتصاص بالعظم والنمو الورمي اللاحق. ومع ذلك يترافق التعبير عن البروتين PTHrP في الورم الأولي مع تشخيص وإنذار جيد.

يعتمد استهداف الجينات المناسبة والواسمات التنبؤية المطابقة على برنامج العلاج في الخطة العلاجية المرافقة. وتكون الجينات المتورطة في تطور الانتقال أفضل الأهداف، وبالأخص إذا كان بقيا الخلايا المتبعثرة الورمية يعتمد على نشاطها وفعاليتها. وتعد إمكانية إزالة الخلايا الورمية المتبعثرة الهاجعة أو الإبقاء عليها بحالة هاجعة من التطورات المهمة في تجنب النمو الورمي بعد توقف المعالجة. ولكون الخلايا الورمية المتبعثرة لا تنقسم فإنها على ما يبدو تكون معنّدة على المعالجات الكيميائية التقليدية.

في الممارسة الطبية يعد الاستهداف العلاجي للجينات المتورطة في كل من انتشار الانتقال وشراسته ضرورياً من وجهة نظر علاجية. على سبيل المثال، تعد العظام منطقة نكس شائعة عند مرضى سرطان الثدي. ويؤمن استهداف جينات شراسة الانتقال النوعية في العظم وقاية من نمو الورم في العظم، ولكن ذلك ربما لا يخفف احتمال موت المريضة على المدى البعيد بسبب انتقالات ورمية لأعضاء أخرى. وتمتلك الخلايا الورمية الجوالّة التي تنفصل عن الورم الثانوي -في هذا المثال الخلايا المنفصلة عن الأذية العظمية- مزايا انتقالية وتستطيع غزو أعضاء أخرى والتوطن فيها. ولهذا السبب يكون استهداف جينات انتشار الانتقال في خطة علاج الانتقال الورمي ضرورياً أكثر من المعالجة النوعية الاصطناعية لمكان الورم.

ومن ناحية أخرى وبما أن النقايل لا تستأصل بشكل عام، فإن التنبؤ بطريقة استجابة المريضة يعد مهماً! كما في التنبؤ عن مريضات سرطان الثدي بأطوار متقدمة اللواتي يمكن لهن الاستفادة من الدواء trastuzumab، ويمكن لتقييم استهداف جيني في الخلايا الورمية الجوالّة المعزولة من الدم أن يعطي أفضل

الجدول 1: طرز الفأر المحور جينياً للنمو الورمي الشدي والانتقالات.

مكان الانتقال	كمون الورم	المحرض	الناتج الجيني
Spleen or liver	9–10 months	Histone 19 enhancer	IGF2
Not assessed	12 months	Keratin 5 promoter	Amino-terminal truncated β -catenin
Lung, lymph nodes and kidneys	10 months	Metallothionein	Activated MET (M1268T or Y1248H)
Lung	120–300* days	MMTV	HER2 (also known as neu)
Lung	30–90 days	MMTV	PyMT
Lung	12 months	MMTV	FGF7
Lymph nodes	7 months	MMTV	COX2
Not assessed	5 months	MMTV	MYC
Lung and lymph nodes	6 months	MMTV	WNT1
Lung and liver	200 days	MMTV	RON
Lung and spleen	20 months	MMTV	Dominant-negative CHEK2
Lung	6 months	WAP	RAS
Lung	2 months	WAP	HGF
Lung	6 months	WAP	Notch 4

* 50% - في 205 أيام، CHEK2: كيناز الحاجز 2، COX2: سايكلوأكسيجيناز 2، FGF7: عامل نمو الأرومة الليفية 7، HGF: عامل النمو الكبدي، IGF2: عامل النمو الشبيه بالأنسولين 2. MMTV: فيروس الورم الشدي الفأري، PyMT: ضد T لفيروس البوليوما، WAP: بروتين المصل الحامضي.

مثل الرئة والكبد والدماغ والعظم تحقن الخلايا الورمية في الوريد الذيلي الجانبي والوريد المساريقي العلوي والشريان السباتي والطرق الأذينية (القلب) حسب التسلسل.

يطلق مصطلح النماذج التجريبية على نماذج الانتقال هذه، حيث تدرس آليات وجود الخلايا الورمية وتوطينها في مكان ثانوي دون تهيئة عش ما قبل الانتقال، أو بعثرة تدريجية للخلايا الورمية من الورم الأولي النامي. وهكذا فإن استعمال النماذج التجريبية للانتقالات محدود حيث تظهر إمكانية فرط تقدير دور بعض الجينات. مثلاً يمكن أن يسهل التعبير الشاذ للجين RAS أو SRC في الخلايا الورمية الانتقال التجريبي بطريقة تعزى بشكل كبير إلى زيادة تنشيط مسارات النمو الخلوية. ولهذا الغرض يصبح من الصعب إيجاد دور نوعي انتقالي للجينات التي تخطت الأدوار الجينية الورمية في جملة لا يتم فيها قياس نمو الورم الأولي بشكل متزامن.

تعد الطرز التي تتحرر فيها النقائل بشكل عفوي من ورم مُحور جينياً موجود مسبقاً أو ورم منقول للحيوان أكثر تفضيلاً. ففي طرز الفأر المُحور جينياً، يتطور الورم نتيجة تعبير متزايد لجينة

في جملة قبل سريرية. ومع ذلك فمن غير الممكن أن تحاكي هذه النماذج أعراض المرض السريري بشكل صحيح، فالأورام عند الأفراد غير متجانسة ويمكن أن تختلف الخصائص الجزيئية للأورام من تحت النوع المورفولوجي نفسه بشكل كبير بين المرضى. وهذا يدل على أن الخلفية الوراثية للمضيف تساهم في التباين والانتشار الورمي. وهذه حالة من الصعب محاكاتها في سلالات فئران داخلية التكاثر تعيش في بيئة مضبوطة.

لا يعكس الطراز الفأري لسرطان مُحرض بمورثة ورمية واحدة عدم تجانس الأورام الأولية والنقائل المنبثقة الموافقة. ولهذا السبب فإنه من الضروري استعمال طرز عدة لسرطان الشدي المنتقل لإظهار الأهداف الجزيئية، وهذا يشكل تعقلاً ومتابعة جديرة بالاهتمام في الجملة السريرية البشرية. ويمكن محاكاة الانتقالات في الحي In vivo فقط، ولذلك تم اعتماد مقاربات عدة. وكما في كل الطرز توجد لكل منها جملة من المزايا والسلبيات. فالطرز التجريبية للانتقالات تتضمن حقناً مباشراً للخلايا الورمية في الجملة الدورانية للحيوان (الأكثر استعمالاً هو الفأر). ولتأمين حدوث الانتقالات لنقاط بعيدة

الورمية خارج الحي ex vivo قبل التقييم في الحي in vivo.

تعد السلالة الخلوية الورمية 4T1 أحد أكثر نماذج سرطان الثدي القابلة للازدياد المستعملة حالياً. وهذه السلالة تتكون من أنماط خلوية عدة مرتبطة ببعضها جينياً، ولكل نمط خلوي قدرة مختلفة على الانتقال الذاتي بعد الازدياد السوي في الفئران السليمة وراثياً. والعديد من الخلايا المنحدرة عن السلالة 4T1 تم توصيفها، وبعضها تحاكي بشكل وثيق أمراضية (باثولوجيا) سرطان الثدي البشري الشرس. وزيادة على ذلك فإن نقل هذه الخلايا إلى الفئران السليمة المحورة أو تلك المعطلة جينياً بشكل نوعي knockout يسمح بتقييم سريع لمساهمة العوامل في الخلايا المضيفة للنزعة الانتقالية، وهي أكثر فعالية من الطرائق التقليدية التي تتطلب وقتاً طويلاً لنماذج الورم المحور جينياً، التي يكون فيها كل من الخلايا الورمية ولحمة الورم معدلة وراثياً.

تكون غالبية النماذج التلقائية العفوية للانتقالات من منشأ خلقي، وهناك تقارير قليلة عن النقايل الذاتية الموثوقة التي تنشأ من طعوم بشرية مغايرة نوعياً. وهذا يمكن أن يعزى إلى عدم التوافق الخلوي والجزيئي بين الفأر والإنسان. فالطعوم البشرية تنمو في فئران معطلة المناعة (عموماً تأثر بين فئران لديها نقص مناعة حاد SCID وفئران مصابة بالداء السكري لا تظهر بدانة NOD أو فئران عديمة الوبير nu/nu)، وبالتالي يكون التأثير بين الخلايا الورمية والخلايا المعدلة للمناعة المتممة مقيداً، وهذا يمكن أن يؤثر على السلوك الانتقالي. وأكثر من ذلك، فالأورام البشرية يجب أن تنمو في وسط نوعي فأري وتستجيب لإشارات غير متممة عديدة وجزيئات منظمة لكي يُسمح لها بالانتقال.

ومع كل هذا، فقد سُجِّل وجود بعض الأشكال المختلفة للانتقالات العفوية من السلالة الخلوية لسرطان الثدي البشري MDA-MB-231 بعد استئصال الورم الأولي. وقد منح نموذج جديد الأمل بتطوير انتقال عظمي عفوي في جملة بشرية تطعم فيها الفئران NOD-SCID بقطع عظمية بشرية في الخاصرة الظهرية، مما يؤدي إلى تشكل جمهرة خلوية فأرية تحوي خلايا بائية بشرية. وعندما تخضع هذه الفئران لاختبارات مناعية بطعوم ورمية ثديية SUM131، فإن نقائل كبرى تتطور خلال 12 أسبوعاً في القطع العظمية البشرية المدخلة على أنها طعوم. ولا يكون الانتقال واضحاً في عظم الفأر مما يشير لنوعية البيئة المطلوبة لزيادة تبعث الورم. ومع أن هذا النموذج يُعد واعداً كثيراً فإن استعماله السريري محدود بالتعقيدات التجريبية للانتقالات، والعجز بالتقدير الكمي للانتقال، والتواتر القليل للانتقالات.

وفي طراز حيواني آخر محتمل، أشارت بعض التقارير إلى

ورمية نشيطة أو من خلال التعبير عن جينة كابحة ورمية تحت تأثير المحضض النوعي الخاص بالنسيج المضيف - وعموماً الـ MMTV، أو بروتين Whey الحامضي (WAP)، أو اللاكتوغلوبولين بيتا lactoglobeline- β وذلك للغدة الثديية. وقد تم الحديث عن استعمال طرز الفأر المحور جينياً للمعالجات السرطانية في الأدبيات والمراجع العلمية، ويظهر الجدول (1) قائمة بنماذج الأورام الثديية الفأرية الشائعة الاستعمال.

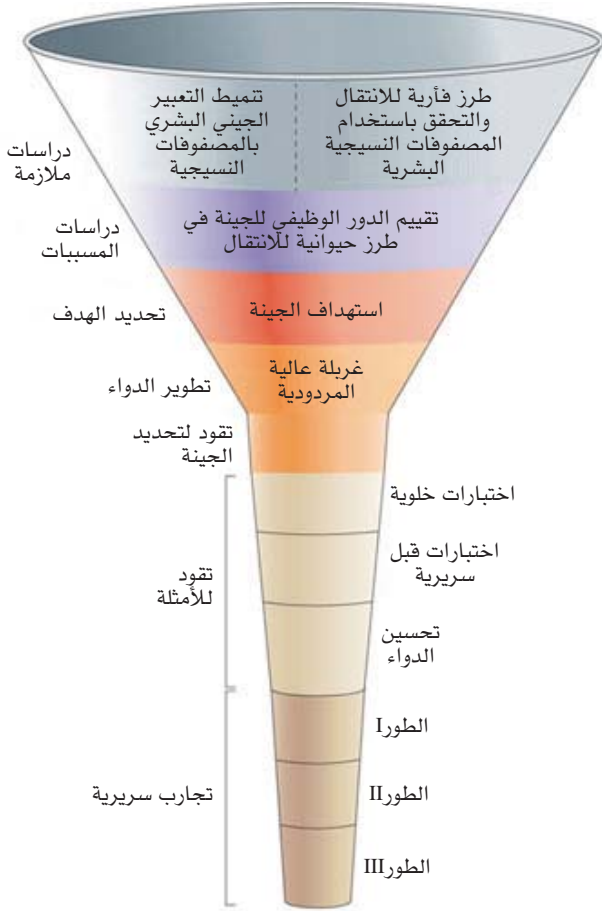
تتراوح فترة الكمون بين 60 إلى 400 يوم للكشف عن نقائل تلقائية في الرئة والعقد اللمفاوية والكبد. وتأتي قيمة طرز الحيوانات المحورة جينياً من قدرتنا على تقييم تحريض الشروع بالورم وانتشاره ثم انتقاله في فئران سوية وراثياً وسليمة الجملة المناعية. ومع ذلك يمكن تحوير الفئران جينياً بغرض التعبير عن جينات ورمية أخرى إضافية أو جينات كابحة ورمية تكون مسيطراً عليها بمحرض لتقييم مكونات نقل الإشارة الموازي أو النازل downstream في مسار جينة ورمية مثبت (مثال جملة تحريض ورم بالمورثة HER2).

وهكذا فإن استعمال طرز الحيوانات المحورة جينياً يمكن من تقييم وظيفي لآليات التعنيد على الدواء (مقاومة الدواء) وزيادة تعبير المورثة الورمية وتوصيف الجينات المميته الصناعية أيضاً.

ينجم عن نقل قطع الورم المأخوذة من نماذج مختلفة محورة جينياً (وتتضمن المورثات WNT1/p53, WNT1, PyMT, HER2، والكابحة الورمية p53) النمو والانتقال بنفس حركية الورم الأصلي. وهكذا فإن طيف انتقالات الطرز القابلة للنقل يمكن أن يتوسع ليؤمن جملاً سريرية أكثر موثوقية من أجل مسح المعالجات المعاكسة للانتقالات وغربلتها.

ومع أن الطرز المحورة جينياً تظهر المراحل الأولية للتحويل وتشكل الورم، فإن توزع ومدى الانتقالات في هذه النماذج يكونان محدودين غالباً، ونادراً ما يشملان الكبد والدماغ والعظم حيث تلاحظ الانتقالات بشكل شائع عند المريضات. وإضافة لذلك فإن فترة كمون المرض المنتقل قد تكون عدة أشهر أو سنوات، وانتشار نمو الورم الأولي غالباً ما يجعل تحليل المرض المنتقل مستحيلًا، ويطيل استئصال الورم جراحياً مدة تطور النقائل، وهو أحد الخيارات ولكن وجود أورام أولية عديدة يجعل من ذلك تقنية فيها مغامرة وتحدي كبير.

ومع أن الطرز القابلة للازدياد تجنب تحول الورم الأولي إلى ورم نام فإن لها بعض المزايا المهمة لدراسة المرض المنتقل، وبإمكانها اعتماداً على السلالة الخلوية أن تعيد إنتاج النقائل التلقائية المناسبة سريرياً وتسمح أيضاً بالتعديلات الجينية للسلالة الخلوية



الشكل 4: فلترة الجينات المنظمة للانتقالات المحتملة بغرض تطوير علاجات استهدافية. يمكن تحديد الجينات المنظمة للانتقالات المحتملة بعدة طرائق بما في ذلك تحليل نماذج قبل سريرية أو بتحليل أنماط التعبير الجيني في عدد كبير من الأورام البشرية. وتمكن التحليلات الجينية الوظيفية في الطرز الحيوانية (الفأر) بشكل متزامن من تحديد الجينات المرشحة وتقييمها وظيفياً.

يجب اختبار الجينات التي يمكن أن تكون مرتبطة بالانتقال في طرز قبل سريرية لإظهار صلتها بالموضوع والتحقق من دورها السريري باستخدام أنسجة سرطانية بشرية. والجينات التي يتم تحديدها بأنها مرتبطة بالنتيجة في النسيج البشرية يجب توثيقها وظيفياً في النماذج قبل السريرية، وحالما يتم تحديد الهدف تجرى غريبل عالية المردودية لمسح مكتبات كبيرة من المركبات من أجل التحديد، متبوعاً بأمتلة عن طريق تعديلات كيميائية على المركب، وبشكل بديل يمكن تطوير معالجة تتضمن استخدام أضداد مضادة. والتحليل على المستوى الخلوي للمركبات أو الأضداد تنجز بغرض الاصطنائية والحساسية وتكون متبوعة بتمهيط صيدلاني (فارماكوجي) وتحسين إضافي للدواء واختباره في الحي في نماذج قبل سريرية. وأخيراً تجرى اختبارات السلامة السريرية بالطور I- والسمية، حيث في النهاية تدخل الأطوار السريرية II و III لإظهار فعالية العلاج.

إمكانية نقل ناجح لأجزاء صغيرة من الأورام مباشرة من المرضى إلى فئران خضعت لتخفيض (لتثبيط) مناعي حاد. فعلى سبيل المثال استطاع الباحث Beckhove وفريقه تحريض تكوين أورام أولية مأخوذة من المريضات في الفئران NOD-SCID، وكشف عن الانتقالات في بعض الحالات المحدودة، وحتى أنها حصلت فقط في العقد اللمفاوية المستنزفة. وكشفت دراسة أحدث أن طعوم الأورام الأولية أو النقايل المأخوذة من المريضات مباشرة كانت قادرة على نثر انتقالات عفوية في الفئران NOD-SCID، وأن هذا يحصل بشكل شائع في الرئتين والعقد اللمفاوية، ونادر الحدوث في العظم، ولا يحصل إطلاقاً في الكبد أو الدماغ. وأظهرت بشكل واضح بعض الفوائد لاستعمال الطرز السليمة وتلك الحاملة للطعوم المغايرة نوعياً لفهم الآليات الجينية للانتقال. إن اختيار النموذج وفق موضوع البحث، والثوقية بشرعية الجينة المستعملة سيكون له أهمية متزايدة بإظهار نشاط هذه الجينة في نماذج سرطانات ثدي منتقلة عديدة. ومع ذلك فإن البحث في الانتقالات مقيد بقلة طرز الانتقالات التي تمثل بشكل مناسب طيف انتقال سرطان الثدي عند المرضى. والمعرفة عن التنظيم الجيني للانتقال الانتقالي مأخوذة من عدد محدود من النماذج، معظمها من النمط سالب مستقبل الأستروجين ER⁻. وهكذا فإنها تجعل قدرة محاكاة العدد الكبير من الأورام ER⁺ والأورام البشرية اللمعية Luminal A و B مستحيلًا، (وهي تحصل في 70% تقريباً من سرطانات الثدي المشخص).

تصوير الانتقالات

تحصل الانتقالات بشكل مخفي لدرجة كبيرة في الجسم، وقد طُوّرت تقنيات عدة تسمح بتصوير ما يجري في الوقت الحقيقي. وأكثر التقنيات المستعملة شيوعاً هي تقنية تصوير الأورام بالومضان البيولوجي الذي يعبر عنه بترميز جينة اللوسيفيراز Luciferase، حيث تصور الفئران بشكل متتابع (متسلسل) بعد حقنها بمادة اللوسيفيرين، مما يمكن من كشف وتحديد حتى النقايل المجهرية. وهناك طريقة أخرى شائعة وهي استعمال الجينات المشعرة عن الفلورة التي يتم التعبير عنها في الخلايا الورمية. ومع أن هذه التقنية أقل حساسية من التصوير بالومضان البيولوجي فإن الربيطة المفسفرة تسمح بالبراء ما بعد الموت الخلوي وتحليل الخلايا الورمية.

وكان تطوير بروتينات تعطي إشارة بمجال تحت الأحمر القريب near-infrared منتظراً، وأظهرت النتائج الأولية بشكل واضح وجود إشارات متأتية من الورم في الحي ناجمة لدرجة كبيرة عن إنقاص خلفية الفلورة بطول موجة 800 نانومتر. وسمحت تقنيات أخرى

الجدول 2: أمثلة عن الجينات ذات الدور الوظيفي في الانتقالات.

الناتج الجيني	أنماط السرطان	الأثر في الانتقال
$\alpha V\beta 3$ integrin	Breast cancer	Enhancer
β -catenin	Breast cancer	Enhancer
CXCR4	Breast cancer	Enhancer
Disulphide isomerase ERP5	Breast cancer	Enhancer
IL-13R α 2	Breast cancer	Enhancer
ILEI	Breast cancer	Enhancer
IL-11 and OPN	Breast cancer	Enhancer
Nephronectin	Breast cancer	Enhancer
SPARC	Breast cancer	Enhancer
TWIST	Breast cancer	Enhancer
VCAM1	Breast cancer	Enhancer
PLC γ	Breast cancer	Enhancer
BMP4	Breast cancer	Suppressor
BRMS1	Breast cancer and melanoma	Suppressor
CD44	Breast cancer	Suppressor
KAI1	Breast cancer, prostate cancer and melanoma	Suppressor
KISS1	Breast cancer, melanoma and ovarian cancer	Suppressor
NM23	Breast cancer, melanoma, colon cancer and oral squamous cell carcinoma	Suppressor
RKIP	Breast cancer and prostate cancer	Suppressor
Stefin A	Breast cancer	Suppressor
Cathepsin B	Breast cancer	Enhancer
KLF17	Breast cancer	Suppressor
CTGF	Breast cancer	Enhancer
	Colon cancer, lung cancer and adenocarcinoma	Suppressor
	Pancreatic cancer	Mediator
SMAD4	Breast cancer	Mediator

BMP4: بروتين التشكل العظمي 4. BRMS1: كايح انتقال سرطان الثدي 1، CD44: غليكوبروتين سطح الخلية CD44، CTGF: عامل نمو النسيج الضام. CXCR4: المستقبل 4 لباعث الكيموكين CXCR4، ERP5: بروتين الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية 5، IL-11: الأنتروكين 11، IL13R α 2: مستقبل الأنتروكين 13 ألفا 2، ILEI: محرض التحول EMT الشبيه بالأنسولين. KAI1: كايح الانتقال كانغاي 1، KISS1: الكسببتين 1، KLF17: عامل النمو 17 شبيه كرويل، NM23: عامل تثبيط الانتقال NM23، OPN: البونتن العظمي، PLC γ : الفوسفوليپاز C γ ، RKIP/RAF: بروتين كيناز مثبط 5، SMAD4: مجموعة SMAD 4، SPARC: بروتين مطروح حامضي غني بالسيستئين، VCAM1: جزيئة التصاق وعائي 1.

حديدية تستهدف الورم لتصوير النقايل بالرنين المغنطيسي، هذه التحسينات زادت من حساسية كشف العقيدات الورمية الصغيرة المنتقلة. ويمكن كشف النقايل أيضاً بتصوير فعالية بعض البروتينات النوعية المرتبطة بالورم، مثل فعالية بعض أنزيمات البروتياز النوعية مثل MMPs أو الكاثبسينات Cathepsins التي يمكن الكشف عنها باستعمال مسابر قياس الفلورة للكشف عن هذه النقايل.

مثل تصوير أورام الحيوان الصغير بالإصدار البوزيتروني (PET) والتصوير بالرنين (بالتجاوب) المغنطيسي (MRI) بكشف النقايل دون أي معالجة سابقة للخلايا الورمية. وأدخلت بعض التحسينات على هذه التقنيات كاستعمال الببتيدات الموسومة إشعاعياً RGD peptides التي ترتبط بالانتغرين $V\beta 3$ integrine $V\beta 3$ (الموجود بغزارة في الخلايا الورمية والأوعية الدموية الورمية) من أجل تحسين التصوير بالإصدار البوزيتروني، أو حقن جزيئات نانوية

تحديد واسمات النقايل

بالتنميط الشكلي المعتمد على المصفوفات Array profiling للأورام الأولية، بتوافقها مع الأورام الثانوية أو بتنميط الخلايا الورمية الجوالية. ويمكن إجراء هذه التحاليل بسهولة وبشكل فعال في نماذج حيوانية للانتقالات ولكن إنجازها على نسج بشرية أكثر صعوبة، إلا إذا توفرت بنوك معطيات عن الأورام الأولية والنقايل المطابقة لها. وحالياً تبذل جهود حثيثة لجمع المعطيات عن هذه النسج الموافقة.

استعملت الطرز الحيوانية للسرطان كأداة لتحديد العوامل المحددة وراثياً لانتشار الورم. وأظهر توافق تقنيات الكشف الكمي الواسع لعينات مأخوذة من متحولات ورم موافق منتقل أو غير منتقل في نماذج قبل سريرية بوضوح أن عملية الانتقالات أعقد بكثير من الانحراف الخطي والمنتشر للجينات الورمية والجينات الكابحة للورم في الخلايا المحورة جينياً. وهناك أدلة كثيرة تشير الآن إلى وجود إشراف جزئي مستتر يملئ الإمكانية الانتقالية الكامنة بشكل مستقل عن عملية السرطنة. وقد تم تحديد أكثر من 30 جينة منظمة للانتقالات في حالة سرطان الثدي (جدول 2) ومع أن الكثير من هذه الجينات المرشحة قد تم تحديدها من خلال تحاليل مقارنة على مستوى النسخ (مثل التحليل المتباين أو مصفوفات التعبير الجيني)، فإن طرائق أخرى ثبت أنها يمكن أن تكون مثمرة مثل تلك التي تحدد التبدلات في عدد نسخ الدنا أو حالة المتيلة، أو العناصر المنظمة للنسخ (مثلاً تنميط الرنا RNA الميكروي) أو التوزع الفراغي لبروتينات سطح الخلية بواسطة نشر البالعات.

وبإشراك هذه التحاليل مع تقنيات التصوير في الجسم الحي المستعملة، فإن الكثير منها يمكن أن تكون قادرة على تحديد النقطة المحددة من الشلال الانتقالي التي من خلالها تمارس الجينات المنظمة للانتقال دورها وتأثيرها، في كل من الجينات الكابحة للانتقال أو الجينات المحفزة للانتقال والمتورطة في التحرر الأولي (الارتشاح) للورم، وبقيها هذا الورم بالعبور ونجاحه في التوطن في نسج بعيدة.

أنماط التعبير الجيني للأورام الأولية المنتقلة تظهر تنشيط مسارات مشابهة في التحول الظهاري إلى الميزانشيمي

إن التكرار المهم اللافت للانتباه في دراسات التنميط الجيني هو عدد الجينات المنظمة للانتقالات التي تم تحديدها والتي تتدخل (متورطة) في التحول أو الانتقال من شكل ظهاري إلى ميزانشيمي (Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT).

استعملت استراتيجيات مسح مختلفة عديدة لتحديد الجينات التي يمكن أن تكون واسمات تشخيصية جيدة للانتقالات و/أو أهداف مناسبة للعلاج. وخلال السنوات الخمس عشرة الأخيرة تطورت تقانات مصفوفات الـ cDNA من الكشف الأساسي لسويات التعبير الجيني إلى تحاليل أكثر دقة وتطوراً تمكن من تحديد توافق البصمات الجينية للجينات المرزمة لبروتينات، وتلك غير المرزمة مع النتائج المرضية عند مجموعات كبيرة من المرضى.

وفي الواقع استعمال مخطط أو صورة التعبير الجيني لوضع أنماط تمكن من تصنيف الأورام بالاعتماد على البصمات التي تتوافق مع تحت النمط النسيجي، أو مع حالة مستقبل الأستروجين ER، أو حالة HER2، أو حالة العقد اللمفاوية، أو الطفرات BRCA2 و/أو BRCA2، أو تلك التي تنبئ عن النتائج السريرية بشكل مسبق.

يمكن تحديد الجينات المنظمة والمسببة للانتقالات المحتملة برسم صورة التعبير الجيني أو صورة التعبير البروتيني للأورام البشرية الأولية. ويمكن استعمال الطرز الحيوانية بشكل بديل لتحديد الجينات المنظمة للانتقالات، والتي يجب التحقق منها بعد ذلك لإظهار ارتباطها وتوافقها مع النتائج في عينات سريرية. ففي النموذج الحيواني، يمكن تحديد الجينات بتنميط التعبير أو بالتنميط البروتيني، أو بالغرلة الجينومية الوظيفية حيث يتزايد أو يتناقص تعبير الجينة المحددة قبل حقن الفأر بالخلايا الورمية. وبعد التحقق من ذلك فإن غرلة كيميائية عالية المردودية تكون مطلوبة لتحديد المركبات الفعالة التي تستهدف هذه الجينات. وبعد تحسينات لاحقة إضافية للأدوية ذات الفعالية الفارماكولوجية فإن غرلة خلوية متبوعة بغرلة وانتقاء الانتقالات قبل السريرية يمكن أن تقود في النهاية إلى البدء بالاختبارات السريرية.

يجب أن تلبى الواسمات الورمية لمرض منتشر والتي هي أيضاً عوامل مسببة لتطوير سرطان الثدي المعيارين التاليين: الأول يجب أن يتوافق مدى التعبير البروتيني مع درجة البقايا الخالية من الانتقالات في سرطان الثدي البشري. والثاني يجب أن يساهم البروتين وظيفياً بإلغاء أو زيادة القدرة الكامنة للأورام على الانتقال في الحي (طرز حيوانية). ومع ذلك يمكن أن يكون هناك بعض الاستثناءات لهذه المعايير، فالزيوغ أو الشذوذات الجينية التي تحصل خلال انتشار المرض ستكون صعبة الكشف باستعمال الاختبارات المعيارية للأورام الأولية، ولكن يمكن الكشف عنها

استنتاجات Conclusion

يمكن التحدي المستقبلي في تحديد الجينات المفتاحية في إدارة الانتقالات وتطوير علاجات نوعية لاستهدافها. ويلزم لذلك فهم معمق للكيفية التي تعطل هذه الجينات المنظمة للانتشار الانتقالي ومتى يحدث هذا التعطيل والتحديات الرئيسة الأهم مازالت موجودة في فهمنا لبيولوجيا المرض المنتقل وبالأخص معرفة تشكل عيش ما قبل الانتقال ومفهوم الهجوع الذي يمكن أن يستمر أكثر من 20 سنة عند بعض مريضات سرطان الثدي.

يمكن أن تسرع التحسينات الإضافية للطرز الحيوانية التي تتكرر فيها عملية الانتقال بشكل أفضل وذلك في تحت الأنماط المختلفة من سرطان الثدي، في تطوير علاجات محسنة. والتحليل الجينومية الوظيفية في طرز الفأر تسمح باكتشاف الجينات المنظمة للانتقال وظيفياً وتقييمها كي تكون مدمجة في تحليل واحد، ولكن التحقق من ارتباطها في مرض بشري -عادة بالكيمياء المناعية النسيجية- مازال إلى الآن مطلوباً. ويجب أن يكون استعمال العلاجات التقليدية والجديدة مراقباً بشكل فعال، وهذا يمكن التحقق منه بتحديد كمي لبقاء الخلايا الورمية الجواله عند أفراد مرضى بدؤوا العلاج وبالتالي تمكنا من معرفة سريعة للاستجابة وإن كان من الضروري إجراء أي تغيير في استراتيجية أو بروتوكول العلاج.

ويجب أن تكشف تجارب الطور السريري I العلاجية بشكل مواز فوائد العلاج المضاد للانتقال الذي تم تصميمه للاستعمال في المخطط الدوائي المساعد و/أو الجديد. ويعد تحسين مراقبة فعالية المعالجات التي لا تعطل بالضرورة نمو الورم الأولي ضرورياً للسماح بوضع علاجات مضادة للانتقالات الجديدة في المستقبل.

والعملية المعاكسة الانتقال من شكل ميزانشيمي إلى ظاهري (MET)، الذي يعزز أو يدعم التشكل الجيني والتنام الجروح والأمراض الكلبية وتداخلاتها في الانتشار السرطاني، وقد تمت دراستها بشكل واسع.

ويتسم التحول من ظاهري إلى ميزانشيمي بشكل نموذجي بإعادة تراتب مستقبل الإنتغرين Integrin، وفقدان الاتصال بين الـ E-cadherin والبيتا كاتنين β وأيضاً زيادة تعبير الفايبرونكتين Fibronectin، والـ Vimentin، والـ N-cadherin، والأكتين في الخلايا العضلية الملساء. ويعزز التحول اللاحق للشكل الميزانشيمي الحركية الخلوية ويقود للهجرة من الورم الأولي والغزو.

التنميط الجيني تحت مجموعات خلوية انتقالية اصطفاية

يمكن تحديد الجينات المنظمة للانتقالات التي تنظم الانتقالات النوعية الموضوعية بتحليل أنماط التعبير الجيني للأورام الثانوية التي تنشأ في نسج مختلفة. وعندما تقارن بالورم النامي الأولي فإن البصمات الجينية التي يتم الحصول عليها تكون معبرة عن النمو أو الانتحاء Tropism في أماكن محددة. ومع ذلك فقد ظهر أن هذه الاستراتيجية صعبة نظراً لقلّة النماذج الورمية المختلفة التي يمكن أن تنتقل لأماكن مميزة (مثل الرئة أو العظم) وبالتالي ليس لها أي قيمة إحصائية كون المكررات بأعداد قليلة. إضافة لذلك فإن استعمال عينات الورم الكاملة يظهر غزارة تراكم جيني يتضمن سلالات خلوية من اللحمية في العينة، وبالتالي لا يعكس أو يظهر بصمة محددة في الخلية السرطانية المنتقلة.

ولحل هذا الإشكال استعمل فريق Massague في دراسات عدة تقانة الانتشار، حيث تحقن السلالة الخلوية من سرطان الثدي (---) المعروفة بـ MDA-MB-231 بشكل متكرر في الفئران ومن ثم يتم تقييم العقيدات الورمية المأخوذة من الانتقالات التجريبية بإعادة إحيائها ونشرها في الزجاج أو خارج الحي Ex vivo. وبعد جولات انتخاب عديدة يتم اختيار مجموعة من أكثر من 30 تحت سلالة تملك نزعة كامنة للانتقال للرئة، العظم، و/أو الدماغ. وبشكل بديل، يجعل استعمال الخلايا الورمية المفلورة من الممكن فرز الخلايا الورمية عن التوضعات المنتقلة في نسج مختلفة قبل الشروع بأي تنميط جيني.

نشر هذا المقال في مجلة Nature Reviews, Vol II, June 2012، ترجمة د. غسان عليا، هيئة الطاقة الذرية السورية.

الحقائق الصعبة

إن سرطان الثدي هو من أكثر السرطانات شيوعاً لدى جميع النساء في العالم، كما أنه من أكثر السرطانات إحداثاً للوفيات. ومع التطور الحاصل في الكشف المبكر والمعالجة خلال الخمسين عاماً الماضية، تزايد عدد النساء اللواتي يبقين على قيد الحياة أكثر، ولكن هذه الأعداد كشفت عن بعض التحديات القاسية، هذا ما تقوله أمي ماكسمين *Amy Mxamen*.

وتُعدُّ إحدى تحت المجموعات من سرطان الثدي ذات إنذار خاص سيئاً وهي مجموعة سرطان الثدي الثلاثي السلبية. تفتقر الخلايا السرطانية في هذه المجموعة إلى المستقبلات الثلاثة الموجودة بشكل شائع في سرطان الثدي، مما يجعل الفرصة المتاحة لمطوري الأدوية من أجل استهدافه محدودة. ومع ذلك، تمكن الباحثون من اكتشاف نواقل وأهداف جزيئية جديدة لهذه المجموعات الفرعية والتي من شأنها أن توفر الطريق للوصول إليها.

حالياً، تُعدُّ أسوأ السرطانات إنذاراً هي تلك المنتشرة أو التي أعطت انتقالات إلى مكان آخر من الجسم في وقت التشخيص. والأكثر من ذلك أنه يمكن لخلايا الورم أن تختبئ بشكل ساكن في الأعضاء البعيدة ولمدة سنوات أو عقود بعد المعالجة البدئية وذلك قبل معاودة الظهور أو التضاعف. وإن منع حدوث الانتقال سوف يعمل على إنقاذ حياة الملايين، ولكن التطور الحقيقي على هذا الصعيد يعني إعادة التفكير في طريقة عمل مثبطات الانتقال والتي تم اختبارها في التجارب السريرية.

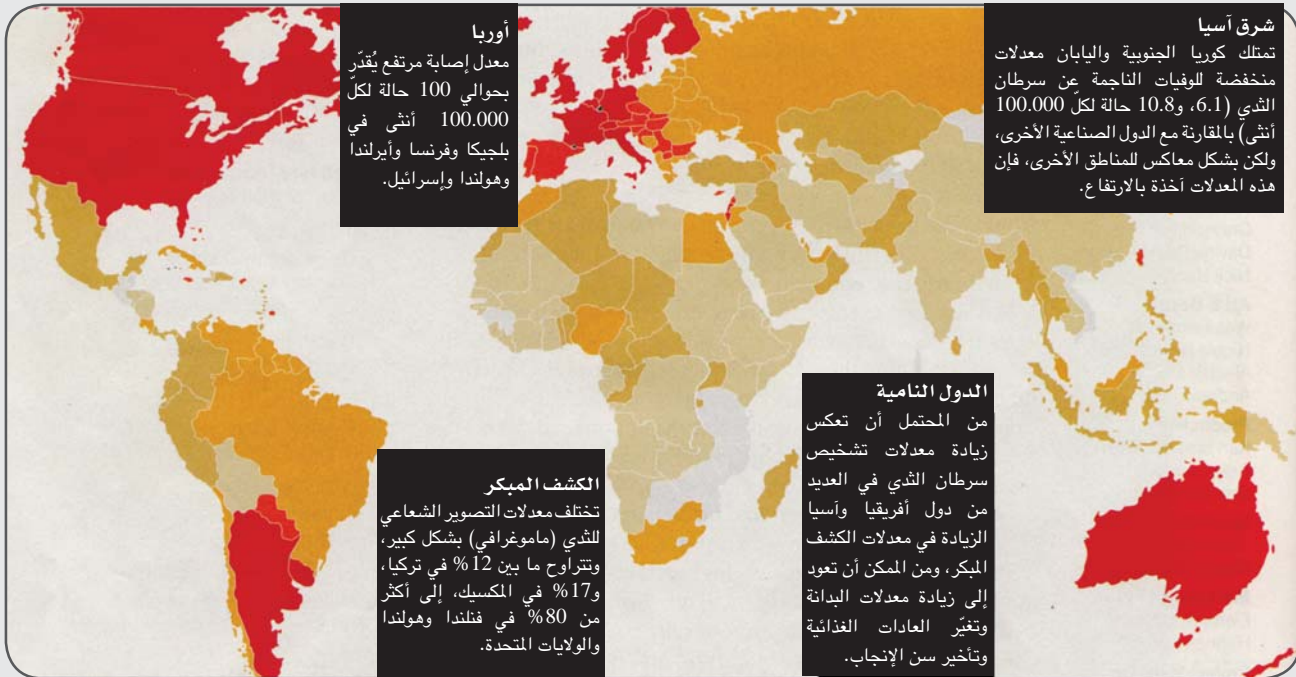
تُشخَّص الإصابة بسرطان الثدي لدى أكثر من 1.3 مليون امرأة في كل عام، مما يجعله السرطان الثاني الأكثر شيوعاً بعد سرطان الرئة. وقد أعطى انتشاره هذا مع التزايد الكبير في جهود التوعية (مثل حملة الشريط الوردي) بعداً شعبياً كبيراً. ولهذا، فقد جرى تمويل الأبحاث التي تتناول المنشأ والآليات المرضية وخيارات المعالجة لهذا السرطان بشكل كبير.

ونتيجة لذلك، بدأ معدل النجاة من سرطان الثدي بالتحسن بشكل ملحوظ على مدى العقود الماضية. ففي حين استمر على قيد الحياة ولمدة عشرة سنوات 35% فقط من النساء اللواتي شُخَّص لديهن الإصابة بسرطان الثدي في الولايات المتحدة عام 1960، نجد أن هذا الرقم قد أصبح 77% في منتصف عام 1990، علماً بأن هناك حوالي نصف مليون امرأة تموت من هذا المرض سنوياً.

ومن المعروف أنه ليست كل أصناف سرطان الثدي متماثلة، مما يجعل بعض أنواع سرطان الثدي أفضل من غيرها، ولذلك يُعدُّ فهم الأنواع المختلفة من سرطان الثدي من أكبر التحديات المقبلة.

يتفاوت معدل الإصابة بسرطان الثدي والمضبوط بحسب العمر بأكثر من 13 ضعفاً. يكثر انتشار هذا المرض وبشكل كبير في الدول الصناعية الغربية والتي يكون معدل الكشف المبكر فيها مرتفعاً، كما تعود معدلات الإصابة المنخفضة جدا في العديد من الدول النامية جزئياً إلى انخفاض معدلات الكشف المبكر وإلى عدم تسجيل الحالات بشكل كامل.

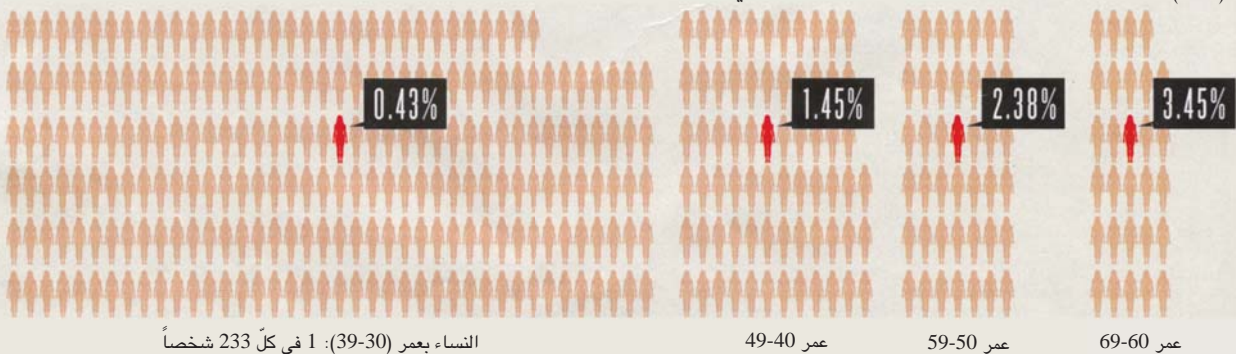
Cases per 100,000	Color
> 72.3	Red
50.3-72.2	Dark Orange
36.3-50.2	Orange
25.9-36.2	Light Orange
17.2-25.8	Yellow
≤ 17.1	Light Yellow



المواج تنمو

إن احتمال تطور سرطان الثدي في مرحلة ما في الحياة عند النساء في الولايات المتحدة هو 12%. يزداد هذا الخطر عندما يكون سرطان الثدي عائلياً. وتؤدي الطفرات في المورثات كابحات الأورام BRCA1 وBRCA2 إلى ازدياد الخطورة الفردية لحدوث سرطان الثدي من 60% إلى 85% على التوالي. ويتجاهل العوامل الوراثية، فإن احتمال الإصابة بسرطان الثدي خلال عقود سيكون كما يلي:

11% النسبة من مجمل السرطانات (النساء والرجال)، حيث يكون سرطان الثدي هو السرطان الثاني بعد سرطان الرئة (13%)

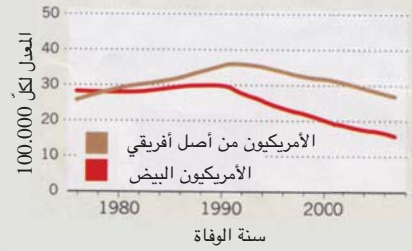


458,503

بلغ عدد النساء المتوفيات نتيجة إصابتهن بسرطان الثدي في كل أنحاء العالم 458.503 في عام 2008.

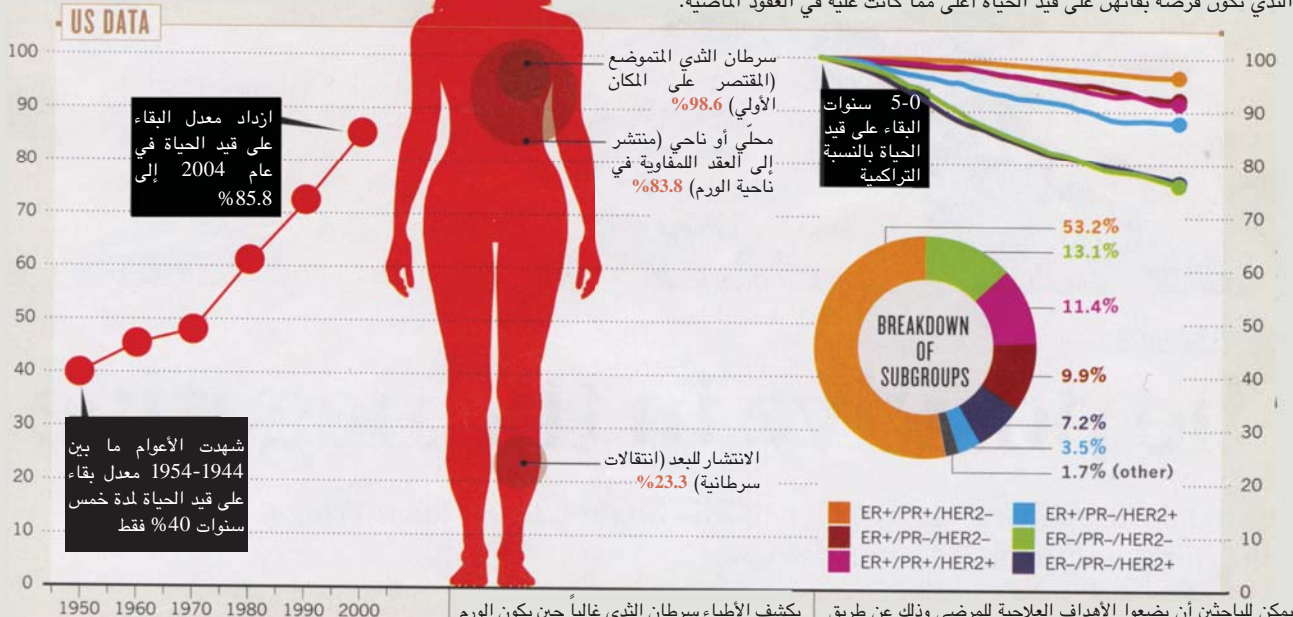
التقدم لدى البعض

أدى الازدياد في الكشف المبكر وتحسين العلاج إلى انخفاض معدل الوفيات في بعض شرائح السكان. لكن، ومع أن التراجع سيكون حاداً للنساء البيض، فإنه أكثر تدرجاً بالنسبة للأمريكيات من أصل أفريقي. تتراوح أسباب ذلك ما بين عدم كفاية الوصول إلى خدمات الرعاية الصحية إلى الاختلافات البيولوجية والتي قد تعود إلى المورثات أو التعرض البيئي.



عوامل النجاة

هناك العديد من العوامل التي تؤثر على فرصة بقاء النساء على قيد الحياة، منها التشخيص المبكر للورم، والمظهر الجزيئي. وكذلك، فإن النساء اللاتي يُشخّص لديهن الآن سرطان الثدي تكون فرصة بقائهن على قيد الحياة أعلى مما كانت عليه في العقود الماضية.



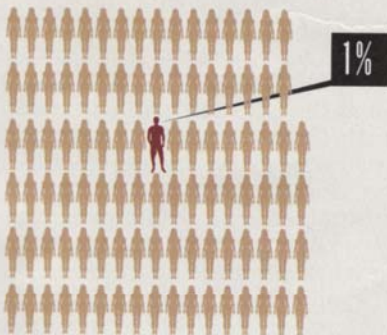
وبسبب التطور الحاصل في الجراحة والكشف المبكر والمعالجات الهرمونية والبيولوجية والكيميائية، يعيش المرضى لسنوات أطول.

يكشف الأطباء سرطان الثدي غالباً حين يكون الورم في منطقة الثدي فقط. حيث تمنح الأورام المتموضعة المريض أفضل إنذار، ومع انتشار السرطان غالباً ما يصبح من العسير جداً معالجته.

يمكن للباحثين أن يضعوا الأهداف العلاجية للمرضى وذلك عن طريق تقسيم الأورام إلى فئات على أساس تركيبها الجزيئي، ومع أن معدل الوفيات يكون منخفضاً في حال المريضات إيجابيات مستقبلات الأستروجين (ER+)، فإن العدد الإجمالي لوفيات سرطان الثدي من هذا النمط تجاوزت تلك المسجلة ضمن مجموعة (HER2+) ومجموعة الثلاثي السلبية، حيث إنها أكثر شيوعاً.

العامل الذكري

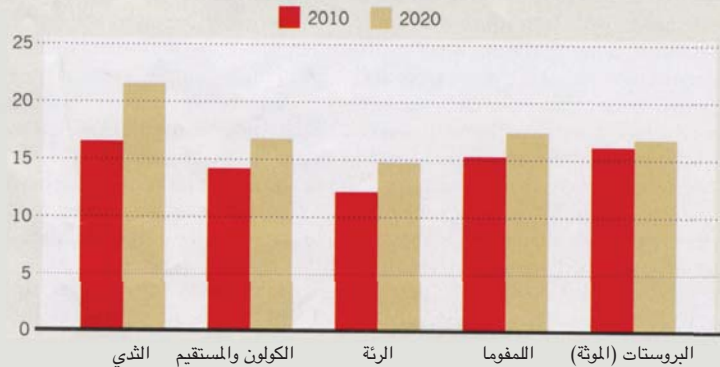
تشكل حالات سرطان الثدي لدى الذكور حوالي 1% من مجمل حالات سرطان الثدي. ومع أن نسب الحدوث يبدو أنها تزداد، إلا أن معدل الوفيات تناقص بنسبة 3.3% في كل عام منذ عام 2000.



كل حالات سرطان الثدي

نجاح حلو ومر

من المتوقع أن ترتفع تكلفة سرطان الثدي بسبب استعمال الأدوية الأفضل والأكثر تكلفة مع ازدياد معدل عمر السكان وارتفاع أعمار المرضى. وبسبب الانتشار الواسع لسرطان الثدي، فإنه من المحتمل أن تكون تكلفته العلاجية هي الأعلى من بين كل أنواع السرطانات الأخرى بحلول عام 2020. وذلك على افتراض زيادة كلفة المشاريع المخطط لها 2% في المرحلة الأولى من العلاج، وزيادة 2% في السنة الأخيرة من الحياة.



الإيجابية في السلبية

الباحثون متأخرون في مجال سرطان الثدي الثلاثي السلبية وفي عدم اكتشاف أهداف الدواء الممكن لمعالجة المرض في هذه المسألة.



عامل النمو البشري (إيجابية HER2)، أو عدم تعبير الورم عن أي مما ذكر والذي يُصنّف عادة باسم سرطان الثدي الثلاثي السلبية (TNBC). وعندما تُحرّض السرطانات هرمونياً أو بواسطة HER2، فإنّ الجيد في هذه الحالات هو وجود علاجات موجهة فعّالة. أما باقي السرطانات فلا توجد أهداف واضحة.

يُعدّ العلاج الكيميائي التقليدي للمريضات المصابات بالـ TNBC، الذي يؤثر على مجموعة واسعة من الخلايا المنقسمة، العلاج الوحيد المتوفر بعد إجراء الجراحة والمعالجة بالأشعة، ولكن هذه المقاربة لاقت نجاحاً متفاوتاً. فهذه الحالات تكون عادة هجومية

أدى النشاط ما بين الاجتماعات في جامعة شمال كارولينا في Chapel Hill، إلى سخرية عالمة الأورام ليزا كاري Lisa Carey بما يوصف حالياً بسرطان الثدي الثلاثي السلبية. «تعريف أي شيء بما ليس هو خيلاً من الناحية العلمية، ولكن سريراً، هو ما حصلنا عليه».

عندما يُشخص سرطان الثدي، فإنّ الورم لديه يُصنّف بوحدة من أربع مجموعات تشريحية مرضية فرعية وذلك بحسب تعبير الورم عن مستقبل الإستروجين (إيجابية ER)، أو مستقبل البروجسترون (إيجابية PR)، أو فرط في تعبير واحدة من أفراد عائلة مستقبل

إيجابية الـ HER2).

تتماثل نسبة مهمة تُقدَّر بـ 50-75% من حالات الـ TNBC مع النمط الفرعي المعروف باسم سرطانات الثدي المشابهة للقاعدية، والتي تتميز بتعبير مرتفع للمورثات التي يُعبَّر عنها بشكل طبيعي في الطبقة الظهارية القاعدية للجلد، مثل مورثات المادة القرنية كيراتين 5، و6، و17. إن معظم حالات سرطان الثدي المشابه للقاعدية تكون من النمط الثلاثي السلبية، ولكن ليس كل الحالات كذلك، وبالتالي فإن كلا المصطلحين ليسا قابلين للتبادل بشكل كامل.

يقول العالم بيرو: "إذا كنّا نريد إحراز تقدم علاجي لحالات TNBC، فإنه يجب علينا استهداف 75% من الحالات المشابهة للقاعدية"، ويضيف: "في حالة وجود أي شيء يساعد مريضات حالات TNBC، فإنه يجب علينا العمل عليه ضمن التجارب السريرية، وعلينا دائماً تتبع علم الأحياء، والغالب في علم الأحياء هو النمط الفرعي المشابه للقاعدية".

أشارت المقاربات الأخرى التي تلقى اهتماماً كبيراً إلى أن التركيز فقط على هذه المجموعة الفرعية المشابهة للقاعدية للـ TNBC قد لا يكون نوعياً بشكل كافٍ لتحقيق نتائج علاجية أوسع، حيث يقول جون كاربتين John Carpten، عالم وراثة السرطان في معهد بحوث علم الوراثة في فونيكس، أريزونا: «ينبغي أن ننظر في كل ورم على حدة». وحتى ما بين الأورام القاعدية، فإن النمو يمكن أن يُحرَّض بواسطة إشارات جزيئية مختلفة، وهكذا يبدو أن البحث بعمق وصولاً إلى الأحداث القيادية الفعالة لبعض الأنواع الورمية هو أمر منطقي كذلك.

خلية بخلية

ينطوي عمل مجموعة كاربتين، وهي مجموعة السلسلة العميقة لأورام TNBC، على سلسلة الخلايا المتعددة ضمن الورم الواحد، وذلك لتحديد الطفرات المرمزة، أو حالات الحذف، أو العبور. عمل هذا الفريق بعد ذلك على دمج هذه المعلومات الجينومية مع البيانات الكلية للانتساح (التي تمثل المورثات المعبَّر عنها)، حيث يأمل أخيراً في دمج البروتين المفسر: وهو مجموعة من البروتينات المعدلة بإضافة مجموعة فسفاتية بواسطة البروتين كيناز، وبالتالي تغيير فعالية البروتين في مسارات الإشارات بين الخلايا. ويقول كاربتين إن هذا النهج سوف يزود الأطباء بصفحة مرجعية عن

ومقاومة بشكل كبير للمعالجة الكيماوية. ويكون معدل البقاء على قيد الحياة لمدة خمس سنوات في حالة الإصابة بالـ TNBC تقارب 77% بالمقارنة مع 93% للأنواع الأخرى من سرطانات الثدي.

تشكّل حالات TNBC 10-20% من مجمل سرطانات الثدي في الولايات المتحدة (انظر "الحقائق الصعبة")، مع معدلات حدوث عالية لدى بعض المجموعات البشرية. فعلى سبيل المثال، يشكّل هذا النمط 30% تقريباً من مجمل سرطانات الثدي عند النساء الأمريكيات من أصل أفريقي. وتكون معظم حالات سرطان الثدي عند النساء اللاتي يحملن طفرات موروثة في مورثة BRCA1 من النمط المذكور، أي TNBC، كما أنها أكثر شيوعاً في النساء الأصغر سناً.

الشركة المختلطة

لا تبدو الأخبار كلها سيئة. إن جزءاً من حالات TNBC تستجيب بشكل جيد للعلاج الكيميائي المعطى قبل الجراحة، كما أن عدداً من هذه الحالات حققت استجابة تامة، بمعنى عدم وجود أية خلايا سرطانية حيّة في وقت الجراحة. ولا تزال الأبحاث المجراة على حالات TNBC في مرحلتها الأولية، حيث لم تبدأ التجارب السريرية المجراة على هذه الحالات قبل عام 2006. وإحراز تقدم في حالات TNBC، فإنه يجب على الباحثين أولاً وضع قبضتهم على البيانات المبشّرة التي تُظهر أن هذا النوع الفرعي من السرطان متغاير. بدأ علماء الأحياء في الوقت الحالي تقسيم حالات TNBC إلى مجموعات فرعية وتفصيل الإشارات الجزيئية التي تقود كل نوع، بأمل إيجاد أهداف تفيد في التجارب السريرية.

يقول العالم جينيفر بيتبول Jennifer Pietenpol، مدير مركز إنجرام فاندربيلت للسرطان في ناشفيل، تينيسي: "نحن نقرّ أن هذا المرض ليس مرضاً واحداً، ونقوم بتصميم تجارب آخذين ذلك بالاعتبار". بدأ في عام 2000 التوجه نحو تعريف سرطانات الثدي من خلال مظاهرها الجزيئية (أو نمط التعبير المورثي) من خلال الدراسة المنشورة لـ landmark بإشراف تشارلز بيرو Charles Perou، المختصّ بعلم وراثة السرطان والذي يعمل الآن في جامعة شمال كارولينا Chapel Hill. حدّد الباحثون خلال العقد الماضي ستة أنماط جزيئية فرعية لسرطان الثدي، تتضمن نمطين من الأنماط اللمعية الفرعية (الذي يماثل عادةً سرطانات إيجابية الـ ER)، والنمط الفرعي: HER2-enriched (الذي يماثل سرطانات

الأورام التي يمكن أن توجههم نحو الأدوية ذات الأثر الأكبر.

بدأت أول الجهود المنشورة عن التسلسل العميق الأول على 104 حالات من الأورام الابتدائية لك TNBC، ووجدت مجموعة واسعة من الطفرات الوراثية. تمتلك بعض الأورام طفرات قليلة الترميز، في حين تمتلك أورام أخرى مئات الطفرات. وأظهر هذا التحليل الذي ترأسه عالم الأمراض الجزيئية صموئيل أبريشيو Samuel Aparicio في مركز أبحاث وكالة السرطان BC في Vancouver، كندا، أن الطفرات السائدة تكون في مورثات كابتة الأورام، مثل المورثة المرزمة P53 (والمسماة TP53)، وكذلك في المورثات الورمية. على كل حال، وفي العديد من الأورام، يسبب عدد قليل جداً من الخلايا الورمية المحتوية على هذه الطفرات إحداث السرطان. وتأكيداً لآراء كاربتين، فقد وجد أبريشيو ومجموعته أن حالات TNBC المشابهة للقاعدية تبدي تنوعاً وراثياً في التشخيص أكثر من حالات TNBC الأخرى. ويقول أبريشيو إنه لا توجد طريقة لمعرفة هذه المعلومات حول الورم أنجع (أكثر فعالية) من سلسلته.

يعود المسبب الأكبر في تطور حالات السرطانات الإيجابية الـ ER والإيجابية HER2 إلى الإشارات عبر هذين المستقبلين. تحاول الأبحاث الآن تحديد فيما إذا كان السرطان المشابه للقاعدية، أو بشكل رئيسي حالات TNBC الأخرى، تشارك أيضاً في التحريضات الجزيئية. ويقول آلان أشورث Alan Ashworth، رئيس إدارة معهد أبحاث السرطان في لندن: "يجب علينا لكي نعرف هذه السرطانات الثلاثية السلبية بشكل إيجابي أن نتعرف على محرّضاتها، ولكننا لم نتمكن من ذلك بعد".

وحتى الآن، فإن المشعر الوحيد في تعريف TNBC هو الطفرات في مورثة BRCA1، والمورثة الكابتة للأورام TP53، وأحياناً الطفرات أو فقدان المورثة الكابتة لورم الأرومة الشبكية-1 (RB1). وبالرغم من محدودية هذه المعلومات، إلا أنها وضعت موضع التطبيق.

اكتشف العالم أشورث وزملاؤه في عام 2005 الدليل الأول وهو أن فقدان BRCA1 قد يستثمر في معالجة TNBC. وفي دراسة ما قبل سريرية، وصف هذا العالم وفريقه مزيجاً من فقدان BRCA1، وتثبيطاً لأنزيم عديد الريبوز أحادي أدينوزيل فسفات للبولي ميراز

(PARP) والذي يُعدُّ قاتلاً للأورام. ينجم تآذي الـ DNA، والذي يكون على شكل تكسر في الـ DNA عن التعرض للأشعة، بما في ذلك أشعة الشمس، والمعالجة الشعاعية، وعن العمليات الاعتيادية للانقسام الخلوي. يقوم الـ PARP في إصلاح التكسر الأحادي الطاق في الـ DNA، في حين تشارك BRCA1 في إصلاح التكسر الثنائي الطاق. وهكذا، فإن الخلايا التي تبدي عوزاً في BRCA1، وكذلك نقصاناً في فعالية PARP تبدي عدم قدرة على إصلاح أذية الـ DNA، وبالتالي فإنها ستموت. وكان هذا التأثير مقنعاً، حيث تمّ تجريب مثبطات PARP عام 2007 في معالجة المريضات الحاملات لطفرات BRCA1.

كانت نتائج هذه التجارب مزيجاً، حيث تستجيب بعض حاملات طفرات BRCA1 بشكل جيد، في حين أن مجموعة أخرى من مريضات TNBC لم تحقق استجابة (دُحضت نتائج هذه الدراسة بإدخال الدواء المسمّى inparib والذي من غير المتوقع أن يكون مثبطاً حقيقياً لـ PARP). ويقول كاري: "إن هذه التغيرات هنا تبدو غير مفهومة لنا. لعلها في حالة TNBC ولكنها لا تُحرّض بواسطة BRCA1. وعليك أن تعيد عدم إصلاح أذية الـ DNA إلى طريق آخر، فمن الممكن أن يكون ذلك بواسطة إصابة الورم بإحدى العوامل المخزّية للـ DNA بشكل مباشر، مثل الأشعة، أو بعض مستحضرات المعالجة الكيماوية التي تسبب تكسيراً غير قابل للإصلاح.

كما أخذ نهج آخر من قبل العالمين بريان شنايدر Bryan Schneider وميلان رادوفيتش Milan Radovich، وهما باحثان في مجال السرطان في مركز أبحاث السرطان في جامعة إنديانا في إنديان أبوليس. حيث إنهم بحثوا عن مواضع الضعف في خلايا TNBC وذلك من خلال مقارنة المجين والنسيج المستنسخ للـ TNBC مع نسيج الثدي عند الأسوياء. ولما كانت خلايا الورم تنقسم بسرعة كبيرة، فإنه لا يبدو مفاجئاً عدم الوجود المنظم لكل من PARP والمورثات في مسار BRCA1 في عيّات TNBC. على كل حال، وفي إحدى الأبحاث غير المنشورة لغاية الآن، اكتشف كل من شنايدر ورادوفيتش أنه يتم التعبير عن كينازات البروتين بمستويات عالية والتي تقوم بتطوير الخلايا الظهارية، كما تعمل على الإبقاء على الخلايا بشكل حيّ. ويقول رادوفيتش: "كنا مندهشين للغاية لعدم وجود دراسات تتناول فرط تعبير الكينازات في سرطان

ويجري حالياً حصر الأهداف الجزيئية الأخرى في بعض التجارب السريرية. وتقوم كاري في تجريب cetuximab، الذي يثبّط مستقبل عامل النمو البشري (EGFR)، الواسم الجزيئي للأورام المشابهة للقاعدية. وإلى الآن، فإن المكاسب المحققة باستعمال cetuximab متواضعة، إذ إن الأورام تجد طريقها للهروب من تثبيط EGFR. ومع ذلك، فإن هذه العالمة لم تتخل عن طريقها حتى الآن. تلك هي بعض من معظم الأورام غير المستقرة وراثياً، فلا يبدو من المستغرب قدرتها على التحايل.

تحرص مجموعة بيتنبول على تحويل المكتشفات إلى مجال التطبيق السريري بالسرعة الممكنة. حيث فرض عدد المريضات أن يكون التركيز بإيجاد معالجات للمريضات المصابات بالسرطان المشابه للقاعدية، وقال فريق العمل إنه واثق من وجود فرصة في المجموعة الأكثر صغراً لمرضى LAR، وأضاف: "سيكون أيّ تقدم يُحرز لأيّ من الأنواع الفرعية مهماً؛ إنه لا يختلف عن الـ Glivec"، مشيراً إلى imatinib، وهو الدواء المستهدف للكيناز، والذي يُعدُّ فعالاً بشدة ضد العديد من الأنماط الفرعية للسرطان. "إذا كان لديك نتائج جيدة جداً ومعتمدة على علاج أكثر دقة، عندئذٍ يمكن لذلك أن يغيّر وجه الرعاية لمرضى الأورام، وهذا ما نحن بصدد حاليّاً".

الثدي، مما يشير نتيجة لذلك إلى أهداف دوائية جديدة".

تصنيف غير المصنف

على كل حال، تعاني هذه التحريات من وجود التغيرات في الـ TNBC يساعد وضع خرائط الجينوم أو الاختلافات في الانتساح للنسيج السليم في الكشف عن المظاهر المسيطرة لـ TNBC المشابه للقاعدية. ولكن من المحتمل أن تحدث هذه الدراسات بعض الإرباكات نتيجة الدراسات الأخرى لحالات TNBC غير المشابه للقاعدية. ولقد بدأت مجموعة بيتنبول بمعالجة هذه المشكلة حيث حصلت على نتائج مهمة جداً، وخاصة بتصنيف المجموعات الفرعية. قام بيتنبول وفريق عمله البحثي بوضع البيانات الممكنة للتعبير الجيني عن العديد من حالات TNBC. أنجز الفريق تحليل مجموعة مؤلفة من 587 ورماً وذلك لتحديد التعبير الجيني للأصناف الفرعية ضمن الـ TNBC.

ونتيجة لهذا التحليل، وجد ستة أنماط متميزة من التعبير الجيني: المشابه للقاعدية-1 (BL1)، والمشابه للقاعدية-2 (BL2)، والتعديل المناعي، واللحمة المتوسطة، والمشابه لجذع اللحمة المتوسطة، ومستقبل الأندروجين اللعبي (LAR). وكما هو متوقع، فقد كان النمطان الفرعان BL1 وBL2 سائدين، حيث شكلاً حوالي 50% من عينات TNBC. وبشكل مدهش، أبدت حوالي 10% من النساء المصابات بالـ TNBC- والموجودة لديهن الأنماط الفرعية للـ LAR- فرط تعبير مستقبل الأندروجين، مما أدّى إلى اقتراح أن هذا النوع من السرطان محرّضُ بهرمونات لا تكون عادة مرتبطة بسرطان الثدي. افترض بيتنبول أن مضادات مستقبل الأندروجين المستعملة في علاج سرطان البروستات قد تكون العلاج المسيطر لهذه المجموعة الفرعية من TNBC، وقالت مجموعته إنه مثال رائع حول أنه كيف يمكن للتصنيف الفرعي لمرض أن يعطي نظرة معمقة حول الطريقة التي يمكن أن تفيد المرضى، كما بيّن فريق عمل بيتنبول أن الخطوط الخلوية TNBC تعمل على نمذجة استجابة الأنماط الفرعية الستة للأدوية التي تم اختيارها تبعاً لمظاهر التعبير الوراثي. فعلى سبيل المثال، يمكن التنبؤ بأن الخلايا التي تقوم بإبداء الأنماط الفرعية BL1 وBL2 تحتوي خللاً في إصلاح الـ DNA، وعن كونه غير مستقر وراثياً. وكانت هذه الخلايا حساسة وبشكل كبير للـ cisplatin، وهو الدواء الذي يسبب تخريب وموت الخلايا التي لا يمكنها إصلاح أذية DNA.

إن الخيارات المستقبلية لعلاج حالات TNBC أخذة في الاتساع.



سرطان الثدي ... نظرة تشخيصية

يعرض التسلسل الكلي لجينوم سرطان الثدي نطاق تنوع الورم، ويساعد في التحديد الدقيق لوسائل التشخيص والعلاج المستهدف.

من إخضاعهم للعلاج الكيميائي. وخلال العقد الماضي، كشفت قياسات الجينوم الواسعة لسلسلة الـ DNA، وعدد النسخ، والبنية، ومستويات التعبير الجيني، وجود خلل متنوع جداً في أورام الثدي الفردية، بين الأورام المختلفة، وخلال مراحل مختلفة من تطور الورم. وتتضمن هذه الزيغانات (الانحرافات) العديد من الجينات، ومن ضمنها جينات متعددة مؤثرة (متورطة) في السرطان.

تفتح هذه التحليلات المجال أمام دراسات وظيفية واسعة للجينوم بدأت بالتعرّف على جينات زائفة تساهم في التغييرات في العمليات الفيزيولوجية التي تحدث في سرطان الثدي، على أمل أن يكون ذلك محصّلة للشروع في العمل العلاجي المستهدف. وقد شجّعت هذه الدراسات تطوير علاجات تعالج بفعالية الورم الذي يكون فيه الجين ERBB2 متضخماً. وبالتوازي، فإن منظومات «في الزجاج in vitro» التي تُعدّ بمنزلة سمات نموذجية لتنوع سرطان الثدي، تُستعمل للتعرف إلى الميزات الجزيئية التي تُنبئ بالاستجابات العلاجية. وقد حرّضت هذه الجهود تطوير تقنيات ذات ميز عالٍ وطاقات إنتاجية قصوى، ومن ضمنها تحليل الصفيحة المجهريّة microarray analysis وسلسلة الـ DNA والـ RNA المتوازنة بشكل هائل، والتي تزوّد بمعلومات مفصّلة حول طبيعة السرطان الذي يسبب الزيغانات (الانحرافات).

تصف الأوراق العلمية الخمس المنشورة في مجلة Nature في عددها الصادر في 21 حزيران/يونيو عام 2012 تطبيق هذه التقنيات على مجموعة من سرطانات الثدي. فقد حلّ كورتيس Curtis ومعاونوه عدد النسخ، والتغييرات المتسلسلة التي تُعرّف بتعدد الأشكال النكلوتيدية المفردة single nucleotide polymorphisms، ومعدلات انتساخ الجين في 2000 حالة من سرطان الثدي تشمل جميع النماذج المعروفة. كما حدّدوا 45 منطقة لتضخيم متسلسل أو حذف جزئي يحرّزان الجينات التي يُحتمل أن تكون على صلة بالفيزيولوجيا المرضية لسرطان الثدي. وتُعدّ هذه المناطق حالياً موضحة بما فيه الكفاية كي يشرع الباحثون بإجراء دراسات حول

إن القدرة على إيجاد معلومات حول تقانات تحليل الجينوم تزداد بمعدّل يفوق الضعف عبر أداء حاسوبي يتم إنجاز كل 18 شهراً بفضل صناعة أنصاف النواقل. وتُعدّ طرائق تحليل الجينوم حالياً موثوقة وسريعة وقوية بما فيه الكفاية، إذ إنها تستند على جهود لتوضيح التصميم الهندسي الجزيئي للسرطانات البشرية، ويمكن أن تُستعمل، في بعض الحالات، في الممارسة السريرية الروتينية. وقد نشرت مجلة Nature في عددها الصادر في 21 حزيران/يونيو من هذا العام خمس ورقات علمية تناولت تحاليل الجينوم الكلية لمجموعة من سرطانات الثدي المختلفة، وقدمت صورة شاملة عن التنوع الجيني لسرطان الثدي، كما اقترحت استراتيجيات تصنيف محسّنة للورم وخطوطاً جديدة من الشروع في الإجراء العلاجي.

تسمح تقنيات تحليل الجينوم بكشف حالات الشذوذ الجينية المتعدّدة، بما في ذلك تغييرات سلسلة الـ DNA، والتغييرات البنيوية (مثل تغييرات الموضع - الإرفاءات) التي تعدّل التعليمات التي تحدث في قطع الـ DNA الخاصة بالجينوم، وتنسخ المغايرات العديدة التي تكون فيها كل قطع الـ DNA مضخمة أو مضاعفة أو محذوفة. كما أن هذه التقنيات تزوّد بمعلومات حول مجموعة من كافة جزيئات الـ RNA (transcriptome) - أي تنمّة جزيئات الـ RNA المنسوخة من الـ DNA - في وقت معيّن وفي نسج معيّن. فضلاً عن ذلك، يمكن لهذه التقنيات أن تعطي إشارة عن تعديلات التخلّق المتوالي epigenetic modifications، وهي عبارة عن تعديلات كيميائية في الـ DNA ترتبط بالبروتينات التي تنظّم معدلات انتساخ الجين دون تغيير سلسلة النكلوتيد.

يُظهر طيف واسع من دراسات تتعلق بمجموعة من كافة جزيئات الـ RNA لمريضات مصابات بسرطان الثدي أن الأورام يمكن أن تنظّم في أنواع فرعية على أساس نماذج التعبير الجيني التي تختلف في النتيجة السريرية. وقد أدّى هذا التقدّم إلى تطوير مقاييسات سريرية تُستخدم حالياً لتمييز المريضات ممن لديهن خطر أقلّ لنكس الإصابة بالسرطان وذلك لضمان مراقبتهم بدلاً

بأورام ذات تواتر منخفض من الخلايا إيجابية Ki67. ويقتضي هذا الاكتشاف معرفة التغيرات الجينية التي تؤدي إلى إلغاء انتظام تناسخ الـ DNA وتصحيح العمليات في هذه المقاومة الدوائية. على أية حال، إن التنبؤ بمصدرٍ وحيدٍ للمقاومة لم ينبثق من هذه الدراسة.

وأخيراً، اختبر بانرجي Banerji ومعاونوه (Nature 486, 2012) الطفرات الجسدية في سرطانات الثدي المتنوعة، ووثقوا نسبة الطفرات غير الصامتة (تلك التي تغير تسلسل الحموض الأمينية للبروتين) فيما يتعلق بطفرة واحدة لكل مليون زوج أساسي من الـ DNA. كما أضافت دراستهم ثلاثة زيغانات (انحرافات) إلى قائمة تلك التي تساهم في الإصابة بسرطان الثدي، وتتمثل بطفرات في الجينات CBFB و RUNX1 والاندماج الجيني MAGI3-AKT3.

وتعدُّ المعطيات الواردة في الورقات العلمية الخمس المذكورة آنفاً بمنزلة اختبار بارز بالنسبة لقوة التقانات الجينية بهدف تسليط الضوء على الحالة المرضية المعقدة، كما أنها تعطينا نظرة أكثر شمولية حتى الآن إلى الدعامات الجزيئية لسرطانات الثدي. على أية حال، ما يزال هناك الكثير مما يمكن إنجازه لجعل هذه المعلومات في صلب الممارسة السريرية الروتينية. وتظهر هذه الدراسات، وتلك التي سبقتها، أن سرطانات الثدي الفردية تحمل بشكل نموذجي بضعة شذوذات مميزة وظيفياً ومتسقة، بالتوازي مع العشرات إلى الآلاف من التغيرات الأخرى التي تكون نادرة أو فريدة بالنسبة للأورام الفردية، وحول القليل مما هو معروف منها. إننا بحاجة لفهم أيٍّ من هذه الجينات يساهم في تكوّن الأورام أو تعاقبها، وكيفية تعاون هذه المجموعة من الزيغانات (الانحرافات)، أي التغيرات أثناء تطور الورم والتفاعل مع البيئة المكروية للورم، وكذلك كيفية تنظيمها سلوك كل ورم والاستجابة للعلاج. وإن فهم هذه البيولوجية غير المنظمة (غير المراقبة) يجب أن يسهل تطوير طرائق علاجية تستهدف مسالك خلوية نوعية، بما في ذلك علاجات توافقية، والتي يُحتمل أن تكون مطلوبة لتحقيق مزيد من الاستجابات الدائمة لدى المرضى.

على أية حال، إن تطوير استراتيجية علاجية سيتطلب توثيق الهدف وتحليل جينوم الورم (لاسيما الأورام التي تستجيب للمعالجة) وتنظيم وتحليل البيانات التالية السريرية clinical metadata وفق مقياس لم تتم بموجبه محاولة فعل ذلك حتى الآن. ومع أن ذلك يُعدُّ فرصة مرعبة، يبقى الأمل أن الدقة التي تُشخص بها سرطانات الثدي وتُعالج ستكون محسنة من خلال تحديد وسائل (أهداف) دوائية جديدة، وبالقدرة على تحديد السرطانات وفق أنماط فرعية جزيئية ترتبط بالمعالجات الفعالة. وهذا الأمر يمكن تحقيقه فقط عبر ارتقاء بارز في علم القياس والمقدرة الحسابية.

الجينات المُسيقة driver genes التي يُتوقع تموضعها في تلك المناطق. كذلك دمج كورتيس ومعاونوه قياساتهم حول عدد النسخ والتعبير الجيني لتعريف أنواع فرعية جديدة من سرطان الثدي التي ترتبط بالنتائج المختلفة للمرضى، رغم أن هذه الارتباطات ليست قوية بما فيه الكفاية حالياً لكي تطبق سريرياً (في المشافي).

لقد تضاعفت سرطانات الثدي ثلاثية السلبية عند أولئك بحيث لا تُظهر الأورام ERBB2 ولا الجينات التي تكوّد (ترمز) مستقبلات الإستروجين والبروجستيرون. وقد قدر شاه Shah ومعاونوه الطفرات وعدد النسخ والتعبير الجيني في سرطانات الثدي ثلاثية السلبية، ووجدوا تواترات في شذوذات عدد النسخ وطفرات متنوعة بدرجة كبيرة بين الأورام وضمنها، وهو ما يشير إلى أن الطفرات يمكن أن تظهر في مراحل متعددة من تقدم الورم. كما أن دراستهم تسمي ثلاثة جينات (TB53, PIK3CA, PTEN) ذات صلة بتطور سرطان الثدي في مرحله المبكرة. ومما يثير الاهتمام أن ثلث الجينات المعدلة (المحوّرة) المنخفضة الإصابة التي تعرف إليها الباحثون كانت تُنتسخ في الـ RNA، وهو ما يوحي بأنها ربما تكون طفرات عابرة (عرضية) غير مرتبطة بالسرطان و/أو بالطفرات ذات العلاقة بجينات نشاط ورمي كابت.

وقد حلل ستيفنس Stephens ومعاونوه الطفرات الجسدية وعدد النسخ في 100 حالة من سرطانات الثدي، واكتشفوا زيغانات (انحرافات) عديدة بما في ذلك تسعة جينات سرطانية جديدة طُفرت بشكل نادر ولكن بتواتر أكبر مما كان يُتوقع مصادفته، وهو ما يُوّشر إلى امتلاكها أدواراً وظيفية في السرطان الذي تظهر فيه. ويتوقع أن يقود العديد من هذه الطفرات إلى التعبير عن البروتينات المبتورة (المشذبة)، الأمر الذي يشير إلى أن البروتينات، بأشكالها الطبيعية، يُحتمل أن يكون لديها أدوار مضمّدة للورم. ويذكر المؤلفون أيضاً أن بدائل الـ DNA الأساسية المؤكدة ترتبط بقوة بعمر المريض في الأورام التي لا تبدي فرطاً في تعبير overexpress مستقبل الإستروجين (أي الأورام السلبية مستقبل الإستروجين) ولكن الأمر ليس كذلك في الأورام الإيجابية مستقبل الإستروجين، ويلمّحون إلى اختلاف مهم في ديناميكيات تراكم الطفرات في هذين النمطين من الورم.

وركز إليس Ellis ومعاونوه، في العدد المذكور آنفاً من مجلة Nature، على سرطانات الثدي الإيجابية مستقبل الإستروجين. كما قيّموا جينات الأورام لدى مرضى مشاركين في التقييم السريري السابق للجراحة فيما يتعلق باستجاباتهم لصف من العقاقير يُدعى مثبطات الأروماتاز aromatase inhibitors. وأظهر الباحثون أن الأورام التي تمتلك تواتراً عالياً من الخلايا التي تُظهر البروتين، أي الخلايا Ki67، التي ترتبط بمقاومة مثبطات الأروماتاز، تحتوي على تواتر مرتفع من الطفرات الجسدية (أي تلك التي تبرز خلال تعاقب الورم بدلاً من كونها مورثة)، وعلى تغيرات في بنية الجينوم يمكن مقارنتها

الولادة وسرطان الثدي

تُظهر الأدلة المتزايدة أن المريضات الحوامل يمكن أن يتغلبن على سرطان الثدي دون تعريض الطفل الذي لم يولد بعد للخطر.

هناك مشكلة أخرى تتمثل في أن الدراسات المختلفة حول سرطان الثدي المترافق مع الحمل يختلف بعضها عن بعض من ناحية تعريف هذه المشكلة، وقد تشمل أوراماً مشخّصة بعد سنة واحدة من الولادة. بعض الباحثين معنيون بهذه المشكلة لأنها قد تؤدي إلى انحراف نتائج البيانات. اقترحت إليس كاردونيك Elyce Cardonick، مختصة في الحمل العالية الخطورة في مشفى كوبر Cooper الجامعي في كامدن Camden، في نيوجرسي، استعمال إطار زمني time frame أقصر من أجل استبعاد الأورام التي تتطور بعد الحمل. تقول إليس: "إن الورم الذي يُكتشف خلال سنة واحدة بعد الولادة ربما يكون قد تشكل بعد حدوث الحمل ولكنه قد لا يُكتشف خلال الأشهر الستة الأولى بعد الولادة".

ونتيجة لذلك، فإن المخاطر النوعية لسرطان الثدي المترافق مع الحمل ماتزال مبهمّة. عندما تتم مقارنة المريضات الحوامل مع

حينما تواجه المرأة الحامل بتشخيص سرطان الثدي، فإن الجمع بين هذين العنّين يكون أكثر مما يمكن تحمّله. يقول فيدرو بيكاتوري Fedro Peccatori، وهو مختصّ بالسرطانات المترافقة مع الحمل في المعهد الأوربي للأورام بميلان، في إيطاليا: "إذا كان أول شيء يقوله الطبيب للمريضة بأن عليها أن تختار بين نفسها وبين الحمل، فإن ذلك أمر خاطيء كما نعلم". وعلى الرغم من ذلك، فإنه من المعلوم أن الكثير من الأطباء لا يدركون بشكل كامل كيف يؤثر الحمل على سير السرطان والخيارات العلاجية والكثير من جوانب هذه العلاقة مايزال قيد الدراسة.

هناك 1 من كل 3000 ولادة مترافق مع تشخيص سرطان الثدي، وهذا الرقم صغير، ولكنه قد يأخذ في الازدياد بسبب تزايد عدد النسوة اللواتي يتأخرن في الحمل حتى يبلغن العمر الذي يصبح فيه خطر حدوث سرطان الثدي. أظهرت دراسة نرويجية وجود زيادة سنوية قدرها 2.5% لخطر حدوث السرطان خلال الحمل، وكان سرطان الثدي هو الأكثر تشخيصاً.

بين عدد كبير من الدراسات أن حالات سرطان الثدي المترافقة مع الحمل تكون أكبر وأكثر عدوانية، ويميل وضع المريضات لأن يكون أسوأ عموماً مقارنة مع النساء المصابات بسرطان الثدي من غير الحوامل، إلا أن الأمر في الواقع أكثر تعقيداً.

نجمت الزيادة في تكرارية السرطانات المتأخرة المرحلة في معظم الدراسات عن التأخر في التشخيص. تحدث تغييرات فيزيولوجية للثدي خلال الحمل وهي قد تحجب النمو السرطاني. يقول بيكاتوري Peccatori: "قد يكون من الصعوبة بمكان تمييز كتل الثدي التي تتشكل خلال الحمل عن الكتل التنشئية الحقيقية". والزيادة في كثافة نسيج الثدي تجعل تفسير التصوير الشعاعي للثدي (الماموغرافي) صعباً.



الأم وطفلها الرضيع بصحة جيدة بعد العلاج الكيماوي.

كاردونيك: "الأطفال الأقل نمواً تركّزوا في المجموعات التي ولدت بشكل باكر".

إن ندرة سرطان الثدي المترافق مع الحمل تجعل من الصعب الوصول إلى استنتاج دقيق فيما يتعلق بالمخاطر الطويلة الأمد وتأثيراتها على صحة الأطفال. إن التسجيل المتعدد المراكز -multi-institutional registry، كمشروع أمانت لسرطان والحمل في أوربة ومشروع تسجيل السرطان والحمل لكاردونيك في الولايات المتحدة، يمكن أن يكون مفيداً ومساعداً. تسعى هذه المجموعات البحثية لتحويل هذه التقارير المعزولة إلى بيانات صلبة إحصائياً، وذلك من خلال جمع القدر الأكبر من المعلومات حول الشفاء والتأثيرات الصحية الطويلة الأمد لكل من الأم والأطفال بعد استعمال العلاجات المختلفة خلال الحمل. يقول بيكاتوري: "من المهم جداً أن نتعلم من مرضانا السابقين ماذا يمكننا أن نقوم به لمرضانا المستقبليين".

يأمل الأطباء في الوقت الحالي أن البيانات الموجودة سوف تؤدي لطمأنئة النساء اللواتي شُخص لديهن سرطان الثدي بأنهن سوف يتمكن من الاستمرار بالحمل حتى الولادة. يمكن لأولئك المريضات أن يستفدن من المنظمات التي تصلهم بالمريضات اللواتي نجون من سرطان الثدي. إحدى هذه الشبكات هي شبكة الأمل لاثنين Hope for two الموجودة في أميرست Amherst، نيويورك، والتي يعمل كاردونيك فيها مستشاراً. يقول كاردونيك: "التحدث لمريضة ما أُصيبت بسرطان الثدي قد يكون مفيداً ولكنه لا يمكن أن يكون كالتحدث إلى مريضة أُصيبت بالمرض ذاته ونجحت في ولادة طفلها".

نظيرتهن من غير الحوامل، اعتماداً على بعض المعايير كالعمر ودرجة الورم، فإن الاختلافات في خصائص الورم تختفي بشكل كبير. أشارت حفنة من الدراسات، ومنها دراسة حديثة لفريق بيكاتوري، إلى وجود زيادة صغيرة، ولكنها ذات أهمية معنوية، في خطورة نكس سرطان الثدي لدى المريضات المشخصات أثناء الحمل.

وجد الخبراء في مجال السرطان أثناء الحمل، ولحسن الحظ، أن كل خيارات المعالجات التقليدية يجب أن تبقى مطروحة للاستعمال. يقول فريدريك أمانت Frederic Amant، وهو طبيب أورام نسائية في الجامعة الكاثوليكية في لوفن Leuven، بلجيكا: "لدينا كمية جيدة من البيانات، وفي اعتقادي أنه قد يصبح من الصعب أكثر فأكثر تبرير إنهاء الحمل". فعلى سبيل المثال، من الممكن إجراء عملية جراحية بسلام بعد الثلث الأول من الحمل. ويمكن إجراء المعالجة الشعاعية كمتابعة follow-up وبمعدل خطورة منخفض للجنين المتشكل خلال الثلث الثاني من الحمل، في حين يجب تأجيل المعالجة الشعاعية للمريضات خلال المراحل الأخيرة من الحمل إلى فترة ما بعد الولادة".

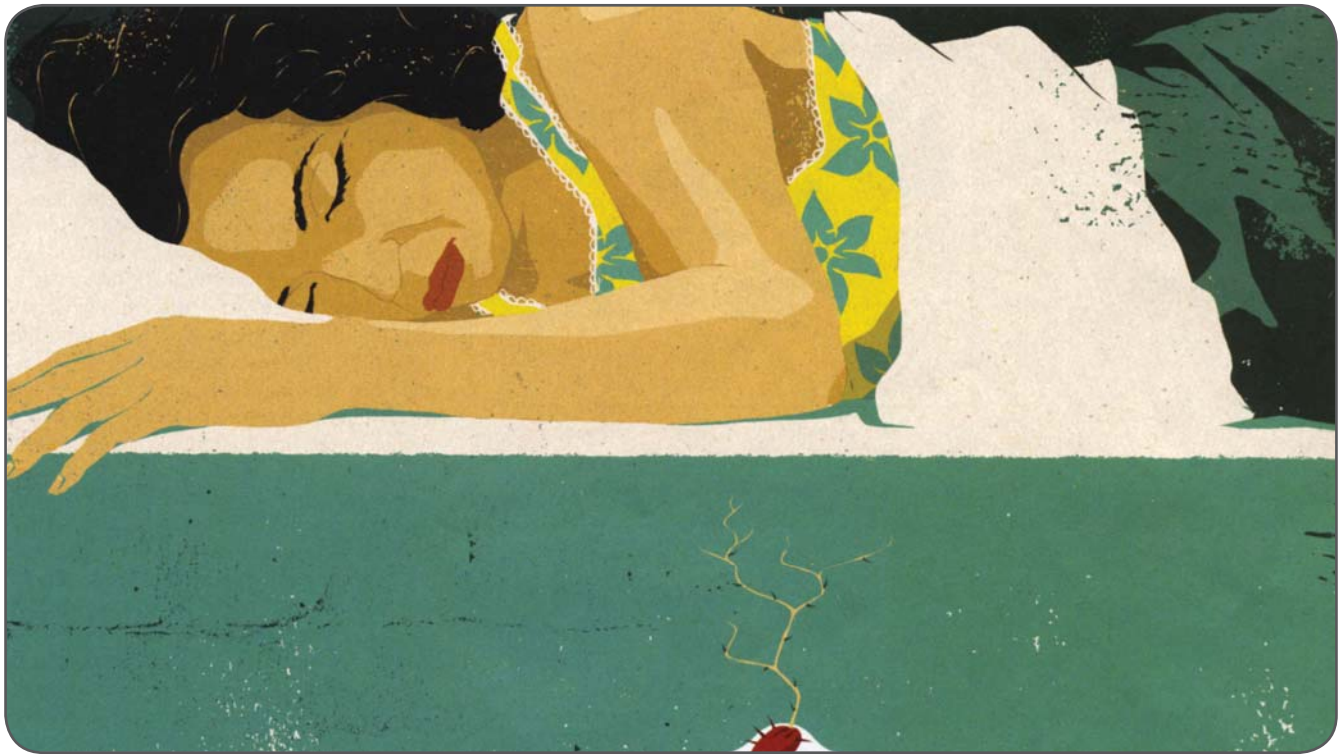
العمل كالمعتاد

تبقى معظم أدوية المعالجة الكيميائية، والتي تُعطى تقليدياً بشكل مساعد للعمل الجراحي، قابلة للاستعمال. يقول أمانت: "نريد أن نعطي النساء الحوامل المعالجة الكيميائية نفسها التي نعطيها لغير الحوامل". ويضيف: "إن أفضل احتمال، من أجل أفضل إنذار، هو أن نعطي المعالجة النموذجية". يجب تجنّب المعالجة الشعاعية خلال الثلث الأول من الحمل ولكن عند بلوغ الأسبوع 15 فإن الأعضاء تكون قد نضجت إلى مرحلة تصبح فيها العيوب الخلقية ليست ذات شأن خطير. هناك بعض الأدوية التي ثبتت خطورتها على صحة الجنين، كحاصرات مستقبلات الإستروجين (Tamoxifen) والدواء المكوّن من الأضداد والمسّمى (Trastuzumab (Herceptin). لذلك ينصح الأطباء بعدم استعمال هذه الأدوية إلا بعد الولادة.

بيّنت الدراسات الطويلة الأمد بأن الأطفال الذين تعرّضوا للمعالجة الكيميائية وهم في الرحم In Utero لا يعانون من أية تأثيرات مرضية خطيرة عندما يكبرون في السن. نشر أمانت وزملاؤه دراسة حديثة قاموا فيها بمعاينة مجموعة من الأطفال حتى سن الثامنة عشر من العمر واستنتجوا بأنه لا يوجد تأثير ذو معنى للمعالجة المضادة للسرطان على التطور الفيزيولوجي أو مؤشرات الاستعراف. في الحقيقة، إن قرار التعرّض للمعالجة الكيميائية أقل حسماً من تحريض الولادة المبكرة للتقليل من التعرض للدواء. يقول

الاستيقاظ الفظ

تبدو معظم حالات سرطان الثدي المكتشفة بشكل مبكر قابلة للعلاج إلا أن بقايا السرطان القاتل قد تبقى في الجسم بشكل نائم.



انتشر المرض لديهن وانتقل إلى مواضع خارج الثدي عند تشخيص المرض، فإن الصورة تظل محزنة. وحتى الآن لا تملك المريضة التي لديها سرطان ثدي مع حدوث انتقالات فرصة تزيد على 22% للبقاء أكثر من عشر سنوات.

أكثر رسم بياني يزعج تشامبرز هو لإحدى المريضات التي لديها سرطان ثدي موضعي دون دلائل على وجود انتقالات عند تشخيص المرض. عقداً بعد عقد تتناقص منحنيات البقاء لهذه المجموعات من المريضات مع مرور الزمن ويبلغ المعدل الحالي للبقاء لعشر سنوات 86%. تقول تشامبرز: "إن ذلك يعني أنه على الرغم من أن تلك المريضة تبدو خالية من المرض، إلا أنه يوجد هناك خلايا ورمية خفية في أجسام أولئك النسوة". تكمن هذه الخلايا في حالة معلقة كالرسوم المتحركة الثابتة. على أية حال،

تملك أن تشامبرز Ann Chambers، وهي طبيبة أورام تعمل في برنامج لندن المحلي للسرطان في كندا، مجموعة من الصور في مكتبها، وتقول: "أنا أهدق في تلك الصور طوال الوقت". استغرق تجميع هذه الجداول أكثر من 60 عاماً في مركز أندرسن م. د. للسرطان بهيوستن في تكساس، وهي تظهر كيفية تغير منحنيات البقاء survival curves لعشر سنوات لسرطان الثدي الموضعي ونقائله خلال عشر سنوات. تقول تشامبرز إن الصورة التي قاموا برسمها لسرطان الثدي تحتوي على مناطق مظلمة وأخرى مضيئة. من ناحية أولى، تحسّن معدل البقاء الإجمالي لمريضات سرطان الثدي بشكل كبير. منذ ستين عاماً كان ربع المريضات على قيد الحياة بعد عشر سنوات من تشخيص المرض، أما الآن فإن الرقم قد تجاوز ثلاثة الأرباع. ومن ناحية ثانية، بالنسبة للمريضات اللواتي

المریضة من المعالجة الكيميائية یترافق مع خطورة عالية لحدوث النكس. یقول ماسیمو کریستوفانیلی Massimo Cristofanilli، وهو طیبیب وباحث متخصص بسرطان الثدي لدى مركز فوكس تشیس للسرطان في فيلادلفیا، بنسلفانيا: "یمكن أن تزودنا مراقبة هذه الخلايا الورمية الجوالّة خلال المعالجة بوسيلة لتعقب الورم في المریضة مع مرور الزمن وضبط المعالجة تبعاً لذلك". ویقول أيضاً: "تزودنا الخلايا الورمية الجوالّة بتقييم المرض بالزمن الحقيقي -real time assessment". فعلى سبیل المثال، قد یكون لدى المریضة ورم بدئي یعبر عن كمية طبيعية من المستقبل الورمي HER2 (ورم سلبي المستقبل HER2). إذا أظهر الاختبار لاحقاً وجود الخلايا الورمية الجوالّة التي تبدي فرطاً في تعبير overexpress المستقبل HER2 (خلايا إيجابية HER2) فإن هذه المعلومة الجديدة سوف توسع من الخيارات العلاجية، وبالتالي فإن المریضة یمكن أن تكون مرشحة للمعالجات التي تستهدف HER2، مثل تراستوزوماب trastuzumab (Herceptin) ولاباتینیب lapatinib. تقول تشامبرز: "سابقاً لم یكن ذلك ممكناً. إن التعبير عن المستقبلات الهرمونية یمكن أن یكون مختلفاً"، وتضيف تشامبرز: "قد تؤدي مراقبة حالة المستقبلات الإستروجينية والبروجسترونية للخلايا الورمية الجوالّة إلى تبني طرائق أخرى لمعالجة المریضة مع مرور الزمن.

الخلايا الورمية الجوالّة هي أهداف محتملة جذابة لمتابعة حالة المرض وإنذاره بسبب سهولة الوصول إليها من خلال سحب دم

قد تكون هذه ظاهرة نادرة حتى بعد 25 سنة من تشخيص الورم، وهذه الخلايا الهاجعة یمكن أن تستيقظ من جديد وتنمو وتشكل نقائل كاملة، وفي النهاية تقتل المریضة التي كانت تُعدُّ فيما مضى معالجة وشفافية من السرطان.

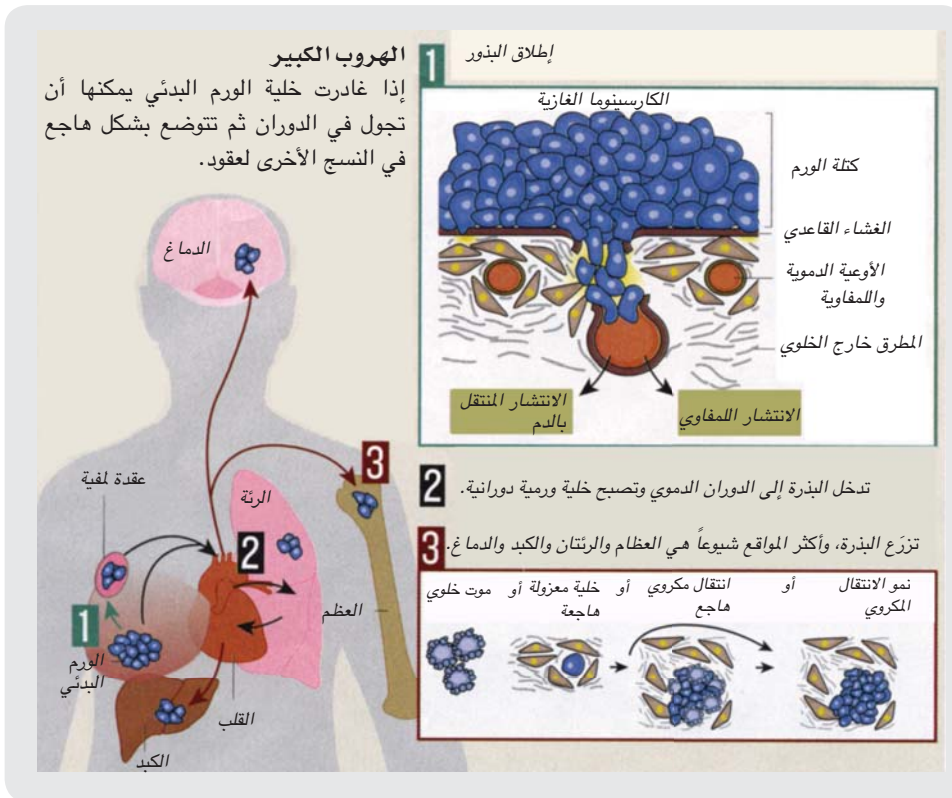
تبقى الخلايا التي تزيد من حدوث هذه الانتقالات المتأخرة خفيّة. أين تتخفّى هذه الخلايا؟ ولماذا تستيقظ من جديد؟ یقول كلاوس بانتل Klaus Pantel، وهو طیبیب أورام لدى المركز الطبی بجامعة هامبورغ -آيندورف في ألمانيا: "هذه مسألة بيولوجية غريبة. إذا استطعنا فهم كيفية قيام الجسم بالسيطرة على هذا الورم مدة 10 إلى 15 سنة، ومعرفة ما الذي یوقف هذه السيطرة ویؤدي إلى حدوث نكس هذه النقائل، یمكننا توقع استراتيجيات جديدة كلياً للسيطرة على السرطان المنتشر".

البذور والترية

هناك شيء واحد نعرفه عن هذه الخلايا الهاجعة وهو المصدر الذي أتت منه. في معظم المریضات اللواتي تطورت لديهن انتقالات سرطانية، خضعت الخلايا الورمية إلى شلال من التحولات في الوقت الذي شُخص فيه المرض، مما سمح للكثير منها أن تهرب من موقع الورم البدئي. تدخل هذه الخلايا إلى مجرى الدم إما بشكل مباشر أو عن طريق العقد اللمفية وتجول في البدن كاملاً. یقول کریستوف كلاين Christoph Klein، وهو عالم في بيولوجيا السرطان

في جامعة ريغينسبيرغ في ألمانيا: "إن الانتشار يحدث في السرطان كحادثة مبكرة". في الحقيقة، أظهر بحث أجري من قبل كلاين وآخرين بأنه یمكن كشف الخلايا الورمية الهاربة حتى في المریضات اللواتي شُخص لديهن كارسينوما الأقمية في الموقع ductal carcinoma in situ (DCIS)، وهي مرحلة مبكرة من سرطان الثدي حيث یكون فيها الورم محددًا ببطانة أقمية الحليب.

تُدعى الخلايا الهاربة إلى مجرى الدم بالخلايا الورمية الجوالّة (circulating tumour cells (CTCs))، وهي البذور الكامنة للانتقالات المستقبلية. إن وجود هذه الخلايا الورمية الجوالّة بعد أن تنتهي



chemokines إضافة إلى مجموعة من البروتينات والحموض النووية المرتبطة بالغشاء تُدعى الإكسوزومات exosomes - والتي تُعدُّ المناطق المستهدفة لكي تتقبل الخلايا القادمة. وبمعنى آخر، فإن البذرة تسمد التربة مقدماً. يدعو لايدن Lyden وزملاؤه هذه البيئة الصغرية بالركن الملائم لما قبل الانتقالات pre-metastatic niches، وهم يقترحون أنه يمكن منع هذه الانتقالات من خلال تحديد هذه الإشارات البدئية وتثبيطها.

تستمر عملية إعادة عرض الموقع site remodeling بعد استقرار الخلايا الورمية الجوّالة في الموقع الجديد حيث تُعرف من الآن فصاعداً باسم الخلايا الورمية المنتشرة disseminated tumour cells (DTCs). اقترحت الأبحاث الجديدة أن هذا النوع من الاتصال يمكن أن يحدث أيضاً بشكل عكسي. سوف تواجه الخلايا الورمية التي تصل إلى العظام الخلايا اللحمية الهادئة quiescent stromal cells في نقي العظم. يقول لايدن: «من المحتمل أن تتعلم الخلايا الورمية من الخلايا المحيطة». بيّنت الدراسات في الزجاج in vitro أن خلايا سرطان الثدي قد تستولي على الرنا الميكروي microRNA في لحمة stroma نقي العظم محرّضاً إياها لتغدو هادئة quiescent. يقول لايدن: «يمكن للرنا الميكروي المتحرّر من نقي العظم أن يقوم بإعادة تأهيل الخلايا الورمية لكي تصبح أكثر شبيهاً بالخلايا الجذعية لنقي العظم قائلاً لها (كوني هادئة ولا تنتشري وأبقي هنا في نقي العظم)»، ويضيف لايدن: «تزيد عملية إعادة التأهيل احتمال حدوث شذوذ آخر. ويمكن للخلايا الجذعية المنتجة للدم (طليعة خلايا الدم) أن تغادر النقي وتجد في الجسم. وإذا تمت إعادة برمجة الخلايا الورمية المنتشرة لتتصرف مثل هذه الخلايا، فقد تقوم الخلايا الورمية المنتشرة برحلة وتجدول ضمن جهاز الدوران». ويتساءل لايدن: «إذا كانت تلك الخلايا موجودة في نقي العظم، فهل يعني هذا بأنها نائمة هناك؟ أو هل هي مشابهة للخلايا الجذعية لنقي العظم حيث يمكنها الخروج إلى الدوران والعودة إلى النقي مجدداً؟ إذا كان ذلك صحيحاً، فإن نقي العظم يمكن أن يكون خزاناً طويلاً الأمد للانتقالات». تقول باتريسيا ستيغ Patricia Steeg، وهي عالمة جزيئية لدى المعهد القومي للسرطان في باثيسدا Bathesda في ماريلاند، بأنه يمكن أن تتوضع الخلايا المشتقة من نقي العظم في موضع ملائم من أي مكان من الجسم وتكون دليلاً على هذه الاحتمالية، وتضيف: «إن ذلك يقترح وبكل تأكيد أن خلايا نقي العظم توفر ملاذاً آمناً للخلايا الورمية الهاجعة».

يقوم بانتل بتحليل الخلايا الورمية المنتشرة في نقي العظم لدى المريضات المصابات بسرطان الثدي من أكثر من عشرين عاماً.

بسيط. صادقت إدارة الدواء والغذاء الأمريكية على جهاز للكشف عن الخلايا الورمية الجوّالة يُدعى Cell-Search (صُنِع من قبل شركة Veridex في Raritan، في نيوجرسي)، حيث يقوم هذا الجهاز بالكشف عن الخلايا الورمية في عيّنة دموية باستعمال جزيئات دقيقة ممغنطة مطلية بـضد antibody ضد معلم marker معروف للخلايا الظهارية.

على أية حال، قد يُفقد هذا المعلم أحياناً عندما تغادر الخلايا الورم البدئي، ويخمن الباحثون أن الخلايا الورمية الجوّالة تكون غائبة في ثلث المريضات تقريباً. تستعمل المقاربات البديلة لمعلمات بديلة للتمييز بين الخلايا الورمية أو تقانة السائلة الميكروية microfluidic من أجل فصل الخلايا الظهارية الورمية عن خلايا الدم الصغيرة. يقول ديفيد لايدن David Lyden، وهو عالم بيولوجيا السرطان وطبيب أورام أطفال في كلية وييل كورنل الطبية ومركز سلون-كيتريغ Memorial Sloan-Kettering التذكاري للسرطان في نيويورك: «في كلتا الحالتين، تشبه المشكلة البحث عن إبرة في كومة قش، لأن عدد خلايا الدم البيضاء قد يفوق عدد الخلايا الورمية الجوّالة بنسبة 500,000 إلى 1».

إعادة التأهيل الخلوية

تقول تشامبرز: «لا تتطور معظم الخلايا الورمية الجوّالة إلى أورام انتقالية كاملة، فهي مجرد بذور. يجب عليها في البدء كي تتطور أن تجد التربة الملائمة»، وتضيف: «يتحدّد موقع الانتقالات بنمط التدفق الدموي الذي يحمل الخلايا بعيداً عن الورم البدئي. وبعد أن تدخل الخلايا الورمية مجرى الدم، فإنها تهاجر إلى القلب. وبعد ذلك فإنها تتوقف في السرير الشعري في الرئتين». وتتابع تشامبرز: «بعض الخلايا تقيم هناك في حين يراوغ بعضها الآخر وتخرج للدوران مرة أخرى لتستقر في مواضع أخرى».

على أية حال، لا تخبرنا أنماط الدوران بالقصة كاملة. إن بعض النسيج تكون مضيافة للخلايا الورمية الجوّالة وتوفر البيئة الصغرية microenvironment الغنيّة بالعناصر المغذية وعوامل النمو التي تحتاجها تلك الخلايا. تقول تشامبرز: «يمكن للخلايا أن تصل إلى كل الأماكن ولكنها سوف تنمو في المكان الذي يؤمن لها متطلباتها»، وتضيف: «أفضل الترب لخلايا سرطان الثدي يمكن أن توجد في الرئتين والكبد والدماغ والعظام».

إن ما يجعل مفهوم البذور والتربة معقداً هو المعلومات الحديثة المتوفرة بأن الخلايا الورمية الجوّالة يمكنها أن ترسل إشارات، وهي عبارة عن جزيئات حرة كعوامل النمو growth factors و

من الخلايا الورمية الجوّالة التي انتقلت مباشرة إلى الكبد ومن ثم هجعت.

تؤيد الدراسات المجراة على الحيوانات الفكرة الأخيرة بأن الهجوع هو ظاهرة جهازية. في إحدى هذه الدراسات قام العالم الباثولوجي ديفيد تارين David Tarin وزملاؤه في جامعة كاليفورنيا بسان دييغو بحقن خلايا سرطان الثدي البشري موسومة بالبروتين المتفلور الأخضر ضمن



الوسادة الدهنية الثديية للفئران، وبالتالي لم يتشكّل الورم الثديي فحسب وإنما أظهرت دراسات تشريح الجثة autopsy، باستعمال المجهر المتفلور، نقاطاً دقيقة خضراء في أعضاء مختلفة أخرى. عندما استرجعت الخلايا المتفلورة، حتى من الخلايا التي تظهر فيها الانتقالات السرطانية، فإن هذه الخلايا المفردة الهاجعة ظاهرياً كانت قادرة على توليد انتقالات في فئران جديدة، مما يشير إلى أن هذه الخلايا قد استعادت الإمكانية على إحداث الانتقالات.

لا يملك الباحثون الخيار لوسم الخلايا الورمية في البشر من أجل تصويرها بسهولة. يمكن أن يوحي تحليل خزعات الكبد ونقي العظم بوجود خلايا ورمية مشتقة، ولكن لا يوجد حالياً تقنية تصوير حساسة بشكل كافٍ كي تحدد موضع الخلايا الورمية المنتشرة داخل الجسم. يقول جورج سليدج George Sledge، وهو طبيب أورام في كلية الطب بجامعة إنديانا في إنديانابولس: «يكشف الأطباء الشعاعيون عن التغيّرات التي يبلغ قطرها 1 ملم، ولكن الصعوبة تظهر عندما تكون أقطار البنى أصغر من 1 ملم». تقع الخلية الورمية المنتشرة المعزولة خارج هذا المجال، ولذلك يكون من الصعب الكشف عن خلية ورمية منتشرة مفردة حتى في دراسات تشريح الجثة، والتي يصل فيها المشرح المرضي إلى الأنسجة مباشرة.

إن الصعوبة في تحديد موضع الخلايا الورمية الهاجعة هي مسألة أساسية: فلا يوجد إجماع على تعريف الهجوع. ويقول ستيغ: «ما أزال في حيرة من أمري في تعريف الهجوع»، في حين يقول سليدج: «إحدى التفسيرات هي أن الخلايا الورمية تنقسم بشكل فعال، ولكن هناك حاجز يمنعها من الوصول إلى العتبة كي تتحول إلى انتقال سرطاني، وذلك الحاجز قد يكون التروية الدموية، لذلك تُحرم الانتقالات الصغيرة micrometastasis من العناصر المغذية حتى يحدث تحول مورثي يسمح لهذه الخلايا بأن تطور أوعيتها الدموية الخاصة. وقد تكون الآلية البديلة مناعية: فالخلايا لا يمكنها التكاثر وتبقى على شكل انتقالات صغيرة حتى تطور استراتيجية ثابتة تمكنها من التملص من الجهاز المناعي».

وتعدُّ دراسة هذه الخلايا أكثر صعوبة من الخلايا الورمية الجوّالة لأن رشف نقي العظم عملية أكثر تعقيداً وألماً من سحب الدم. وتقدّم الخلايا الورمية المنتشرة كمنظيراتها الموجودة في الدم معلومات حاسمة عن إنذار المريض، ويمكنها أن تظهر في رشافات نقي العظم حتى لو كان الورم البدئي صغيراً جداً. يقول بانتل: «هذه الخلايا ليست خلايا بريئة متفرجة وحسب، بل إن وجودها ينبيء بنتيجة

سريية سيئة للغاية. ويختلف مصير هذه الخلايا بشكل كبير، فبعضها ينمو ويعطي انتقالات بشكل مباشر، وبعضها يقوم بأشياء أخرى كثيرة لاحقاً، ويضيف: «إذا غادرت الخلايا العظام بشكل دائم، فإن البيئة الصغيرة في هذا المكان المقصود النهائي يمكن أن يثبط نموها تاركة إياها في حالة من الهجوع الطويل الأمد».

يقول لايدن: «تشكل اللايقينية في نتائج التحاليل الروتينية للمريضات بحثاً عن الخلايا الورمية المنتشرة في نقي العظم مشكلة كبيرة. إن النتيجة السلبية هي أخبار رائعة، أي إن احتمالية أن تطور المريضة انتقالاً سرطانياً للعظم ضئيلة جداً، إلا أن تفسير النتيجة الإيجابية هو أمر أكثر صعوبة. ويتساءل لايدن: «ما الذي يمكننا أن نقول للمريضة؟ من المستحيل أن نعرف مصير الخلايا الورمية المنتشرة. هل ستتكاثر أم أنها لن تتكاثر أبداً؟». يبحث الباحثون عن معلمات حيوية biomarkers (وهي عبارة عن أدلة وراثية أو حيوية كيميائية) يمكنها أن تجيب عن هذه الاستفسارات. يمكن ل-HER2 أن يكون أحد هذه المعلمات، إذ يمكن للخلايا الورمية الموجودة في نقي العظم، كما في حالة الخلايا الورمية الجوّالة، أن تملك حالة HER2 مختلفة عن الورم البدئي، وتكون احتمالية نمو الانتقالات أعلى منها في حال الخلايا الورمية المنتشرة الإيجابية HER2، مقارنة مع الخلايا الورمية المنتشرة سلبية HER2. هناك دراسة تجرى حالياً في مراكز عدة بألمانيا لتقصّي ما إذا كانت مراقبة حالة HER2 للخلايا الورمية المنتشرة قد تؤدي إلى تطوير استراتيجيات علاجية للمريضات ذوات سرطان الثدي البدئي سلبي HER2.

قراءة الإشارات

يعتقد بعض الباحثين أن العظام هي أهم موقع للهجوع وحدوث الانتقالات في سرطان الثدي. فعلى سبيل المثال، قد تنمو الانتقالات الكبدية بدءاً من خلية قضت حوالي عقدٍ من الزمن هاجعة في نقي العظم، فيما يعتقد آخرون أن الانتقالات الكبدية تنمو بدءاً

في تنظيم نكس سرطان الثدي. وتقول: «هناك حاجة لدراسات مستقبلية لاختبار تأثير تبدلات نمط الحياة هذه خلال عقود، إلا أن المعطيات الحالية شحيحة».

ومع ذلك، هناك أمر واضح وهو أن استمرار معدلات البقيا لسرطان الثدي بالتحسن يجعلنا بأمس الحاجة لإعادة تعريف سرطان الثدي. يتوقع بانتل بأن علاج سرطان الثدي في المستقبل سوف يكون علاجاً لأي مرض مزمن كالداء السكري مثلاً. ويقول: «يمكننا أن نمنع النكس من خلال إعطاء الدواء الملائم وتعديل نمط الحياة ويتم ذلك بتشجيع الخلايا الهاجعة أن تبقى هاجعة أو بتدميرها قبل أن تصحو من جديد».

على صعيد آخر، يقول كلاين: «نحتاج إلى فهم أعمق للآلية المرضية لسرطان الجهاز، لأن من خصائص هذا المرض أنه متبدل ومترق ومتطور». تتلقى المريضات حالياً المعالجة المصممة اعتماداً على المعلومات المستقاة من الورم البدئي. لا يمكن للاختبارات أن تحدد المستقبلات الهرمونية وحالة HER2 (وهو تصنيف أساسي للأورام) فقط وإنما تحدد أيضاً الإشارات المورثية التي يمكنها كشف النكس الباكر.

يقول سليديج: «نمتلك الكثير من المقاييسات الجينومية genomic assays التي يمكنها الكشف عن الانتقالات، ومعظمها قادر على الكشف عن النكس الباكر مقارنة مع الكشف النكس المتأخر». ويضيف: «نحن، بكل وضوح، نحتاج إلى مورثة أو بروتين يكشف عن النكس المتأخر، وهذا ما يعمل عليه الباحثون الآن». يجب أن يتحول البحث عن طرائق تشخيصية أفضل أو أدلة إنذارية من الورم البدئي، إلى الدوران والخلايا المنتشرة. إن الانتقالات هدف متنقل، ويعترف الباحثون بأن أي استراتيجية علاجية فعالة يجب أن تقوم بإعادة تقييم أهدافها بشكل مستمر.

تدافع تشامبرز عن وجهة نظرها بأن الخلايا الورمية الهاجعة تكون ساكنة حقاً (وهو نوع من السبات الطويل الأمد)، حيث لا تنقسم الخلايا مطلقاً. ما تزال آلية تنظيم هذا النوع من الهجوع غير واضحة، ولكن بحثاً جديداً أُجري من قبل جوليو أغويري-غيسو Julio Aguirre-Ghiso، وهو باحث في مجال الأورام في كلية جبل سيناء الطبية في نيويورك، أظهر مخططاً محتملاً لحدوث ذلك. هناك توازن ضمن الخلايا بين سبيلي نوعين من الإشارات: سبيل تعزيز النمو ERK (growth-promoting ERK pathway) وسبيل تحديد النمو p38 (growth-restricting p38 pathway). تفقد بعض الخلايا الورمية إشارات p38 هاربة من حالة السكون وبالتالي تتحفز خاصية النمو دون رادع. افترض أغويري-غيسو وزملاؤه بأنه حالما تغادر هذه الخلايا الورم البدئي، فإن بعض البيئات الصغيرة المعينة قد تؤثر سلباً على هذا التوازن، إذ يمكن أن تؤدي البيئات التي تحافظ على سبيل ERK مسيطراً إلى حدوث انتقالات مباشرة، في حين يمكن أن تؤدي البيئات التي تحرض السبيل p38 إلى الهجوع. يدعو أغويري-غيسو هذا بسيناريو العضو الهدف، ويقول: «تصل الخلايا وتحدث الاستجابة تبعاً للبيئة الصغيرة». وجد أغويري-غيسو وزملاؤه بأن مصير الخلايا المنتشرة يتحدد، ولو بشكل جزئي، ضمن الورم البدئي. تمكن أغويري-غيسو وزملاؤه من خلال اختبار إشارات هجوع التعبير المورثي المترافق مع السبيلين ERK و p38، من التنبؤ، وبنسبة دقة مقبولة، بأن المريضات ذوات الورم البدئي الإيجابي ERK يمكن أن يطورن انتقالات باكرة، أو لديهن ميل لحدوث هجوع طويل الأمد. يقول أغويري-غيسو: «يمكن أن يتأثر مصير الخلايا التي تغادر الورم البدئي بالإشارات المترافقة مع السكون». ويضيف: «يمكن لذلك أن يزودنا بألية تفسر سبب حدوث النكس الباكر في بعض المريضات، فيما يحدث النكس المتأخر بعد هجوع سريري في البعض الآخر».

الاتصال الموقظ

تتضاعل التحدييات التي تقف في طريق فهم أسباب الهجوع مقارنة مع فهم أسباب صحوة الخلايا الورمية المنتشرة الهاجعة. فهناك أفكار عديدة لدى الباحثين ولكن الأدلة ماتزال قليلة. يخمن لايدن بأن التغيرات في البيئة الصغيرة المرتبطة بالعمر، كالتغير في نسبة الخلايا النقية myeloid والمفاوية lymphoid أو نقصان الحجم الفيزيائي للخلايا الجذعية المولدة للدم، يمكن أن تحرض الخلايا الورمية المنتشرة كي تعاود نموها. يقول لايدن: «يمكن أن يكون للحمج Infection أو الرض (على سبيل المثال العظم المكسور) التأثير نفسه». في حين ترى تشامبرز بأن للحمية والتمارين دوراً

آفاق مستقبلية، التجارب الأمل



تحاول الدكتورة باتريسيا ستيغ *Patricia Steag*، رئيسة قسم سرطان النساء بمختبر الفارماكولوجيا الجزيئية في مركز أبحاث السرطان بالمعهد الوطني للسرطان، بولاية ماريلاند الأمريكية، لفت الانتباه إلى أنه إذا أردنا تحقيق انخفاض في انتقالات سرطان الثدي فلا بد من إعادة تصميم جملة التجارب السريرية.

من الورم الأولي ودخولها الدوران الدموي والبقيا فيه، وتجنّبها الجملة المناعية، إلى توقفها وخروجها من الدوران لنسيج ثانوي (عندها، على سبيل المثال، تُحتجز الخلايا الورمية الجوّالة وتلتصق في وعاء دموي شعري وترتشف إلى النسيج من خلال جدار الوعاء الدموي)، وأخيراً إلى التوطن والنجاح بتشكيل مستعمرة في العضو البعيد. ولأنّ ثلث مريضات سرطان الثدي تقريباً يُظهرن عقداً لمفاوية إيجابية، أي تحوي خلايا ورمية، في وقت إجراء الجراحة، فهذا يدلّ على أنّ عملية الغزو الخلوي الأولية قد تمّت، وبالتالي فإنّ الأدوية التي تستهدف توطن الخلايا المنتقلة يمكن أن يكون لها الفعالية الأكبر.

طوّر الباحثون مركّبات أثبتوا فعاليتها بتثبيط طيف واسع من المسارات المتعلقة بالانتقال في نماذج حيوانية. والأمثلة هي الجزيئات المثبّطة لنقل الإشارة ضمن خلوي (تتضمن SRC, FAK)، وهي، في الحقيقة، مركّبات تثبّط الالتصاق الخلوي للركيزة خارج الخلوية ومثبّطات الكيموكينات المنحلة أو الذوّابة، (جوانب كيميائية) أو سايتوكينات أخرى. وفي معظم هذه الدراسات على الحيوانات كانت الحيوانات تحقن بالخلايا الورمية لتشكيل الورم الأولي، أو أنها تحقن مباشرة بالدوران (بمحاولة محاكاة حالة الخلايا الورمية المنفلتة من الدوران). وفي الوقت نفسه، يُحقن المركّب بشكلٍ أني ومستمر. وكانت النتيجة أنّ الخلايا الورمية المحقونة لم تشكّل أي أذية في عضو بعيد، وبمعنى آخر، إن المركّب حال دون تشكّل الانتقال. في المقابل، وعلى العكس من ذلك، فإنّ القليل من هذه المركّبات يساعد في تقليص الأورام عندما تُختبر على الخلايا الورمية التي تشكّلت سابقاً. وهذا يكون إدراكاً حديسياً بأنّ النقايل الورمية المتشكّلة تحوي خلايا ورمية كثيرة وتروية دموية ضعيفة التشكّل.

كما أسلفنا سابقاً، يموت معظم مريضات سرطان الثدي مثل بقية مرضى السرطانات الصلبة نتيجة لانتقالات الورم، سواء بشكل مباشر أو غير مباشر. فالجراحة، وهي الخطوة الأولى لعلاج سرطان الثدي، تستطيع بالمشاركة مع المعالجة الإشعاعية إزالة الجزء الأكبر من الأورام الأولية. ولكن المرض المنتقل، والذي تنتشر فيه خلايا الورم الأولي وتستوطن نسيجاً أخرى، غير قابل للشفاء بشكل كبير. وتُعطى المعالجة الكيميائية غالباً بعد الجراحة في محاولة لتجنّب نكس المرض. ومعظم المعالجات الجهازية التي يوجد إجماع على استعمالها في سرطان الثدي، بما في ذلك المعالجات الكيميائية ذات السمية الخلوية التي تقتل الخلايا، أو مثبّطات HER2 والعوامل المضادة لمسار الاستروجين، تثبّط نمو الأورام الأولية، وتستطيع أيضاً تقليص الأورام المنتقلة، وبعضها يمكن أن يزيد من عمر المريض، ولكننا في الحقيقة بحاجة للأفضل.

من الجهري إلى المجهري

إذا كانت أدوية السرطان تثبّط نمو الورم، فهناك ما هو أهم من نمو الورم، وهو تخفيض تواتر المرض المنتقل. ويجب أن يستهدف تطور الأدوية عملية الانتقال بحدّ ذاتها. وتتميز النقايل Metastases عن الورم الأولي، سواءً من الخلايا الورمية بحدّ ذاتها التي تظهر طفرات وأنماط تعبير جيني مختلفين، أو عن البيئة المجهرية الورمية المحيطة بالورم، حيث تؤمّن إمكانية تطوير مركبات دوائية جديدة كفيلة بالمعالجة.

تستطيع المركّبات التي تعيق الانتقال الورمي أن تثبّط أيّاً من مراحل عملية الانتقال العديدة من انفلات الخلايا الورمية وهجرتها

وسيتّم في هذه التجارب اختبار المركّبات التي أظهرت فعالية في الوقاية من الانتقال في الدراسات على الحيوانات، لاسيما تلك المركّبات التي أظهرت تأثيرات جانبية قليلة في تجارب الطور I التي تؤثر بشكل سلبي بالمشاركة مع توليفة الأدوية الموجودة بالاستخدام السريري.

يجب أن تُطبّق التجارب السريرية على مجموعة مرضى يتم اختيارهم، وهم الذين يظهرون خطورة عالية لتكرار المرض أو الذين يظهرون مرضاً منتقلاً محدوداً، والذين يتم، بشكل عشوائي، إعطاؤهم العوامل الموقية للانتقال أو دواءً خُلبياً Placebo. ويكون المعيار الأكثر أهمية هو الوقت اللازم لحدوث انتقالات جديدة وليس نقصان حجم ورم موجود وارتشافه.

يتضمّن هذا المخطط المفترض نموذجين محتملين لتجارب سريرية واقية من الانتقالات: ففي تجارب الوقائية الابتدائية، تكون الغاية المأمولة هي زمن تطور الانتقال الأولي. ولتسريع هذا الاختبار يجب أن تضم مثل هذه التجارب قيوداً وسجلات مرضى لم يظهروا انتقالات، ولكنهم يظهرون خطورة عالية لانتشار المرض. والمثال عن المشاركين المناسبين هم المريضات الذين خضعوا للمعالجة التي أُجريت بهدف تقليص أورامهم الأولية الشديدة الخبث قبل الخضوع للجراحة ولكن لم تستجب الأورام عندهن. ويمكن أن تكون المريضات اللواتي يوجد لديهن عدد أكبر من العقد للمفاوية الموجبة بوقت الجراحة مرشحات لمثل هذه التجارب. وفي التجارب الثانوية للوقاية من الانتقالات، يجب أن يكون عند المريضات مرض منتقل محدود. والنتيجة المرجوة تكون الزمن اللازم لتطور انتقال جديد. وتشمل المجموعات المحتملة للدراسة مرضى سرطان انتكسوا في الجدار الصدري، ويظهرون خطورة عالية للانتقالات أبعد إضافية، ومريضات عولجت النقائل عندهم بنجاح ولكن ربما ما زالوا يخفون نقائل مجهرية دقيقة، أو مريضات خضعن لمعالجة إشعاعية مجسّمة Stereotactic، حيث يتم التشعيع بحزم دقيقة الاستهداف، وذلك على الأقل لانتقال دماغي واحد، وهم مجموعة أخرى لديهن خطورة عالية لإظهار انتقالات إضافية.

يجب أن يسمح هذا التصميم، بوضوح، للتجارب الموقية من الانتقالات للمريضات بالاستمرار بتلقي علاجاتهن الموضوعية عليها. وهناك مقاربتان محتملتان، الأولى هي خيار Dealer's choice، حيث تبدي كلّ مريضة استعدادها لتلقّي الجزء الأساسي من المعالجات العديدة والتي يمكن أن تستعمل بالمشاركة مع بعضها. وهنا تستطيع المريضة مع طبيب الأورام المعالج اختيار التوليفة الأكثر ملاءمة. وقد يتطلب هذا التصميم إجراء تجارب على نطاق أوسع وذلك بسبب العدد الكبير من الأدوية العياريّة الداخلة بالعلاج، ولكنها بكل الأحوال يجب أن تكون ملائمة لاحتياجات المريضة. فإذا كانت المريضة تظهر انتقالات وهذه الانتقالات تنمو، فإنها

ويعيق هذان العاملان وصول الدواء ويتسببان بضعف فعاليته. لذا، فإن الوقاية من تطور النقائل تُعدّ الهدف المرجو من استهداف عدد محدود من الخلايا الورمية التي تبدأ بعملية التوطن في الجسم.

فشل المنظومة

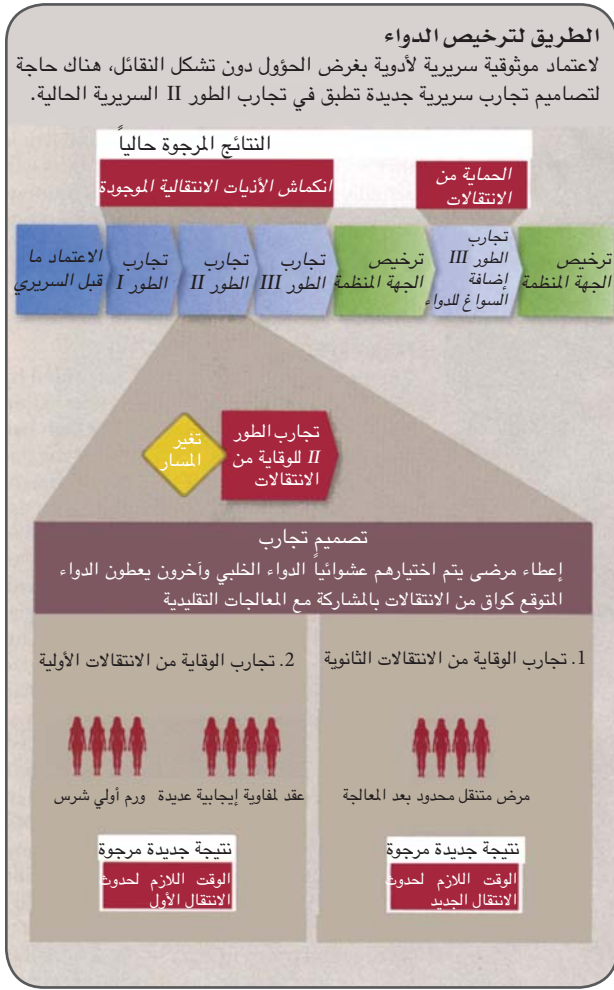
هناك عائق كبير يواجه تطوير المركّبات التي تحول دون حدوث الانتقالات في سرطان الثدي. وإذا كانت مثل هذه المركّبات قد جُربت في التجارب السريرية الحالية، فإن الكثير منها سيفشل ولا يحقق النتيجة المرجوة، لأن التجارب السريرية، ببساطة، ليست مصمّمة لاختبار المركّبات التي تحمي من الانتقالات.

واليوم، اختُبر دواء مضاد للسرطان أولاً في الطور I (طور السميّة والأمان) على المرضى الأكثر صعوبة بالعلاج، وهم مرضى سرطان منتقل معنّد على العلاج. وهذا الدواء يجب أن يُظهر فعالية في تقليص النقائل المتشكلة في الطور II من التجارب السريرية، وأن يؤمّن الفائدة للمريضات في تجارب الرعاية القياسية الحالية في تجارب الطور III (Validation)، قبل أن يكتسب الترخيص. وعند ذلك فقط يمكن القيام بتجارب سريرية إضافية لتقييم فيما إذا كان بمقدرة هذا الدواء الحؤول دون حدوث الانتقالات عندما يُعطى بوصفه دواءً مساعداً مع نظام الاستشفاء المعياري، عند مجموعة مريضات سرطان الثدي الأكثر صحة. بيد أن مثل هذه التجارب نادرة بسبب الحاجة لعدد كبير من المريضات وغلاء هذه الأدوية. تمّ الترخيص فقط لاستعمال التاموكسيفين Tamoxifen، وهو مثبّط مستقبلات الإستروجين، ومثبّط HER2 المعروف تراستوزوماب (هيرسبتين Herceptin)، وبعض الأدوية ذات السميّة الخلوية، التي تملك بمعظمها القدرة على تقليص حجم الأورام المتشكلة وذلك في التجارب السريرية المرافقة.

لا يُتوقع أن تكون مثبّطات الانتقال ذات سميّة خلوية ولا أن تكون بالضرورة داعمة للعلاجات الكيميائية التقليدية. وكنتيجة، فإن مثل هذه المركّبات المختبرة في تجارب الطور II، التي يمكن أن تؤثر قليلاً بتقليص الأورام المتشكلة، تكون بالتالي مهملة. فشركات الأدوية تخسر الأموال المستثمرة في تطوير الدواء، والعلماء الذين يعملون على هذه المركّبات يخسرون فرصة الحصول على مركّبات ذات فعالية سريرية، وبالمحصلة يستمر المرضى بالموت.

مقاربة مغايرة

هناك حاجة لتصميم تجارب سريرية جديدة. وهذا التصميم يجب أن يدخل في الحسبان المعطيات السريرية وما قبل السريرية للمريض، وذلك بطريقة منطقية وعقلانية وحساب المخرجات الملائمة لتجنّب الانتقالات. وتفترض المؤلفة الابتعاد عن النمط التسلسلي للتطور السريري، سواءً قبل أو تماماً بعد تجارب الطور السريري II، وتوصي بإجراء تجارب الطور II العشوائية للحؤول دون حصول الانتقال.



البروستات غير النقلي المقاوم للإحصاء Castration-resistant (لا يستجيب للمعالجة المضادة للهرمونات) خالين من الانتقال لمدة أطول بشكل معنوي، عندما يعالجون بالدينوزوماب. وهذا الدواء اختبر أيضاً عند مريضات سرطان ثدي منتقل للعظام، ووجد أنه يؤخر زمن ظهور أعراض جديدة مرتبطة بالهيكل العظمي. وبعض مظاهر هذه التجارب تقارنه بتجارب منع النقائل الثانوية. وهذه الأمثلة قليلة لدرجة كبيرة وتحتاج الوقاية من الانتقال لمداخل إضافية وتوجيه. وعلى إدارة الأغذية والأدوية معالجة موضوع المركبات الواقية من الانتقال، مما يسمح للمخبريين السريريين وعلماء الإحصاء بمعالجة المعطيات وتصميم التجارب الملائمة للوقاية. ويحتاج مجمع أطباء الأورام للالتزام بالقيام بشيء مختلف. وهذا المفهوم ينطبق على السرطانات الأخرى غير سرطان الثدي، والتي تصيب ملايين البشر الذين يخشون من نكس المرض (عودة المرض) الذين أملا أنهم تعافوا منه. ولنبدأ هذه العملية الآن قبل الغد.

يجب أن تتابع تجارب الوقاية الثانوية بالانتقال لخيار علاج كيميائي آخر من قائمة Dealer's choice. المقاربة الثانية يجب أن تقلل من عدد العلاجات الجهازية المطلوبة، وذلك بإنجاز هذه الدراسات وفق مجموعات فرعية منفصلة من مريضات سرطان الثدي، مثلاً مريضات موجبة HER2، ومريضات موجبة مستقبل الإستروجين، وأخريات بسرطان ثلاثي الإشارات السالبة (أي لا تعبر عن أي من المستقبلات). وستسمح هذه المقاربة بتقليل عدد الخيارات المتاحة وتعقيدات الحجم الكلي للتجارب.

الغاية المرجوة

لا ننكر أن مثل هذا التصميم للتجارب سيكون مشروعاً معقداً. فبعد بارقة الأمل البدائية للنجاح، سيكون هناك حاجة لتجارب إضافية لترسيخ بعض النتائج، مثل الجرعة القصوى الممكن تحملها مقابل الجرعة الفعالة بيولوجياً، والتسلسل الأمثل للمعالجة ومدتها. ومع ذلك، فإن الوقاية الناجعة للانتقالات تتطلب استعمال توليفة من الأدوية الواقية أخذين بالحسبان العدد الكبير للمسارات المتورطة في هذه العملية، والمقدرة الكامنة للخلايا الورمية على حدوث الطفرات فيها.

والنتيجة الإيجابية في تجارب الطور II من الوقاية يجب أن تعني أن الدواء يمكن أن يُرخص باستعماله عند مريضات يظهرن مرضاً منتقلاً محدوداً من أجل إيقاف الانتشار اللاحق. وهذه النتائج يمكن تعميمها على تجارب لاحقة لتحديد الخلطة (التوليفة) الأكثر نجاحاً من موقبات الانتقال. ولاحقاً، تأتي التجارب المساعدة المفصلة والتي سيتم فيها توزيع عشوائي لمريضات سرطان الثدي الأفضل من حيث الحالة الصحية واللواتي لديهن أورام أولية ضخمة أو اللواتي لديهن عقد متفاوتة موجبة وذلك لإخضاعهن للعلاج العياري مع أو بدون الدواء الموقى من الانتقال.

تصميم تجارب مستقبلية

السؤال الذي يطرح نفسه، لماذا لم تُجرّب مثل هذه التصاميم من التجارب؟ والمثال الأكثر قرباً هو ترخيص إدارة الأغذية والأدوية الأمريكية FDA باستخدام الدينوزوماب Denosumab في تشرين الثاني/نوفمبر عام 2011، وذلك بفرض الوقاية من الأعراض المرتبطة بالهيكل العظمي (وهذا مصطلح هجين يتضمّن التأثيرات الجانبية من الانتقالات الموجودة أو النقائل الجديدة) عند مريضات الثدي ومرضى سرطان البروستات الذي انتقل للعظام. فهذا الدواء Denosumab يثبّط البروتين RANKL الذي يُعدُّ أحد مكونات معيبة تتضمن تنشيط الصفائح العظمية المدمرة للعظم وتنشيطاً إضافياً لاحقاً للخلايا الورمية. حصل الدواء على الترخيص تحت اسم تجاري مختلف لمعالجة هشاشة العظام عند النساء بعد سن اليأس.

أظهرت الدراسات قبل السريرية أن تثبيط RANKL منع الانتقال إلى العظام. وفي الدراسات السريرية، يبقى الرجال المصابون بسرطان

نُشر هذا الخبر في مجلة *Nature*, Vol 485, 31 May 2012. ترجمة د. غسان عليا، هيئة الطاقة الذرية السورية.

سرطان الثدي والنسج الكثيف

يهتم الباحثون بكثافة نسج الثدي التي تساعد بالتنبؤ عن خطر الإصابة بالسرطان.



كان تصوير الثدي يشكّل غالباً نقطة جدل وخصوصاً عندما يتعلق الأمر بتقرير العمر الذي يجب أن يبدأ عنده المسح. فتصوير الثدي يتضمن تطبيق أشعة-X على الثدي عند الاستقصاء عن وجود أورام، ولكن التعرّض لهذه الأشعة المؤيِّنة يحمل أيضاً بعض مخاطر التسبّب بحدوث السرطان. لهذا، وفي دول عديدة، بما في ذلك المملكة المتحدة وكندا، فإن المسح موصى به لكل النساء ولكن فقط بدءاً من عمر 50 عاماً.

وبحسب دراسة أُنجزت عام 2009 وقارنت 20 استراتيجية مستعملة في الولايات المتحدة الأمريكية لمسوح تصوير

من خطر النتائج الإيجابية الخاطئة (الخادعة)، وعندما تُشخّص امرأة صغيرة بصحة جيدة بشكل خاطئ على أنها مصابة بسرطان الثدي، فإن هذا سياتسبب لها بإجراء اختبارات راضّة قد تدوم لأشهر وسنوات، ويتوافق ذلك مع ضغوط نفسية كبيرة.

وعلى الرغم من هذه العقبات، فقد أوصى المعهد الوطني للسرطان أن يبدأ المسح بعمر 40 عاماً. وكان للمجموعة ذات النفوذ على القوننة تأثير كبير بتمرير قوانين جديدة بأربع ولايات أمريكية. وبموجب هذه القوانين، يتوجب على أطباء الأشعة إعطاء المريضة معلومات حول كثافة نسج الثدي لديهن حسب ما أوضحه تصوير الثدي لديهن. والحجة المنطقية وراء هذه الحملة التي كان شعارها "Are you Dense?" أن النسج الكثيف قد يخبئ أوراماً. واعتبرت

الثدي، فإن المرأة بعمر 50 عاماً التي تخضع للتصوير كلّ سنتين ستموت بسرطان الثدي بنسبة 15-23% أقل من امرأة بالعمر نفسه ولا تخضع للتصوير. بالمقابل، ومن أجل امرأة بعمر 40 عاماً، فإن هذه النسبة تنخفض إلى 1-6%. وهناك أسباب عديدة لهذا التباين، أهمها أن سرطان الثدي قلما يتطور عند نساء قبل سن اليأس أو قبل الخمسينيات من العمر. كما تبدي النساء الصغيرات نسجاً ثديية ليفية غديّة مكوّنة من نسج ضامة وغدد ثديية وقنوات. وهذا النسج الكثيف يظهر في صورة الثدي بلون أبيض على عكس النسج الشحمية التي تبدو بلون أسود. وهكذا، فإنه يمكن أن يكون صعباً تحديد الظلال البيضاء للورم بالضبط، وبالتالي فإن إجراء المسح للنساء الصغيرات السن، اللواتي لديهن ثديين كثيفين يزيد

الكشف المبكر

وقت الاختبار لبرنامج المسح

يكن كلها. وفوق ذلك، فهم يزعمون أن Gøtzsche أخطأ بفهم تأثير المسح ووقعه على النساء بشكل كبير. فإدخال النساء للمرة الأولى في برنامج المسح سيقود لزيادة حادة في تواتر حدوث سرطان الثدي بوصفها كحالات جديدة مكتشفة سريعا وبعدها تتناقص مع الزمن. إذ إن دراسة كوشاران افترضت أن هذه المعدلات ستعود بأخر الأمر لسويات ما قبل المسح، على الرغم من ملاحظة أن سويات ما بعد التجارب كانت أخفض ولكنها لم تنخفض وتعود للخط القاعدي (السوية الأولى). ولكن يزعم آخرون أن المسح سيقود لسويات حدوث سرطان ستبقى أعلى من السوية الأولى، وذلك جزئياً، لأن كشف السرطانات بشكل أبكر سيزيد من التواتر من أجل شريحة عمرية معينة.

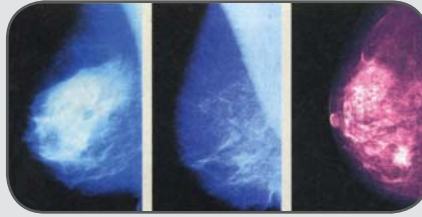
وقادت الحجة أيضاً للسؤال عن استقلالية المتحاورين في مصلحة الصحة الوطنية بالمملكة المتحدة. فالبروفسور كوبانز، وهو طبيب أشعة كما أسلفنا، وكان لوقت طويل رائداً في برنامج المسح، يشير إلى أن واحداً من الأعضاء المتحاورين الخمسة، هو آلتمان Altman، الذي يتأسس الهيئة الاستشارية لمركز كوشاران، ووجوده، كما يقول كوبانز، يشكل تضارباً بالمصالح، فالأعضاء المتحاورون بحاجة لتحليل موضوعي للأوراق العلمية التي نشرها Gøtzsche ومركز كوشاران.

ويرفض ريتشارد هذه الانتقادات قائلاً: "نحن نختار الأشخاص المميزين بالإحصاء أو أطباء سريريين في سرطان الثدي، ولكنهم لم ينشروا أعمالاً أبداً في موضوع مسح الثدي". فقد عمل آلتمان Altman بالواقع في مركز كوشاران وكان مشاركاً بالأوراق العلمية مع Gøtzsche وبشكل أساسي على موضوع منهجيات ما بعد التحاليل ولم يكن له علاقة بمسح الثدي.

يعد مسح سرطان الثدي باهظ الكلفة ويتطلب ميزانية قرابة 100 مليون جنيه إسترليني سنوياً (ما يعادل 160 مليون دولار) في المملكة المتحدة، وهو يظهر خطراً ضعيفاً بإحداث الأذى المباشر، ولهذا فسيبقى دائماً تحت الضغط حتى تظهر فائدته. ويصرّر Gøtzsche على أن إغفال Scrapping المسح سيؤثر على الكثير من النساء الأذى والكرب النفسي الذي يسببه لهن فرط التشخيص. ولكن كوبانز وآخرون يخالفون هذا الرأي بشدة، فالتخلي عن المسح في المملكة المتحدة سيكون مأساوياً على جميع دول العالم. ويقول كوبانز: "لدي قليل من الشك حول زيادة معدل الوفيات مرة أخرى".

يتبنى هذه الدراسة "إن مسح السرطان يخلق ويوجد مرضى سرطان".

الكثير من الباحثين البارعين بنقد Gøtzsche يكرهون التحدث بصراحة. وهذا جزئياً لتجنب التباري بالتلفظ بألفاظ نابية، وأيضاً بسبب خوفهم من أن يعدوا مناصرين ويفقدون مصداقيتهم بوصفهم معاونين موضوعيين مع



ثدي امرأة شابة (باليسار) يمكن أن يخفى ورماً (باليمين) بعكس الملاحظ عند نساء أكبر عمراً (بالوسط).

نظرائهم. وأحد الخبراء الذي يتحدث بالنيابة عن زملائه يوافق على التحدث لـ Nature outlook بشرط أن يكون ذلك تحت اسم مستعار أو دون ذكر الاسم. ويدعي المنتقون من سمعة Gøtzsche أن تحاليل مركز كوشاران في كوينهاغن ناقصة ومعيبة حيث ترى الدراسة أن التجارب السريرية كانت عشوائية بشكل غير منطقي وغير ملائم للمطلوب ولذلك أعطوها تقييلاً أقل في الحساب الإجمالي.

وإذا كانت كامل نتائج هذه التجارب - كما فصلت في دراسة كوشاران الناقدة - فعندها سيكون المسح ظاهراً أنه سينقذ حياة مريضات حسب قولهم. كما أنهم يظهر أن ما من دليل على أن الأورام تتراجع من تلقاها نفسها دون علاج.

يعلن Gøtzsche أن مخرجات التحاليل لم تتأثر قط بالتثقيف. واستشهد بدليل من حالة الدانمارك المتفردة، بأن الاختلافات المنطقية في البرنامج الصحي تعني أنه ولداً أكثر من عشر سنوات، فقط ثلاث من 16 منطقة (20% من تعداد الإناث) خضعت لبرنامج المسح. ونحن، كما قال، البلد الوحيد في العالم الذي لديه في الدراسة مجموعة شاهدة، وأظهرت تحاليله في عام 2010 لمعطيات هذه المسوحات أنه وعلى مدى عشر سنوات، كانت الوفيات بسرطان الثدي أقل بين النساء اللاتي يعشن في المناطق التي لم يكن فيها برنامج المسح مقارنة مع المناطق الأخرى.

يقول النقّاد إنه يجب إدخال معظم التغيرات الديموغرافية المنطقية بالحسبان إن لم

يسود الاعتقاد حالياً، وبشكل كبير، بأن الكشف المبكر يُعدُّ إحدى أهم الطرائق الفعّالة لمكافحة سرطان الثدي. وما يزال الدليل المؤيد لمسح وتصوير الثدي موضوع جدل، وكان كذلك لقراءة ربع قرن مضى منذ أن بدأ برنامج المسح الأول بالعالم. فتصوير الثدي الشعاعي يُستعمل في دول عديدة على أنه خط دفاع أول لمواجهة سرطان الثدي عند النساء اللواتي لا يمثلن خطورة عالية لتطوير المرض. حالياً، فإن المملكة المتحدة، وهي الدولة الأولى التي أدخلت مثل هذه المسوحات، يمكن أن تكون أول دولة تتخلى عنها.

كانت الدراسة النقدية المستقلة لبرنامج مسح الثدي التابع لقسم الصحة الوطنية (NHS) بالمملكة المتحدة، وهي أول دراسة في البلد، قد أعلنت رسمياً في تشرين الأول/ أكتوبر عام 2011 من قبل مايك ريتشارد Mike Richards، المدير الحكومي لدراسات السرطان. وفي الشهر نفسه، شرح ريتشارد، في رسالة مفتوحة ظهرت في المجلة البريطانية الطبية B.M.J، أن غاية الدراسة النقدية هذه دفن انتقادات برنامج المسح وذلك تحت عنوان «المخاطر تتفوق على المنافع». وهذه الدراسة المرجعية متوجبة الإنجاز لغاية صيف العام 2012، حسب ما صرح به. المشكلة بالمسح أن ليس كل الأورام مصيرها قتل المريض. فقد صرح Peter Gøtzsche، مدير مركز كوشران الشمالي في كوينهاغن بالدانمارك، والذي عدّ لوقت طويل ناقداً لبرامج المسح، أن طرائق المسح الحالية تلتقط دون تمييز كل الأورام. وبعضها سيتراجع حسب رأيه وبعضها الآخر سينمو بشكل بطيء بحيث تموت المريضة بسبب آخر. والدراسة المرجعية النقدية للمسح في المملكة المتحدة أثارتها التحاليل اللاحقة التي نشرت في قاعدة بيانات مرموقة في كانون الثاني/يناير عام 2011 (C. D. of S. Reviews)، إذ إن هذه الدراسات قارنت وحلّت نتائج تجارب سريرية متعددة لمسح الثدي شملت أكثر من 600000 امرأة، ووصلت لاستنتاج مفاده أنه من غير الواضح إذا كان للمسح فائدة أكثر من الأذى الذي يسببه. واعتماداً على هذه الدراسة، فكل 2000 امرأة خضعت للمسح خلال فترة عشر سنوات، فقط واحدة ستحظى بحياة أطول زمنياً كنتيجة. إضافة لذلك، فإن عشر نساء بصحة جيدة سيخضعن للتشخيص والمعالجات غير الضرورية. وزيادة على ذلك، ستعاني أكثر من 200 امرأة من الكرب النفسي نتيجة للنتائج الإيجابية الخاطئة. وأضاف Gøtzsche الذي

والمعضلة الأخرى هي بالعمل على حساب نسبة النسيج الكثيف في الثدي، حيث إن أطباء الأشعة يريدون معرفة الحجم الكلي للثدي، ولكن لا يوجد أية إمكانية لإعطاء هذا القياس بدقة. فالثدي لا ينتهي عند حواف الصورة ولا يمكن بأي حال سحب كامل الثدي لجهاز التصوير.

ولواجهة هذه المواضيع، طوّر مارتن يافي Martin Yaffe، وهو أحد زملاء بويد Boyd، ويعمل على التصوير الرقمي لتشخيص السرطان في مركز Sunnybrook للعلوم الصحية في تورنتو، مقارنة جسمية مؤتمنة للحصول على قيمة وسطية لكثافة الثدي، وبهذه التقنية يتم دمج مدخلات ثخن العينة والخصائص المحددة لأشعة X-الصادرة ومعدلات امتصاص هذه الأشعة التي تتم معايرتها بحسب النسيج المختلفة.

ويتم حساب الكثافة النسيجية بأية نقطة دقيقة في صورة الثدي، وهذه الكثافات يتم تجميعها لإعطاء قيمة عامة. وبرغم التعمق بذلك، حسب بويد وزملائه، فإن هذه المعلومة لا تقدّم أية مزايا على القياسات الثنائية الأبعاد في حال التنبؤ عن خطر حدوث سرطان الثدي.

وأكثر من ذلك، فليس واضحاً الربط بين كثافة الثدي وخطر السرطان. فالنسبة المئوية للنساء ذوات الثديين الكثيفين تتناقص مع زيادة العمر. وبحسب كويانز، إذا كانت الكثافة هي الخطر الرئيسي، فلماذا يزداد خطر السرطان مع زيادة العمر؟ من وجهة نظر بويد، فإن التشخيص الرقمي يمكن أن يكون أكثر فائدة بشكل فردي، ومعدل تناقص كثافة الثدي يتغيّر بين النساء ويشك بويد بأن لهذا المعدل فائدة تنبؤية، وهو يُعدّ مع زملائه بحثاً لتقييم هذه العلاقة.

وختاماً، إذا كان بويد على صواب، وأن تغيّرات الكثافة تمكّن من التنبؤ بخطر سرطان الثدي، عندها يجب عدم الاعتقاد بأن النسيج الكثيف يتداخل مع كشف الأورام أكثر من أنه يساعد في تحسين الكشف. وللمرة الأولى يمكن أن يكون هناك طريقة لحساب خطر إصابة النساء بسرطان الثدي وهذا أمر نوعي مرتبط بالتغيّرات التي تطرأ على أجسامهن خلال العمر.

هذه المجموعة أن لأية امرأة تُخصّص لديها نسيج كثيف بالثدي الحق بالحصول على هذه المعلومات، وبالتالي تستطيع أن تطلب إجراء فحوصات متممة إضافية باستعمال تقنيات التصوير فوق الصوتي (الإيكو) والتصوير بالتجاوب المغنطيسي (المرنان MRI)، وهذه الخطوة لم تكن سابقاً مدعومة من قبل مجمع التصوير الإشعاعي الأمريكي.

يقول دانيال كويانز Daniel kopans، وهو طبيب أشعة في مدرسة هارفارد الطبيّة ومشفى ماساشوسيتس العمومي في بوسطن، إنه ليس لدى أطباء الأشعة أية مشكلة بالتصريح للنساء اللواتي يخضعن للمسح بتقييم كثافة الثدي لديهن. ولكن المشكلة تكمن فيما يمكن أن تخدم هذه المعلومات، ويذكر أيضاً أن النسيج الكثيف يقلّل من حساسية التصوير. وليس واضحاً فيما إذا كانت إضافة التصوير بالأشعة فوق الصوتية أو بالمرنان ستنتقد حياة هؤلاء المريضات فعلياً. وقد ثبتت فائدة تصوير الثدي في تجارب مضبوطة عشوائية كما قال، ولكن لم تجر مثل هذه التجارب للمسح باستخدام المرنان أو الإيكو.

من الكشف إلى التنبؤ

مرّ موضوع كثافة نسيج الثدي بالكثير من الدراسات التي تؤيد وجود ارتباط بين كثافة نسيج الثدي العالية وارتفاع خطر تطوير سرطان الثدي. ولكن يعترى تطبيق هذه المعلومات لأغراض تشخيصية الكثير من الشكوك. وأحد الأسباب أن كثافة نسيج الثدي يمكن أن تتبدل بشكل مدهش ودراماتيكي من امرأة لأخرى، وحتى عند المرأة نفسها خلال سنوات عمرها. وهذا يجعل مجال الكثافات الطبيعية واسعاً جداً كي يكون مفيداً تشخيصياً لأية امرأة وفي أية مرحلة من العمر، بحسب ما صرّح نورمان بويد Norman boyd، الذي يدرس استراتيجيات الوقاية من السرطان في جامعة تورنتو- كندا.

إن حساب كثافة نسيج الثدي ليست بالمهمة السهلة، فهذا يتطلب قياساً حجمياً دقيقاً. واعتماداً على كويانز Kopans، فإنه من الصعب بمكان تحديد حجم النسيج الكثيف في الثدي باستعمال صور الثدي الإشعاعية الثنائية الأبعاد التقليدية بدون المعلومات المتممة (والتي لم يتم جمعها في الدراسات). ويقارن كويانز الموضوع بالنظر للحواف الأمامية للصورة مع محاولة التعمق ومعرفة كم هي عميقة.

الحركة بركة

للنشاط البدني فوائد عديدة مثبتة، وتُعدُّ قدرته على مقاومة السرطان مسألة جدلية لوقت طويل يجري الآن اختبارها.



نساء يشاركن في سباق «Race For the Cure» في إطار حملة لجمع التبرعات.

كانت السيدة جانيس في ربيع العام 2006 تتعافى من سلسلة فظيعة من إجراءات علاج سرطان الثدي، فقد استؤصل ثدياها ومبيضاها لإيقاف إفراز الأستروجين القادر على إذكاء نمو خلايا سرطان الثدي في جسدها. جانيس، أم الأطفال الأربعة، كثيرة الانشغال بعملها في ذلك الوقت بوصفها مديرة تنفيذية لمعهد أبحاث أمراض الضمور العصبي في بوسطن/ماساشوسيتس، استحالت طيفاً منهكاً جسدياً ونفسياً بعد عدة عمليات جراحية تلاها أربعة أشهر من العلاج الكيماوي وشهران من العلاج الإشعاعي.

الثدي لديهن، هن أقل عرضة للوفاة جراء هذا المرض. كما تبين أن النساء النشيطات بدنياً قد يكن أقل عرضة للإصابة بسرطان الثدي في المقام الأول.

لن تستفيد دون أن تعرق

تتزايد الدلائل على العلاقة الإيجابية بين ممارسة التمارين الرياضية والوقاية من سرطان الثدي. فقد أشار تجميع بيانات 73 دراسة وبائية أُجريت خلال العقدين الماضيين إلى انخفاض احتمال الإصابة بسرطان الثدي بنسبة 25% لدى النساء الأكثر نشاطاً بدنياً مقارنةً بنظيرتهن الأقل نشاطاً.

ويبدو أن الارتباط الأوثق يخص النساء اللواتي يخرطن في تمارين رياضية منتظمة من المستوى المتوسط على الأقل (بمعنى

وكي تتأقلم مع وضعها الجديد، لجأت جانيس ذات الـ 43 عاماً إلى عادة قديمة، ألا وهي ممارسة الرياضة. "قبل أن أصاب بالسرطان، كنت قد لمست أن ممارسة الرياضة جدّ مهمّة للوقاية من الاكتئاب والقلق"، تقول جانيس. وهكذا بدأت بالهرولة لعشر دقائق يومياً وأخذت تزيد المسافة المقطوعة تدريجياً. وبحلول الخريف، تحسنت حالة جانيس لدرجة تكفيها للمشاركة في سباق نصف ماراتون حول أرخبيل حدائق بوسطن. اليوم، ما تزال جانيس تمارس الرياضة لنحو ساعة يومياً، خمس أو ست مرات في الأسبوع، ولا مؤشر على عودة السرطان لديها.

بالنسبة لنساء مثل جانيس، يبدو أن الرياضة تقدم أكثر من مجرد دعم نفسي. فقد أشارت دراسات وبائية إلى أن مجموعات معينة من النساء اللواتي مارسن الرياضة بعد تشخيص سرطان

أن النساء ذوات مؤشر كتلة جسم (BMI=body mass index) أعلى من 25، هن فقط من استفدن من ممارسة التمارين بعد تشخيص السرطان لديهن. وقد خلصت هاتان الدراستان اللتان أخذتا حالة مستقبل الأستروجين (ER=estrogen receptor) ضمن الورم بعين الاعتبار إلى أن النساء الإيجابيات الـ ER كنّ المجموعة الوحيدة المستفيدة من ممارسة التمارين بعد تشخيص السرطان. ورغم كونها غير قطعية، فإن هذه الارتباطات توحى بمساهمة آليات متنوعة تشترك في تعديل احتمال الإصابة بالسرطان.

وفقاً لميليندا أيروين Melinda Irwin، مديرة برنامج "الناجين من السرطان" في مركز يال لأبحاث السرطان في نيوهيفن/كونيكتيكت، فإن هناك مجموعتين من الهرمونات يُعتقد بتأثيرهما على خطورة الإصابة بسرطان الثدي، وهما الهرمونات الجنسية (خصوصاً الأستروجينات، وتحديدًا الأسترايول والأسترون)، والأنسولين.

قامت مؤخراً ثلاث دراسات عشوائية مضبوطة بتقييم كيفية تأثير التمارين الرياضية على مستويات الهرمونات الجنسية والأنسولين في المصل، وبالتالي تأثيرها على الآليات المحتملة لنشوء سرطان الثدي. واشتملت الدراسات الثلاث على نساء بعمر ونشاط بدني يرفعان خطورة الإصابة بسرطان الثدي لديهن لأعلى من المعدل الوسطي. واشترك في دراسة "النشاط البدني من أجل الصحة الشاملة 1999" (PATH=Physical Activity for Total Health) 173 امرأة خاملة وبيدنة تجاوزت سن الأياس. كما اشتملت دراسة "الهرمونات الجنسية والنشاط البدني 7002" (SHAPE=Sex Hormones And Physical Ex-ercise) على 189 امرأة خاملة تجاوزت سن الأياس. وحديثاً، اشتملت دراسة "النشاط البدني والوقاية من سرطان الثدي في ألبيرتا 2010" (ALPHA=Alberta Physical Activity and Breast Cancer Prevention) على 320 امرأة خاملة تجاوزت سن الأياس. وتضمنت هذه الدراسات الثلاث جميعها فرض تمارين رياضية من معتدلة إلى حثيثة، تراوحت بين 150-225 دقيقة في الأسبوع على امتداد 12 شهراً.

ولوحظ في نهاية دراسة الـ PATH أن النساء ضمن المجموعات التي مارست الرياضة واللواتي خسرن أكثر من 2% من دهون أجسامهن (كون الكتلة الدهنية هي العامل الأهم بالأحرى وليس الوزن)، قد انخفض الأستروجين لديهن أيضاً إلى درجة ذات مغزى مقارنة بنظيرتهن ضمن المجموعات الشاهدة. وكذلك في دراسة الـ ALPHA، فقد انخفضت مستويات الأسترايول بدرجة أكبر لدى النساء الممارسات للرياضة، وهي نتيجة ظلت ثابتة حتى بعد ضبط تغيرات الوزن، مما يشير إلى أن للتمارين الرياضية

تمارين تؤدي إلى التعرُّق واللهاث مع الحفاظ على إمكانية التكلم). ولا يمكن لأحد أن يقول إن الوقت قد فات للبدء بالتمارين. فكون المرأة نشطة بعد عمر الخمسين يرتبط بانخفاض خطورة الإصابة بسرطان الثدي بنسبة 17%، في حين تنخفض هذه الخطورة إلى 8% فقط لدى النساء تحت الخمسين.

تقول كريستين فريدنرايش Christine friedenreich، الباحثة الوبائية في معهد ألبرتا الجنوبية لبحوث السرطان في كالغاري في كندا، والتي راجعت الدراسات الوبائية الـ 73: "هناك أدلة مقنعة على أن ممارسة التمارين الرياضية تقي من سرطان الثدي"، وتضيف: "أكثر من ذلك، تشكل التمارين الرياضية مجالاً واسعاً مليئاً بالإمكانيات غير المستغلة، وذلك بسبب أن الكثير من الناس لا يتبعون التوجيهات الموصى بها في ممارسة التمارين".

في الولايات المتحدة الأمريكية، أوصت التوجيهات الفيدرالية بـ 150 دقيقة على الأقل من تمارين الأيروبيك المعتدلة، أو 75 دقيقة على الأقل من تمارين الأيروبيك الحثيثة في الأسبوع، إلى جانب تمارين تقوية العضلات مرتين في الأسبوع على الأقل. غير أن هذه التوصيات لا يلتزم بها إلا خمس البالغين. وتضيف فريدنرايش: "لو اتبع المزيد من النساء التوجيهات الموصى بها في ممارسة التمارين الرياضية، لاستطعنا خفض نسبة وقوع سرطان الثدي بمقدار 20-30%".

سعيًا وراء الحقيقة

حتى بالنسبة للواتي شُخص لديهن سرطان الثدي، فهناك دلائل تشير إلى أن التمارين الرياضية تحسّن من النتيجة النهائية للمرض. فقد خلصت دراسة تحليلية جامعة لـ 6 دراسات مختلفة شملت أكثر من 12,000 امرأة مصابة بسرطان الثدي إلى أن المباشرة بالتمارين الرياضية بعد التشخيص تقلص خطورة الوفاة جراء هذا المرض بنسبة 34% (كما تقلص خطورة الوفاة جراء أي سبب آخر بنسبة 41%)، وذلك ضمن الإطار الزمني للدراسات الممتد لـ 9-18 سنة.

في المقابل، وفي إطار الدراسة التحليلية الجامعة نفسها، تبين أن احتمال وفاة النساء اللواتي مارسن التمارين الرياضية قبل التشخيص كان أقل بنسبة 18% في فترة زمنية محددة مقارنة بالنساء الخاملات، غير أنه لم يُلحظ أي فرق في نسبة الوفاة بسبب سرطان الثدي.

وقد أشارت دراستان من الدراسات الست المذكورة آنفاً إلى

بما في ذلك اللبتين (leptin) والأديبونكتين (adiponectin)، ارتبط ارتفاع خطورة الإصابة بسرطان الثدي، حيث ثبت أن ممارسة التمارين الرياضية بشكل منتظم تخفّض مستويات تلك البروتينات في المصل (كما ظهر في دراستي الـ ALPHA و PATH). ويصحّ الأمر أيضاً على الالتهاب، الذي يُعتقد أنه يزيد خطورة الإصابة بسرطان الثدي من خلال رفعه لمعدل تكاثر الخلايا الذي يحدث تبدلات في البيئة الدقيقة ويتسبب بزيادة الإجهاد التأكسدي. وقد أظهرت نتائج دراستي الـ ALPHA و PATH انخفاض نسبة بروتين الـ CRP (C-reactive protein) (وهو واسم موثوق للالتهابات) لدى مجموعة النساء اللواتي مارسن التمارين الرياضية. ويدرس باحثون آخرون كيفية تأثير التمارين الرياضية على تنشيط مورثات دون غيرها (انظر المؤطر «الارتباطات فوق الوراثة»).

السيطرة على التأثيرات الجانبية

تتلقى معظم النساء المصابات بسرطان الثدي برنامجاً علاجياً كيميائياً مركباً على عقار الـ doxorubicin، الذي يسبب تأثيراً جانبياً مؤذياً للقلب. ويقول لي جونز Lee W. Jones، المدير العلمي لمركز ديوك للناجين من السرطان في دورهام/كارولينا الشمالية: «إن احتمال الاستجابة للعلاج الكيميائي يقل لدى النساء اللواتي شخّص لديهن سرطان ثدي في مرحلة متقدمة، حيث يزداد لديهن احتمال الوفاة بسبب هذا المرض، في حين غالباً ما تنجو النساء من سرطان الثدي عند تشخيصه في مرحلة مبكرة، لكنهن قد يمُتن بسبب القصور القلبي بدلاً من ذلك».

والخبر الطيب هو أن التمارين الرياضية قد تساعد أيضاً في التخفيف من شدة تلك الأضرار القلبية، حيث تقوّي تمارين الأيروبيك قدرة القلب على الضخ وتساعد على مقاومة الإجهاد، وهي أيضاً أحد أشد أسلحتنا قوة في مواجهة الأذية التأكسدية التي يسببها الـ doxorubicin، كما يقول جونز. وفي مراجعة للأدبيات العلمية قام بها جونز وزملاؤه عام 2011، أشارت النتائج المستخلصة من تسع دراسات عن القوارض ودراسة واحدة عن الإنسان، إلى أن التمارين الرياضية تخفّف من وطأة التأثيرات السميّة للـ doxorubicin على العضلة القلبية عبر آليات جزيئية عديدة، بما في ذلك تعزيز قدرة الجسم على معالجة الأذية التأكسدية.

يمكن لعلاج السرطان أيضاً أن يؤثر سلباً على مستوى اللياقة البدنية. ففي دراسة لم تُنشر بعد، وجد فريق جونز أن مستويات

فائدة بصرف النظر عن خسارة الوزن. أكثر من ذلك، أظهرت كلتا الدراستين المذكورتين أن التمارين الرياضية تخفّض أيضاً مستوى الأنسولين.

وقد تكون التغيّرات الهرمونية هي أيضاً السبب الكامن وراء إطالة فترة الحياة بعد تشخيص سرطان الثدي. ففي دراسة قادتها آيرون شملت 75 ناجية من سرطان الثدي ممن تجاوزن سن الأياس، ظهر أن ممارسة الرياضة المعتدلة (بمعدل 129 دقيقة في الأسبوع) كانت مرتبطة بانخفاض مستوى الأنسولين في المصل وانخفاض عاملين آخرين مرتبطين بالأنسولين وهما «عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1» (IGF1 insulin-like growth factor 1) والبروتين الرابط للـ IGF1 (IGFBP3). أما لدى نساء المجموعة الشاهدة اللواتي مارسن الرياضة لمدة 45 دقيقة فقط أسبوعياً، فقد ارتفعت مستويات العوامل الثلاثة معاً.

وتشتبه آيرون بأن التمارين الرياضية تحقّق تأثيرها من خلال خفض مستويات الأنسولين، وذلك لأن «الأنسولين يزيد من تكاثر الخلايا» وقد يسهّل بذلك نمو السرطان. وتشير دراسات تمهيدية إلى أن العقار المستعمل في علاج الداء السكري metformin قد يخفّض نسبة نكس السرطان، حيث يجري حالياً استكشاف هذه الاحتمالية عبر دراسات تقوم بها فرقنا بحث. غير أن النشاط البدني قد يتفوق على الدواء في الوصول إلى النتيجة ذاتها، حيث أن «الدواء يعمل غالباً بألية وحيدة، في حين أن الرياضة تؤثر في آليات متعددة»، كما تقول آيرون.

وتشتمل إحدى هذه الآليات على بروتينات تُسمى أديبوكينات (adipokines) تنتجها الخلايا الدهنية. وقد يكون للعديد من الأديبوكينات،



جانيس هايس-تشا (إلى اليسار) مع صديقتها كيم دونلان بعد إتمامهما سباق ماراتون في وودستوك/فيرمونت.

الثدي. فقد أُطلق عام 2010 دراسة EXCITE لاختبار شدة التمارين (Exercise Intensity Trial)، تشمل 174 امرأة تجاوزن سن الأياس وخضعن لعلاج سرطان الثدي. وستقسّم هذه المجموعة إلى ثلاث شرائح هي: مشي مراقب على السيار الكهربائي المتحرك متوسط الشدة، أو متوسط إلى عالي الشدة، أو شواهد يمارسن تمارين الممطمة فقط، وذلك لمدة 150 دقيقة أسبوعياً على مدى 16 أسبوعاً لكلٍّ من الشرائح الثلاث. ويقول جونز: الهدف هو تحديد الوصفة المثلى من التمارين للناجيات من سرطان الثدي بما يحقق أفضل النتائج للصحة القلبية الوعائية، وبما قد يقلص إلى الحد الأدنى نكس السرطان.

ويضيف جونز: «يمكن لعلاج سرطان الثدي أن يجعل المرأة تشعر بالتعب والاكتئاب والعجز. ومهما كانت هذه المشاعر صعبة، فهي لا تشكل بالضرورة عائقاً لممارسة الرياضة. إن النساء يتلهفن إلى المشاركة في دراساتي. فالتمارين الرياضية هي شيء يعيد الثقة للشخص بنفسه، ويمكن للنساء القيام بها لفائدة أنفسهن، ليس لخفض خطورة النكس لديهن فقط، ولكن لمنحن شعوراً أفضل أيضاً. إنها فعالة جداً».

ارتباطات فوق وراثية

هل يتم تنشيط المورثات المثبطة للورم بالتمارين الرياضية؟

أثارت دراسة صغيرة نُشرت في آب/أغسطس عام 2011 النقاش حول قدرة التمارين الرياضية على مقاومة السرطان عن طريق تنشيط مورثة مثبطة للورم.

وتضمن البحث 12 امرأة أتممن علاجهن لسرطان الثدي وشاركن في دراسة عشوائية مضبوطة من أجل قياس تأثيرات ممارسة التمارين الرياضية لمدة 6 أشهر على عوامل النمو الشبيهة بالأنسولين (IGF1 insulin-like growth factor 1) وعلى هرمونات أخرى. ولدى تحليل عينات الدم المأخوذة قبل التمارين وبعدها اكتشف الباحثون في جامعة يال للصحة العامة في نيوهيفن/كونيكتيكت، تبدلات مهمة في حالة مَثْيَلَة الـ DNA (DNA methylation) لـ 43 مورثة لدى النساء اللواتي انخرطن في برنامج رياضي متوسط الشدة من تمارين الأيروبيك مقارنةً بنظيرتهن اللواتي لم يمارسن الرياضة.

وقد درس الباحثون أيضاً التعبير المورثي gene expression لمجموعة منفصلة مكونة من 348 خزعة سرطان ثدي، وذلك بحثاً عن ارتباطات بين مستوى التعبير المورثي وفترة البقاء على قيد الحياة، حيث تطابقت ثلاث مورثات إيجابية مع تلك المورثات التي وجدت في دراسة تأثير الرياضة المذكورة آنفاً.

إحدى هذه المورثات الثلاث كانت المورثة L3MBTL1، وهي مورثة يفترض أنها مثبطة للورم. فلدى مجموعة المريضات اللواتي مارسن الرياضة كانت المورثة L3MBTL1 غير منزوعة الميثيل، مما يشير إلى ارتفاع في تعبير هذه المورثة. وكما يشرح القائم على هذه الدراسة هيربرت يو، فإن ارتفاع التعبير عن هذه المورثة يرتبط بانخفاض احتمال النكس وإطالة فترة الحياة. ويخطط الدكتور يو (وهو الذي يدير حالياً البرنامج الوبائي السرطاني في مركز هاواي الجامعي لسرطان في هونولولو) لإجراء المزيد من الدراسات لاختبار هذه النتائج. وفي حال التحقق منها، يمكن لحالة مثيلة الـ DNA للمورثة L3MBTL1 أن تُستخدم كواسمة تنبؤية مفيدة لتعيين من ستنجو من سرطان الثدي.

اللياقة البدنية انخفضت بنحو 10% لدى النساء اللواتي تلقين علاجاً كيميائياً لمدة 12 أسبوعاً، وهي نسبة تقارب ما تخسره النساء السليمات من لياقتهن على مدار عَقد كامل، يقول جونز. ويخطط جونز في دراسته المقبلة لاختبار وظائف القلب والرئة، وهو اختبار جهد الرئة وقياسات قلبية-رئوية أخرى لدى مريضات سرطان الثدي اللواتي مارسن الرياضة خلال المعالجة وبعدها، وذلك لمعرفة ما إذا كان تقليص هذه الخسارة في اللياقة ممكناً.

ويحاول جونز أيضاً الإجابة عن التساؤل حول مقدار التمارين الرياضية الضرورية لتحقيق نتائج إيجابية لدى مريضات سرطان

نُشر هذا الخبر في مجلة *Nature*, Vol 485, 31 May 2012. ترجمة د. عمار مدنية، هيئة الطاقة الذرية السورية.

سرطان الثدي... استسعار خطر متنوع المصادر

بحثاً عن المحددات الوراثية لسرطان الثدي، تتركز الأبحاث حالياً على تأثيرات طفيفة أكثر فأكثر، مما يتطلب دراسة أعداد أكبر من المرضى.



اللازمة لتوفير قوة إحصائية كافية لحصر هذه التأثيرات تكبر أيضاً أكثر فأكثر. ولم يتطلب العثور على الـ BRCA1 والـ BRCA2 (وهي مورثة أخرى مثبطة للورم ومؤهبة لسرطان الثدي) إلا دراسة بضع أسر ذات تواتر عالٍ لسرطان الثدي، إضافة إلى تقصي بضع مئات من الواسمات الوراثية. أما في يومنا هذا، فقد أصبحت محاولة العثور على علاقة ما بين العوامل الوراثية والتأهب للإصابة بالمرض تتطلب روتينياً مشاركة عشرات الآلاف من البشر وتقصي كامل جينومهم. وقد نجحت مثل هذه الدراسات الرابطة الشاملة للجينوم (genome-wide association studies GWAS) حتى الآن في تحديد نحو 25 موقعا وراثياً مرتبطاً بسرطان الثدي ومشتملاً على آليات خلوية متنوعة تشارك في إحداث المرض.

الحلقة الوراثية المفقودة

غير أن دراسات الـ GWAS لا تحدد بشكل دقيق المورثات التي تزيد من خطر الإصابة بالسرطان. فالتعدادات الشكلية وحيدة

ربما تكون الـ BRCA1 (breast cancer) هي مورثة سرطان الثدي الأكثر شهرةً في العالم. ويعبر عن هذه المورثة ضمن أنسجة الثدي، وهي ترمز بروتيناً يرمم التكسرات التي تصيب شريط الـ DNA المضاعف. وفي حال تعذر إصلاح مثل هذه التكسرات، يقوم البروتين ذاته بقذح آلية انتحار الخلية، مما يحميها من مضاعفة الـ DNA الطافر. وطفرات الـ BRCA1، التي تحول دون التعبير عن هذه المورثة، أو تعطل عمل البروتين، تزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي. فالمرأة التي تحمل طفرةً في مورثة الـ BRCA1 تتعرض لخطر الإصابة بسرطان الثدي بنسبة 65% حتى بلوغها سن السبعين.

ولم يُعثر حتى الآن على أي مورثات أخرى تسبب نسبة خطورة مماثلة لتلك التي تسببها الـ BRCA1 من حيث التأهب للإصابة بسرطان الثدي. وبما أن البحث عن المورثات المؤهبة المحتملة يأخذ بالاعتبار تأثيرات طفيفة أكثر فأكثر، فإن الجمهرة المطلوبة

التي تسببها الطفرات الضارة في هاتين المورثتين. فقد تبين أنه يتم تعديل الخطورة المرتبطة بعطل في مورثة BRCA1 بواسطة تعددات شكلية وحيدة النكليوتيد (SNPs) بعيدة موجودة في أماكن مختلفة من الجينوم. كما تبين أن هذه التعددات الشكلية هي بالذات الـ SNPs التي تم إثبات ارتباطها بشكل مستقل بالإصابة بسرطان الثدي من النمط سلبي مستقبل الأستروجين (سبب هذه التسمية هو أن خلايا هذا النوع من السرطان ضعيفة التعبير عن مستقبل الأستروجين ER-negative). ويقول إيستون: «أما شدة التأهب للسرطان المرتبطة بعطل في مورثة الـ BRCA2، فهي تتأثر بمجموعة مختلفة تماماً من التعددات الشكلية (SNPs)، وهذا أمر منطقي، لأن النساء الحاملات لطفرة في مورثة الـ BRCA2 (على عكس الـ BRCA1) يملن إلى الإصابة بسرطان ثدي إيجابي مستقبل الأستروجين (ER-positive)».

يتم إدخال توليفة بيانات كهذه إلى برنامج حاسوبي اسمه Boadicea (سُمي بذلك أسوةً بملكة بريطانية محاربة قديمة)، طور في جامعة كامبردج، يقوم بحساب احتمالات الإصابة بسرطان الثدي للمرأة المدروسة على أساس الـ SNPs. ويقول إيستون: «إن نتائج هذه البيانات الحديثة بالغة الأهمية، فعوضاً عن أن تكون قادراً على مجرد إخطار المرأة الحاملة لطفرة في مورثة الـ BRCA2 بأن احتمال إصابتها بسرطان الثدي يبلغ 50% ببلوغها سن السبعين، يمكننا الآن تحديد نساء تبلغ نسبة خطورة إصابتهم بسرطان الثدي 70% أو أكثر، وكذلك تحديد نساء تقل نسبة هذه الخطورة لديهن عن 30%».

وهناك دراسة أخرى مثيرة للدهشة بعنوان «Breakthrough Generations» (اكتشاف الأجيال). ويأمل أنطوني سويردلو An-thony Swerdlow، وهو باحث وبائي في معهد أبحاث السرطان في لندن، ومشارك في إدارة هذه الدراسة، أن تساعد الاستثمارات المكررة المفضلة وعينات الدم المأخوذة من النساء المشاركات في الدراسة على تمييز عوامل الخطورة الحقيقية الناتجة عن تأثيرات جزيئية وسلوكية وبيئية، وتفريقها عن مجرد عوامل مرتبطة بعوامل الخطورة الحقيقية فحسب (انظر مؤطر «البيئة الراضة»). ويقول سويردلو شارحاً: «قد تعمل الكثير من العوامل المؤثرة المدرجة على قائمتنا، كالبداية وممارسة الرياضة وعمر المرأة الذي تدخل فيه سن اليأس، عن طريق بضعة هرمونات».

ويشك سويردلو في أن التعرض مدى الحياة لمستويات متغيرة من هذه الهرمونات، خصوصاً خلال مراحل حرجة من حياة المرأة (كبدية الحيض وسن الأياس)، يمكن أن يضاعف من تأثير

النكليوتيد single nucleotide polymorphisms SNPs الـ 25 المذكورة آنفاً، والتي أثبت ارتباطها بسرطان الثدي، لا تحدد مورثات بعينها، بل تسم فقط مناطق من الـ DNA بطول نمطي يتراوح ما بين عشرات إلى مئات من الكيلوبازات (1 كيلوباز = ألف أساس أزوتي، kb). فيمكن لكل واحد من قوالب الأنماط العروسية الغروانية (hap-lotype blocks) هذه أن يحتوي على مورثات عدة قد تكون أي منها هي المسببة للارتباط بسرطان الثدي. ولم يستطع الباحثون تأكيد هوية المورثة المسؤولة عن الارتباط إلا في حالات قليلة، كما هو الحال بالنسبة لمورثة مستقبل عامل النمو للخلايا الليفية 2 (fibroblast growth-factor receptor 2)، التي اكتشفها مجموعة باحثين بقيادة كريستين ماير Kerstin Meyer في معهد أبحاث كامبردج لأمراض السرطان في المملكة المتحدة.

كما يستعصي على دراسات الـ GWAS حل جوانب أخرى من المسألة. فلا تغطي المواقع الوراثية المكتشفة حتى الآن بالمسح الوراثي إلا 9-10% فقط من حالات سرطان الثدي. إذ إن الكثير من سرطانات الثدي تنشأ بسبب تنوعات وراثية نادرة جداً لدرجة لا تسمح لها بالظهور في هذه الدراسات. وحتى بعد أخذ المورثات التي لها تأثيرات قوية (مثل الـ BRCA1 و BRCA2) بالاعتبار، يبقى 70% من حالات سرطان الثدي غير قابل للتفسير. ولا يزال حتى الآن وجود قصة عائلية لسرطان الثدي يعدُّ واسمةً تنبؤية أقوى بكثير من المسح الوراثي وحده.

ومن الممكن طبعاً أن تؤدي التفاصيل البيئية المشتركة لحياة الأسرة دوراً جزئياً، رغم أن نتائج دراسات على توأم حقيقيين نشؤوا في بيئات منفصلة تشير إلى أن ذلك بعيد الاحتمال. وتُشير الحسابات المرتكزة على هذه الدراسات إلى أن كون المرأة شقيقةً أو بنتاً لمريضة بسرطان الثدي يضاعف بمرتين نسبة خطورة إصابتها بهذا المرض، دون أن تلعب البيئة أي دور في ذلك. فأين الحلقة الوراثية المفقودة إذاً؟

تحاول العديد من الدراسات ذات الجبهات الضخمة سد هذه الفجوة المعرفية. وكان دوغلاس إيستون Douglas Easton (مدير فريق الأبحاث الوراثية الوباية للسرطان في جامعة كامبردج في المملكة المتحدة) قد شارك بحماس شديد في العثور على المورثتين BRCA1 و BRCA2. وهو يقوم حالياً بدراسة بعنوان EMBRACE بدأت نتائجها بإلقاء الضوء على آلية التأثيرات ما بين التنوعات الوراثية (SNPs) المختلفة. تشارك في دراسة الـ EMBRACE ثلاثة آلاف امرأة، يحمل نصفهن طفرات في إحدى المورثتين BRCA1 أو BRCA2، في حين يخلو النصف الآخر من مثل تلك الطفرات. وقد ساعدت دراسات الـ GWAS في توضيح آلية التأهب للسرطان

قصة الخطورة

بالرغم من أن دراسة «Breakthrough Generations» تشمل نساء صغيرات بعمر 16 عاماً، إلا أن تحديد دور جوانب مختلفة من قصة الحياة الأنثوية في التأهب لسرطان الثدي يتطلب دراسات شاملة تقوم بتتبع الفتيات تحديداً في المرحلة التي تظهر فيها لديهن الأنداء. وتجعل الاعتبارات الأخلاقية القيام بمثل هذه الدراسات أمراً صعباً. ومع ذلك، تقوم بعض فرق البحث بالمحاولة. فقد جند كل من جامعة سينسيناتي/أوهايو، وجامعة كاليفورنيا/سان فرانسيسكو، ومركز فوكس-تشافيز لأبحاث السرطان في فيلادلفيا، 400 فتاة بعمر 6-8 أعوام. وهم يخططون لتتبع هذه الجمهرات على الأقل حتى بلوغهن سن الـ 17، وذلك للمساعدة على فهم العوامل البيئية والوراثية التي تؤدي إلى بداية المراهقة، وذلك لأن الحيض المبكر يعدُّ عامل خطورة للإصابة بسرطان الثدي عند البالغات. على الأقل مرة كل عام، سيتم تقييم تعرُّض هؤلاء الفتيات الـ 1239 للسموم البيئية، بما في ذلك الأستروجينات النباتية ومواد كيميائية أخرى معروفة بإحداثها لاضطرابات هرمونية، وسيتم كذلك حساب مؤشر كتلة أجسامهن وتسجيل تفاصيل طبية واجتماعية أخرى عن كل منهن. غير أن دراسة صغيرة كهذه لها حدود. وتقول ماير: «مازلنا أبعد ما يكون عن أن نفهم فعلاً التأثيرات البيئية».

البيئة الراضة

هل يشكل الكرب النفسي عامل خطورة؟

الجرذ الوجداني هو جرذ قلق وخائف. هبَّ أنك تضع أنثى جرذ نرويجي في حبس انفرادي طوال حياتها، فعندها سيتضاعف أكثر من ثلاث مرات احتمال إصابتها بوزم ثدي خبيث. وهبَّ أنك تزجَّ بأنثى جرذ في الانفرادي بعد أن كانت سعيدة بالحرية، فإنك سترفع بذلك خطورة إصابتها بسرطان الثدي، أو ستخفض فعالية العلاج الكيماوي إذا كانت مصابة أصلاً. هناك أدلة تربط هذه الملاحظات بالمستويات الهرمونية، فاستجابة الجرذ لهرمون الإجهاد كورتيكوستيرون (corticosterone) تتغيَّر قبل شهرين على الأقل من ظهور الورم لديه.

وقد أشارت الدراسات الوبائية لعقود من الزمن إلى أن الكرب يمكن أن يكون أيضاً عاملاً مؤهباً للإصابة بسرطان الثدي عند الإنسان. وقد قامت ليتال كينان-بوكروزملاؤها بدراسة معدل الإصابة بسرطان الثدي لدى أكثر من ربع مليون امرأة عانين جميعهن من كرب نفسي شديد لفترات طويلة. وتحاول دراسات متابعة للمرضى أن تغربل التأثيرات المضلَّة للكرب البدني، مثل تأخر الحيض وزيادة الوزن السريعة عقب الحرب، لفصلها عن التأثيرات الحقيقية للكرب النفسي. كما تم وضع مؤشرات للكرب الجسدي. وتشير النتائج إلى أن الإجهاد النفسي يمثل عامل تنبؤ مستقل لسرطان الثدي.

ولكن ماذا يعني ذلك في حياتنا اليومية؟ يقول كريستوفر مولر Christopher Mueller، الباحث في البيولوجيا الجزيئية لسرطان في جامعة كوين في كينغستون/كندا: «ليس من الواضح ما إذا كانت مستويات الإجهاد التي نتعرض لها يومياً تشكل عاملاً مؤهباً مشاركاً، ولكن يبدو أن للكرب النفسي الحاد، كوفاة أحد أفراد الأسرة، تأثيراً واضحاً». وأشار مختبر مولر مطلع عام 2012 إلى أن الكورتيزول (وهو هرمون الإجهاد عند الإنسان) يسبب انفكالك مستقبل الغلوكوكورتيكويد عن ناظم الموتة BRCA1 (حيث يكون المستقبل مرتبطاً بهذا الناظم عادةً)، مما يسبب انخفاضاً في مستويات التعبير عن الموتة BRCA1 ويرفع خطورة الإصابة بسرطان الثدي. ويعتقد مولر أن ذلك يمكن أن يشكل إحدى الآليات التي يؤثر بواسطتها الكرب على التعبير عن المورثات ضمن أنسجة الثدي.

المورثات المرتبطة بسرطان الثدي. ويقول: «إن اللقطات الأنية التي تقدمها الاستثمارات وعينات الدم لمرة واحدة هي مفيدة دون شك، ولكنها لا ترقى إلى حصر الانتقالات الطفيفة التي تحدث عبر حياة المرأة، والتي يرجح أن ترفع أو تخفض من احتمال إصابتها بسرطان الثدي». وقد نجحت الدراسة حتى الآن في اكتشاف تفاصيل مستقلة تفيد في فهم سيرورة حياة المرأة، بما في ذلك أربعة مواقع وراثية تساعد على التنبؤ بسن الأياس المبكر، أي بالتنبؤ بالموعد المحتمل لبداية انخفاض خصوبة المرأة، والذي يأتي عادة أبكر بعشر سنوات من الموعد الطبيعي.

ليس حكراً على النساء



لقد أهملت البحوث الخاصة بدراسة سرطان الثدي ومعالجته لدى الرجال، وهي تستحق عناية أكبر، هذا ما تقوله فاليري سبايرز Valerie Speirs .

المرضى التشريحي، في ظل شح المعلومات عن الآليات الخلوية المرتبطة بسلوكه البيولوجي. ولسد هذه الفجوة المعرفية، أسس فريق البحث الذي أديره في جامعة ليدز عام 2007 «مجمع سرطان الثدي عند الذكور»، وهو ثمرة تعاون بين أطباء من أوروبية وأمريكا الشمالية بهدف جمع العينات من مئات الرجال المصابين بسرطان الثدي. على هذا المنوال، ونتيجة لاجتماع عقد في بيتيسدا/ميرييلاند عام 2008، أُطلق «البرنامج الدولي لسرطان الثدي عند الذكور» في إطار مجهود عابر للقارات لتجميع عينات ومعلومات وبائية وسريية عن هذا المرض.

هما ليسا بالشيء نفسه

لقد بينت تحاليل تلك المجموعات الضخمة من العينات خلال السنتين الماضيتين أنه على الرغم من التماثل الظاهري في مظهر النسيج والتعبير عن المستقبلات الهرمونية، فإن سرطانات الرجال والنساء تختلف على المستوى الجزيئي. ففي تشرين الثاني/نوفمبر عام 2011، وباستعمال طرق تحليلية تراتبية لكشف الارتباطات، بين الباحثون وجود فروق طفيفة في التعبير عن المستقبلات الهرمونية ضمن أورام الذكور. وعلى وجه الخصوص، لاحظوا تركيزاً لارتفاع مستقبلات الأندروجين والأستروجين في عينات الذكور، كما بينوا أن زيادة التعبير عن مستقبل الأندروجين ارتبطت عموماً بفرصة

للتصوّر غرفة انتظار في عيادة مزدحمة. يومئ طبيب عابس الوجه للمريض بالدخول إلى غرفة المعالجة. يجلس المريض بينما يدلي الطبيب بالنبا الصاعق: «لديك سرطان في الثدي». يُشخص سرطان الثدي لدى أكثر من 1.3 مليون امرأة كل عام، وهذا يُعدُّ أمراً عادياً. لكن مريض سرطان الثدي هذه المرة هو رجل وليس امرأة، ويبدو عدم التصديق على رد فعله: فالرجال لا يصابون بسرطان الثدي، لا بد أن يكون هناك خطأ ما! ومع ذلك، فإن هذا السرطان يصيب كلاً من النساء والرجال على السواء، حيث يُشخص سرطان الثدي لدى نحو 13,000 رجل في العالم سنوياً. وعند مضاهاة العوامل التنبؤية المهمة للمرض (حجم الورم ودرجته وحالة العقد اللمفاوية)، فإن سيرورة سرطان الثدي عند الذكور والإناث تتشابه. إلا أن المرض يُشخص عموماً عند الرجال في مرحلة متأخرة عما عليه الأمر عند النساء، وبالتالي فإن فرص البقاء لديهم تميل إلى أن تكون أضعف.

إن سرطان الثدي عند الذكور هو أمر نادر، إذ لا يشكل إلا أقل من 1% من مجمل حالات سرطان الثدي، لكن حدوثه يبدو في تزايد في مجتمعات الغرب. وبسبب النقص في الدراسات الوبائية، تبقى أسباب هذا التزايد غير معروفة، ويُقترح اعتبار التغيير في أسلوب الحياة خلال العقدين أو الثلاثة الماضية هو ما يسبب هذا التزايد، بما في ذلك اتساع استهلاك الكحول والبدانة والخمول.

اقتصرت معظم الدراسات المتعلقة بسرطان الثدي عند الذكور على فحص عدد قليل من العينات النسيجية المتاحة من أرشيف

إن إهمال شأن سرطان الثدي لدى الرجال هو أكثر من مجرد تقصير في فهم آليته البيولوجية.

أو المرضى المراجعين) أن هذا الرجل يحضر فقط بوصفه داعماً لزوجته وليس مريضاً. وبإضافتها إلى الكرب النفسي الناجم عن تشخيص سرطان الثدي لديه، فإن مثل هذه العوامل الاجتماعية والنفسية يمكن أن تسبب للرجل معاناةً شديدة. ومن أجل المساعدة على علاج هذه القضايا، ينبغي على المرضى والمجموعات المدافعة عنهم أن يبادروا إلى القيام بحملات لتأسيس عيادات خاصة بالرجال المرضى بسرطان الثدي حصراً. وبذلك يستفيد المرضى من تزويدهم بمعلومات عن العلاج الأكثر ملاءمةً لحاجات المرضى الرجال وتخطيرهم بأعراضه الجانبية.

أخيراً، وبالنظر إلى نقص الوعي العام، فالرجال يعتبرون أقل ميلاً من النساء للبحث بوجود علامات سرطان الثدي لديهم، كالكتل الصغيرة في أنسجة أثنائهم، والنتيجة هي تشخيص المرض لديهم في المرحلة المتأخرة التي يصبح العلاج فيها أصعب. لذا فهناك حاجة إلى مزيد من التوعية للعموم، مثلاً من خلال جمعيات كمؤسسة «جون نك» في سيباستيان/فلوريدا، وهي مؤسسة خيرية تهدف إلى تطوير وتعميق الوعي العام عن سرطان الثدي لدى الرجال، بحيث يصبح الرجال مدركين للمخاطر الناجمة عن سرطان الثدي والاحتياطات التي يمكن لهم أن يتخذوها للتخفيف من هذه المخاطر. إن اكتساب مثل هذا الوعي هو أيضاً أمر مهم للمجتمع ليتمكن من الإقلاع عن الفكرة السائدة بأن سرطان الثدي لا يصيب إلا النساء.

فاليري سبيرز (Valerie Speirs) هي أستاذة مساعد في علم الأمراض الخلوية في معهد ليدز للطب الجزيئي في جامعة ليدز/ المملكة المتحدة.

أكبر للبقاء على قيد الحياة. ويمكن لهذه الفروقات أن تفتح آفاقاً جديدةً لعلاج سرطان الثدي لدى الذكور، كاستعمال طرق العلاج الموجه ضد الأندروجين التي لم تؤخذ في الحسبان سابقاً.

كما بدأ السبر الجزيئي (أو قياس التعبير المورثي) الآن في إظهار فروقات أعمق. فسرطان الثدي الأنتوي يمكن تقسيمه حالياً إلى عشرة أنواع جزيئية فرعية، وذلك بحسب ورقة بحث حديثة، في حين تشير المعلومات المنشورة في شباط/فبراير عام 2012 إلى أن سرطان الثدي لدى الذكور يشتمل على نوعين فرعيين، يبدو أن كلاهما يختلفان عن الأنواع الفرعية الأنتوية. وإنني لأمل بأن يسمح تحديد هذه الأنواع الفرعية وتوصيف الاختلافات البيولوجية في الأورام ونتائج العلاج، بتطوير معالجات موجهة لسرطان الثدي الذكوري. فقد كان لمثل هذه المعالجات الموجهة لسرطان الثدي الأنتوي أثرٌ عظيمٌ وهبَ المريضة سنوات عديدة للحياة.

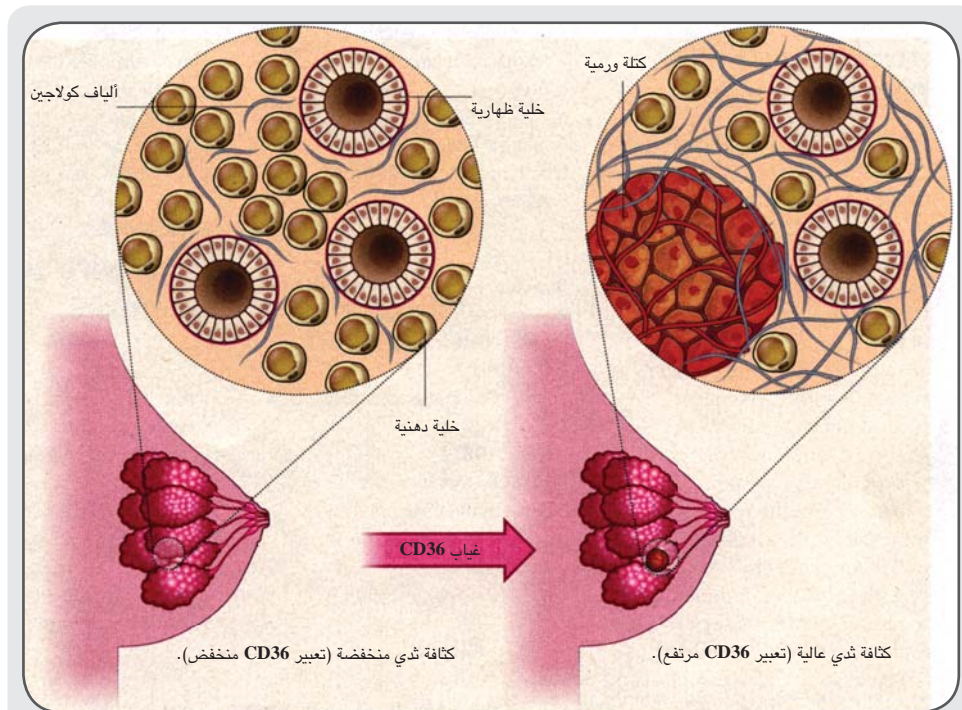
تشير دراسة في عام 2010 إلى أن سرطان الثدي الذكوري يتّصف بنموذج مميز من جزيئات الـ RNA الصغيرة *Micro RNAs*. وهذه الجزيئات هي عبارة عن RNA منظمٌ يؤثر في استقرار وكفاءة ترجمة الـ RNA الرسول الذي يمثل الوسيط ما بين المورثات والبروتينات. إن تحديد بصمة *Micro RNAs* مميزة لسرطان الثدي الذكوري يمكن أن يؤدي إلى فهم أعمق لسيرورة المرض، ويعزز النتائج المستقاة من طرائق قياس التعبير المورثي.

في الوقت الراهن، يعتمد علاج سرطان الثدي لدى الرجال بشكل أساسي على تلك العلاجات الناجمة المستعملة ضد سرطان الثدي لدى النساء. ومع اتضاح الفروق الطفيفة بين سرطان الثدي لدى الرجال والنساء، سيكون من المهم أن نمهد لدراسات سريرية تشمل مصابين بسرطان الثدي ذكوري حصراً، وذلك بهدف تحديد العلاج الأمثل لهم. وسيسمح تطوير مثل هذه الأدوات الجزيئية بالتحقق الفعلي من البيانات الحديثة الخاصة بالجنسين والمنبثقة عن سبر التعبير المورثي وتحديد بصمة الـ *Micro RNAs*، وهو ما يشير إلى الفائدة المحتملة لهذه الجزيئات والبصمات كواسمات لسيرورة المرض وتقدم العلاج.

إن إهمال شأن سرطان الثدي لدى الرجال هو أكثر من مجرد تقصير في فهم أليته البيولوجية. وغالباً ما يُعالج الرجال المصابون بسرطان الثدي في العيادات نفسها الخاصة بالنساء. وعندما يصطحب المريض زوجته، يظن كثيرون (من الطاقم الطبي

الكثافة والمصير

إن تحديد بروتين نقل الإشارة الذي يضبط تراكم النسيج الضامة والشحمية في الثدي يساعد في تفسير كون الكثافة العالية في تصوير الثدي مرتبطة بخطر الإصابة بسرطان الثدي ويمكن أيضاً أن تستخدم بوصفها معلماً للتنبؤ بهذا الخطر.



لقد طوّرت تحديد الجينات المرتبطة بسرطان الثدي BRCA1 و RCA2 و جذرياً مقدرتنا على تقدير خطر الإصابة بسرطان الثدي، خلال فترة حياة النساء اللواتي عندهن قصة عائلية لسرطان الثدي والمبيض. وعلى الرغم من أنه كان اكتشافاً يمثّل نقطة تحول، فإنه لم يترجم على أنه تقدّم في تقدير خطر الإصابة بسرطان الثدي في المجموعة العامة، ذلك أن أكثر من 95% من النساء اللواتي يتطور لديهن سرطان الثدي لا يحملن طفرة بالجينة BRCA. لذلك فالباحث عن معلمات بيولوجية تساعد في التنبؤ بخطر الإصابة عند هؤلاء النسوة يبقى هدفاً يسعى إليه الكثير من البيولوجيين والأطباء السريريين وعلماء الأوبئة. خلال العقد الأخير، ظهرت زيادة الكثافة - التي ساد الاعتقاد أنها

الشكل 1- تنظيم بيئة الثدي الدقيقة. تضم نسيج الثدي عند النساء الأنماط النسيجية الرئيسية وهي النسيج الدهنية أو الشحمية (fat) والنسيج الضامة (connective) الحاوية على الكولاجين. وتتحدد كثافة النسيج بنسبة المحتوى الدهني إلى المحتوى من الكولاجين، وبالتالي تزداد الكثافة طردياً مع تناقص كمية النسيج الدهنية. تعتبر كثافة الثدي المرتفعة عامل خطر معروف لحدوث سرطان الثدي وتزداد كثافة الثدي أيضاً حال تشكل الورم بالثدي، وقد وجد دوفلبس وزملاؤه أن التعبير عن بروتين نقل الإشارة CD36 يكون أقل في أنماط خلوية عديدة مخزوعة من أثنائه ذات كثافة مرتفعة، سواء كان الورم موجوداً أم لا. وأظهروا أن نقصان التعبير عن CD36 يقود إلى زيادة توضع الكولاجين وتناقص تراكم الدهون في الثدي.

فيليبس DeFilippis ومساعدوه في مجلة "كشف السرطان" في العام 2012 ما يشير إلى وجود علاقة بين كثافة الثدي ونقل الإشارة الخلوية خلال تطور سرطان الثدي. فالثدي عند المرأة مكون من أنماط خلوية متعددة تتضمن خلايا نسيج ضام (لحمة) وخلايا شحمية دهنية

ناجمة في الأصل عن زيادة تناسب محتوى الثدي من الكولاجين إلى محتواه من النسيج الشحمية - كواسم غير مورثي لخطر الإصابة بسرطان الثدي. ومع ذلك، فإن الآلية البيولوجية التي تربط بين كثافة نسيج الثدي وتطور الورم محدّدة بشكل ضعيف. نشر الباحث دو

ولإيضاح كيف يمارس تعبير CD36 تأثيراته على كثافة نسج الثدي، قام الباحثون بنمذجة تعبير CD36 في الزجاج باستعمال خلايا مخزوعة من نسيج ثدي امرأة سليمة، ووجدوا أن انخفاض تعبير CD36 أدى إلى انخفاض العدد الإجمالي للخلايا الدهنية وزيادة مقابلة في كمية الكولاجين المتوضع في الركيزة خارج الخلية حول الخلايا، وأن زيادة تعبير CD36 أدت إلى زيادة عدد الخلايا الدهنية (الشكل 1)، ولاحظ الباحثون أيضاً تراكم الدهون بشكل أقل وزيادة بتراكم الكولاجين في الغدد الثديية عند الفأر الفاقد للجين CD36. وتشير هذه الملاحظات والنتائج إلى أن تثبيط هذا البروتين كافٍ لتكرار الحوادث المفتاحية الأساسية التي تقود لزيادة كثافة الثدي والشروع بسرطان الثدي.

لا تقدم هذه المكتشفات ربط الآليات بين مسارات نقل الإشارة الخلية وكثافة الثدي فحسب، بل تقدم أيضاً الدليل المقنع على أن فقدان CD36 يمكن أن يكون الظاهرة المبكرة في تشكل سرطان الثدي. وعلى الرغم من أن كثافة الثدي مستعملة كواسم بديل لخطر الإصابة بسرطان الثدي في جمهرة عامة من النساء، فإنها مؤشر غير دقيق، وتعطي فهماً محدوداً في بيولوجيا قضية كيف يمكن لامرأة أن تطور سرطان الثدي، وهذا مفعم بالشكوك كزيادة الكثافة وانخفاض خطر الإصابة بالسرطان إذا كانت المرأة تقوم بالتمارين أو انخفاض الكثافة وزيادة خطر الإصابة بالسرطان مع تقدم العمر.

ويُظهِر أن بروتين CD36 يربط بين بيولوجيا كثافة الثدي وبيولوجيا الشروع بسرطان الثدي، قدّم دو فيليبس وزملاؤه معلومات قد تساعد في جعل الكثافة واسمً خطيرة أكثر فائدة، وأخيراً، فإن نتائجهم تشير إلى إمكانية استهداف CD36 دوائياً كحماية لتجنب الإصابة بسرطان الثدي عند غالبية النساء اللواتي، لحسن الحظ، لا يُظهرن طفرة BRCA.

(adipocytes)، وخلايا بطانية تُكوّن التروية الدموية، وخلايا مناعية. وتكوّن هذه الخلايا مجتمعة بيئة الثدي الدقيقة. وخلال السنوات الخمس الأخيرة، أصبح معروفاً بشكل كبير أن هذه البيئة متضمنة التوزع النسيجي للأنماط المختلفة من الخلايا، وبالتالي فالكثافة النسيجية يمكن أن تؤدي دوراً جوهرياً في بدء تشكل سرطان الثدي وانتشاره. وهناك مؤشر واحد عن هذا الدور وهو الرابطة المرضية بين كثافة الثدي وخطر الإصابة بسرطان الثدي. فالنساء القوقازيات البيضات اللواتي لديهن كثافة الثدي عالية يُظهرن زيادة في خطر تطور سرطان الثدي خلال فترة الحياة بنسبة ضعفين إلى ستة أضعاف. والمؤشر الآخر هو التغيرات الفيزيائية في بنية الثدي الدقيقة التي تُلاحظ في المراحل الأولى لتشكيل الورم في الثدي، وقد وصفت كردة فعل تنسجية desmoplastic تتميز بتثبيط الخلايا الضامة وتوظيفها مما ينتج عنه زيادة توضع الكولاجين في الثدي، وبالتالي زيادة كثافة الثدي بالتصوير.

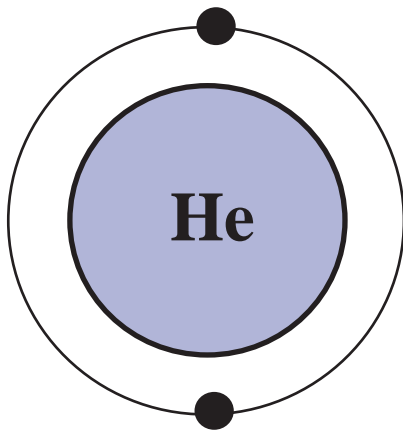
تقاس زيادة الكثافة بالزيادة الإجمالية لامتصاص أشعة-X وتكون هذه الزيادة سهلة القياس وغير مكلفة نسبياً. ولكن لدينا حالياً فهم قليل لما تحدده زيادة الكثافة وكيف تكون مرتبطة بزيادة خطر الإصابة بالسرطان والشروع بتشكيل ورم. والموضوع معقد بسبب العلاقات المتشابكة ما بين كثافة الثدي وخطر الإصابة بسرطان الثدي والعمر والبدانة، والعرق race. فعلى سبيل المثال، تتناقض كثافة الثدي بشكل نمطي مع تقدم العمر. ولكن نظراً لكون سرطان الثدي يُعد مرضاً مرتبطاً بالعمر، فهذا يعني، وبشكل متناقض، أن خطر الإصابة بسرطان الثدي سيزداد مع تقدم العمر في حين تنخفض كثافة الثدي.

ساهم دو فيليبس ومساعدوه في حلّ هذا اللغز بالكشف عن أن التعبير عن جزيئة منفردة CD36 يُعد شرطاً لازماً وكافياً ليضبط اثنين من الملامح الأساسية لكثافة الثدي، وهما عدد الخلايا الدهنية adipocytes في الثدي وكمية الكولاجين المتوضعة في نسج الثدي. ويظن فريق البحث أن التعبير عن CD36 يكون أخفض في خلايا نسيج الثدي عند نساء مصابات بسرطان الثدي أو سليمة من التعبير في خلايا الثدي بكثافة عادية (الشكل 1).

يُعدّ CD36 بروتيناً غشائياً بنوياً موجوداً في أنماط خلوية عديدة. ومعروف تماماً الآن أنه يشرف على ضبط سيرورات خلوية أساسية عديدة تتحكم في تأثيرات الخلايا ونموها، بما في ذلك تمايزها إلى خلايا دهنية، ونمو أوعية دموية جديدة وتشكلها، ونقل الإشارة المناعي. والآن يبدو أن هناك تأثيراً على كثافة الثدي يمكن أن يُضاف إلى هذه القائمة.

نافذة على عناصر الجدول الدوري

الهليوم



الرمز:	He
العدد الذري:	2
الكتلة الذرية النسبية:	4.002602 (2)
درجة انصهاره:	-272.20 °C
درجة غليانه:	-268.93 °C
كثافته وهو سائل	0.145 g.cm ⁻³
حالات الأكسدة:	0

اكتشاف هذا العنصر أيضاً إلى نورمان لوكير Norman Lockyer خلال الكسوف نفسه، وكان لوكير أول من اقترح أن الخط يمثل عنصراً جديداً، إذ قام بتسميته. وقد كان الاكتشاف الرسمي للعنصر في عام 1895 من قبل كيميائيين سويديين، بير تيودور كليف Per Teodor Cleve ونيلز أبراهام لانغلت Nils Abraham Langlet، اللذين اكتشفا الهليوم المنبعث من اليورانيوم الخام، cleveite. وفي عام 1903، عُثِر على احتياطيات كبيرة من الهليوم في حقول الغاز الطبيعي في أجزاء من الولايات المتحدة، وتعدُّ هذه الاحتياطيات أكبر مصدر لتوريد لغاز الهليوم في هذه الأيام.

يُستعمل الهليوم في فيزياء درجات الحرارة المنخفضة (يشكل ذلك أكبر استخدام له، حيث إنه يستهلك نحو ربع الإنتاج العالمي)، لا سيما في تبريد المغناطيس الفائقة التوصيل، إضافة إلى تطبيق تجاري رئيسي يجري في عمليات المسح أثناء التصوير بالتجاوب المغنطيسي. وتستحوذ الاستخدامات الصناعية الأخرى على حوالي نصف الغاز المنتج، كما في عمليات ضغط الغازات ونضحها، كونه يوفر حماية لأجواء قوس اللحام والتصنيع المتزايد لبلازما السليكون. وهناك استخدام معروف لرفع البالونات والمنطيد، ولكنه محدود. وكما هو الحال مع أي غاز مختلف الكثافة عن الهواء، فإن استنشاق كمية صغيرة من الهليوم بشكل مؤقت يغيّر جرس

الهليوم عنصر كيميائي، رمزه He وعدده الذري 2. إنه عديم اللون والرائحة، ولا طعم له وغير سام، وهو خامل وأحادي الذرة بحالته الغازية. يتألف الهليوم مجموعة الغازات النبيلة في الجدول الدوري، وتعدُّ نقطتا غليانه وانصهاره الأقل بين جميع العناصر، ويوجد فقط كغاز، إلا في الظروف القصوى من الضغط وانخفاض درجة الحرارة.

الهليوم هو ثاني أخف العناصر وزناً وثاني أكثر العناصر وفرة في الكون، إذ يشكل حوالي 24% من مجموع الكتلة العنصرية الإجمالية للكون المعروف، أي أكثر من 12 ضعفاً من كتلة العناصر الثقيلة مجتمعة. تعود وفرته العالية إلى طاقة الارتباط النووية العالية جداً للهليوم-4 بالنسبة للعناصر الثلاثة التي تليه. يشكل الهليوم-4 معظم الهليوم في الكون، ويعتقد أن تشكيله حصل خلال الانفجار العظيم. يجري بشكل دائم تشكل بعض الهليوم في النجوم كنتيجة للاندماج النووي للهيدروجين.

يدعى الهليوم باليونانية إله الشمس، هيلوس Helios. اكتشف، لأول مرة، خلال الكسوف الشمسي عام 1868، من قبل الفلكي الفرنسي جول جانسن Jules Janssen، وتمثل ذلك بخط طيفي أصفر، لم يكن معروفاً في ضوء الشمس. وقد نُسب الفضل في



رامزي يبحث عن غاز الأرغون، ولكن بعد فصل النتروجين والأكسجين من الغاز المحرر بواسطة حمض الكبريت، لاحظ خطأً أصفر مشرقاً يطابق خط D3 الملاحظ في طيف الشمس. وقد جرى تحديد هذه العينات من قبل لوكر والفيزيائي البريطاني ويليام كروكس William Crookes على أنها عنصر الهليوم. هذا، وعُزل من cleveite بشكل مستقل في العام نفسه من قبل الكيميائيين بير تيودور كليفي وأبراهام لانغلت Abraham Langlet بمدينة أوبسالا، في السويد، اللذين جمعاً ما يكفي من الغاز لتحديد وزنه الذري بشكل دقيق. كما عُزل أيضاً من قبل الكيميائي الجيولوجي الأمريكي وليام فرانسيس هيلبراند William Francis Hellbrand قبل اكتشاف رامزي، وذلك عندما لاحظ خطوطاً طيفية غير عادية أثناء اختبار عينة من الـ uraninite المعدنية. ومع ذلك، عزا هيلبراند هذه الخطوط إلى النتروجين. شكلت رسالة هيلبراند التي هنا فيها رامزي حالة مثيرة للاهتمام في مجال تقارب الاكتشافات في العلم.

في عام 1907، أظهر إرنست رذرفورد Ernest Rutherford وتوماس رويدس Thomas Royds أن جسيمات ألفا هي نوى الهليوم، وذلك من خلال السماح للجسيمات باختراق جدار زجاجي رقيق لأنبوب مملئ من الهواء، ومن ثم إحداث تفريغ في الأنبوب لدراسة أطراف الغاز الجديد داخله. في عام 1908، قام الفيزيائي الهولندي هيك كامرلينغ أونز Heike Kamerlingh Onnes بإسالة الهليوم، لأول مرة، عن طريق تبريد الغاز إلى أقل من واحد كلفن. حاول أونز أن يُصلب الهليوم عن طريق زيادة الانخفاض في درجة الحرارة لكنه فشل بسبب أنه لا توجد نقطة ثلاثية للهليوم تتحقق فيها حالة التوازن بين الحالة الغازية والسائلة والصلبة. غير أن طالب أونز، ويلم هندريك كيزوم Willem Hendrik Keesom، استطاع في نهاية المطاف تصليب 1 سم³ من الهليوم في عام 1926، من خلال تطبيق ضغط خارجي إضافي.

وفي العام 1938، اكتشف الفيزيائي الروسي بيوتر ليونيدوفيتش كابيتسا Pyotr Leonidovich Kapitsa أن لزوجا الهليوم-4 شبه

الصوت البشري ونوعيته. في مجال البحث العلمي، فإن سلوك طوري الهليوم-4 (الهليوم I والهليوم II)، يُعدُّ مهماً للباحثين الدارسين للميكانيك الكوانتي (خاصة في دراسة خصائص الميوعة الفائقة superfluidity)، وأولئك الذين يبحثون في ظواهر الموصلية الفائقة superconductivity عند درجات الحرارة القريبة من الصفر المطلق المطبقة على المواد.

وعلى الأرض فهو من العناصر النادرة نسبياً، حيث يشكل 0.00052% من حيث الحجم في الغلاف الجوي. إن معظم الهليوم الأرضي اليوم ناتج عن الاضمحلال المشع الطبيعي للعناصر المشعة الثقيلة (الثوريوم واليورانيوم)، نظراً لكون جسيمات ألفا المنبعثة من الاضمحلال تتكون من نوى الهليوم-4. يقع الهليوم المتشكل إشعاعياً في شرك الغاز الطبيعي بتراكيز تصل إلى 7% من حيث الحجم، ويُستخرج تجارياً من خلال عملية فصل بدرجات الحرارة المنخفضة تسمى التقطير التجزيئي.

قصته

الاكتشافات العلمية

لوحظ أول دليل على الهليوم في 18 آب/أغسطس عام 1868 كخط أصفر مشرق ذي طول موجي قدره 587.49 نانومتر في طيف جو الشمس. اكتشف الخط من قبل الفلكي الفرنسي جول جانسن خلال كسوف كلي للشمس في منطقة جونتور، في الهند. اعتقد جانسن في البداية أن هذا الخط عائد للصوديوم. وفي 20 تشرين الأول/أكتوبر من العام نفسه، لاحظ الفلكي الإنكليزي نورمان لوكر خطأً أصفر في الطيف الشمسي، الذي سماه خط فراونوفر D3 لأنه كان بالقرب من الخطين D1 و D2 المعروفين بصفتها خطين عائدين للصوديوم. وخلص لوكر إلى أن D3 يعود لعنصر في الشمس مجهول على الأرض. فقام لوكر والكيميائي الإنكليزي إدوارد فرانكلاند Edward Frankland بإطلاق اسم للعنصر نسبة إلى الكلمة اليونانية التي تعني الشمس (هيلوس).

وفي العام 1882، اكتشف الفيزيائي الإيطالي لويجي بالميري Luigi Palmieri، لأول مرة، الهليوم على الأرض، من خلال الخط الطيفي D3، أثناء تحليله لحمم من بركان جبل فيزوفوس Vesuvius.

وفي 26 آذار/مارس 1895 عزل الكيميائي السكوتلندي وليام رامزي William Ramsey الهليوم على الأرض عن طريق معالجة الفلز cleveite (وهو مجموعة متنوعة من uraninite مع ما لا يقل عن 10% من العناصر الأرضية النادرة) مع أحماض معدنية. كان

والحرب الباردة. وكان استخدام الهليوم في الولايات المتحدة في عام 1965 أكثر من ثمانية أضعاف الاستهلاك في زمن الحرب.

لسنوات عديدة، أنتجت الولايات المتحدة أكثر من 90% من الهليوم التجاري في العالم، في حين أنتج الباقي في كندا وبولندا وروسيا ودول أخرى. في منتصف تسعينيات القرن الماضي، بدأ مصنع جديد في الجزائر ينتج 17 مليون متر مكعب من الهليوم، وهو ما يكفي لتغطية الطلب الأوربي بكامله. في الفترة ما بين 2004 و2006، أنشئت محطتان إضافيتان، واحدة في رأس لفان بقطر، والأخرى في سكيكدة، في الجزائر، ولكن في مطلع عام 2007، عملت محطة رأس لفان بنسبة 50% فقط، ومحطة سكيكدة لم تكن قد بدأت إنتاجها بعد. وسرعان ما أصبحت الجزائر المنتج الرئيس الثاني للهليوم. وخلال الوقت اللاحق، زاد كل من استهلاك الهليوم وتكاليف إنتاجه. في عام 2012 بلغ احتياطي الولايات المتحدة 30% من الاحتياطي العالمي، وكان من المتوقع نفاذ احتياطي الهليوم في عام 2018.

مواصفاته

الهليوم في ميكانيك الكم

من وجهة نظر ميكانيك الكم، يحتل نموذج ذرة الهليوم المرتبة الثانية من حيث بساطته، بعد الهيدروجين. تتألف ذرة الهليوم من إلكترونين في المدارات الذرية المحيطة بنواة تحتوي على بروتونين، جنباً إلى جنب مع بعض النترونات. كما هو الحال في الميكانيك النيوتوني، لا توجد منظومة مؤلفة من أكثر من جسيمين يمكن حلها بمنهج رياضي تحليلي دقيق والهليوم ليس استثناءً. وبالتالي، يتعين وجود طرائق رياضية عديدة، حتى من أجل حل نظام مكون من نواة وحيدة والإلكترونين اثنين. وقد استخدمت مثل هذه الأساليب الكيميائية الحاسوبية لخلق صورة ميكانيكية كمومية للإلكترون الهليوم المرتبط، وبلغ التوافق بأقل من 2% من القيمة الصحيحة، وفق خطوات حاسوبية قليلة. وفي مثل هذه النماذج تبين أن كل إلكترون في الهليوم يسمح النواة جزئياً بمعزل عن نواة أخرى، بحيث أن الشحنة النووية الفعالة Z التي يراها كل إلكترون هي حوالي 1.69 وحدة، وليس الشحنة 2 الكلاسيكية العائدة لنواة الهليوم.

الاستقرار الخاص بنواة الهليوم-4 والطبقة الإلكترونية

تعد نواة ذرة الهليوم-4 متطابقة مع الجسيم ألفا. وتظهر تجارب التبعر الإلكتروني العالي الطاقة تناقص شحنة الجسيم بشكل أسّي بدءاً من القيمة العليا في نقطة مركزية، تماماً كما يحدث لكثافة الشحنة في السحابة الإلكترونية الخاصة بالهليوم. يعكس

معدومة في درجات الحرارة القريبة من الصفر المطلق، وهي ظاهرة يُطلق عليها الآن الميوعة الفائقة. تتعلق هذه الظاهرة بتكاثف بوز أينشتاين Bose-Einstein condensation. في العام 1972، لوحظت الظاهرة ذاتها في الهليوم-3، لكن عند درجات حرارة أقرب إلى الصفر المطلق. ويُعتقد أن الظاهرة في الهليوم-3 يجب أن تكون متصلة باقتران فرميونات الهليوم-3 من أجل تشكيل البوزونات، بالتشابه مع أزواج كوبر Cooper pairs للإلكترونات المنتجة للموصلية الفائقة.

استخراجه واستخدامه

بعد عملية التنقيب عن النفط في عام 1903 في دكستر Dexter، كانساس Kansas، التي أنتجت غازاً حاراً غير قابل للاحتراق، قام الجيولوجي إراسموس هاوورث Erasmus Haworth بجمع عينات من هذا الغاز المتدفق، وأخذها إلى جامعة كانساس. وبمساعدة من الكيميائيين هاميلتون كادي Hamilton Kady وديفيد مكفارلاند David McFarland، تبين أن الغاز يتكون حتماً من 72% نيتروجين، و15% غاز الميثان، و1% هيدروجين و12% من غاز غير محدد الهوية. وبمزيد من التحليل، اكتشف كادي ومكفارلاند أن 1.84% من العينة كان من غاز الهليوم. أظهر ذلك أنه على الرغم من ندرة هذا الغاز على الأرض، فإنه يتركز بكميات كبيرة تحت السهول العظمى الأمريكية، وهو متاح للاستخراج كمنتج ثانوي للغاز الطبيعي.

سمح ذلك للولايات المتحدة بأن تصبح المورد العالمي الرائد للهليوم. وهكذا دعمت الولايات المتحدة الأمريكية قوة بحرية صغيرة لبناء 3 محطات تجريبية لإنتاج الهليوم خلال الحرب العالمية الأولى. وكان الهدف هو تزويد عدد كبير من البالونات بالغاز غير القابل للاشتعال والأخف من الهواء. أنتج ما مجموعه 5700 م³ من الهليوم بنقاوة 92% في هذا البرنامج، علماً أن ما أنتج قبل هذا البرنامج كان أقل من متر مكعب من الغاز.

استعمل الهليوم في المقام الأول لكونه أخف من الهواء. زاد الطلب على هذا الاستعمال خلال الحرب العالمية الثانية، كما زاد الطلب عليه لتدريع قوس اللحم وحمايته. هذا وكان الهليوم عاملاً فعالاً في تقنية مطياف الكتلة في مشروع مانهاتن من أجل تصنيع القنبلة النووية.

تضاءل استعمال الهليوم بعيد الحرب العالمية الثانية، غير أنه طرأت فيما بعد زيادة الاحتياطي منه في خمسينيات القرن الماضي لضمان إمدادات الهليوم السائل كمبرد للأكسجين والهيدروجين في عملية الحصول على وقود الصواريخ خلال مرحلة سباق الفضاء

نقطة الميوعة الفائقة superfluidity. وبخلاف أي عنصر آخر، يظل الهليوم بالحالة السائلة حتى الصفر المطلق في الضغوط الطبيعية. وهذا أثر مباشر لميكانيك الكم: إن طاقة الهليوم في نقطة الصفر المطلق عالية جداً لدرجة أنها لا تسمح بالتجمد. فالحصول على الهليوم الصلب يتطلب درجة حرارة تقع بين 1 و1.5 كلفن، إضافة لضغط يقارب 25 بار.

نظائره

هناك ثمانية نظائر معروفة للهليوم، إنما الهليوم-3 والهليوم-4 فقط هما المستقران. ففي جو الأرض، توجد ذرة هليوم-3 مقابل مليون ذرة هليوم-4. وبخلاف معظم العناصر، تتغير الوفرة النظرية للهليوم بشكل كبير حسب المنشأ، ويعود ذلك إلى عمليات وظروف التشكل المختلفة. ينتج معظم النظير الشائع، الهليوم-4، على الأرض بواسطة الاضمحلال ألفا للعناصر المشعة الثقيلة، وتكون جسيمات ألفا المنبعثة عبارة عن نوى الهليوم-4 المؤيونة كلياً. تكون نواة الهليوم-4 مستقرة بشكل غير عادي بسبب اصطفاف نكليوناتها ضمن طبقات مكتملة. كما أنها سبق وتشكلت بكميات هائلة خلال الاصطناع النووي في الانفجار العظيم.

يوجد الهليوم-3 على الأرض بكميات أثر فقط، ووجدت غالبية منذ تشكل الأرض، رغم أن بعضه سقط إلى الأرض وجرى قفصه ضمن الغبار الكوني. وقد تشكلت كميات أثر أيضاً بواسطة اضمحلال بيتا للتريتيوم. يوجد الهليوم-3 في النجوم بوفرة أكبر بكثير، بصفته ناتجاً عن الاندماج النووي.

من الممكن إنتاج نظائر هليوم غريبة، بإمكانها أن تضمحل بسرعة لتتحول إلى مواد أخرى. أقصرها عمراً بين نظائر الهليوم الثقيلة هو الهليوم-5، بعمر نصف قدره 7.6×10^{-22} ثانية. يضمحل



هذا التماثل توافقاً مع الفيزياء الأساسية: يخضع الزوج النوتروني والزوج البروتوني في نواة الهليوم لقواعد ميكانيك الكم نفسها التي يخضع لها الزوج الإلكتروني حول النواة (على الرغم من أن الجسيمات النووية تخضع لإمكانات ربط نووية مختلفة)، بحيث أن جميع هذه الفرميونات تحتل كامل المدارات S1 بشكل زوجي، أي أن أيّاً منهما لا يمتلك اندفاعاً زاوياً مدارياً، وكل منهما يلغي السبين الفعلي للآخر. وإن إضافة جسيم آخر من أي من هذه الجسيمات سيتطلب اندفاعاً زاوياً، وسيحرر طاقة أقل بكثير (في واقع الأمر، لا توجد نواة مستقرة مع خمس نويات). هذا الترتيب هو بالتالي مستقر طاقياً إلى أبعد حد من أجل كافة هذه الجسيمات، وهذا الاستقرار يُفسر حقائق حاسمة كثيرة تتعلق بالهليوم في الطبيعة. على سبيل المثال، إن استقرار وانخفاض طاقة حالة السحابة الإلكترونية في الهليوم يُفسران الخمول الكيميائي لهذا العنصر، إضافة لما يتعلق بعدم تفاعل ذرات الهليوم مع بعضها بعضاً، مما يؤدي إلى امتلاكه أدنى نقطتي ذوبان وجليان بالنسبة إلى جميع العناصر.

الطور الغازي والطور البلازمي

يحتل الهليوم المرتبة الثانية بين الغازات النبيلة، بعد النيون، من حيث ضعف الفعالية وبالتالي هو ثاني أقل جميع العناصر فعالية. إنه حامل ووحيد الذرة في جميع الشروط القياسية. وبسبب كتلته الجزيئية (الذرية) المنخفضة نسبياً، فإن ناقلية الحرارة وحرارته النوعية وسرعة الصوت في طوره الغازي تكون جميعها أكبر مما هي في أي غاز آخر، باستثناء الهيدروجين. ولأسباب مماثلة، إضافة إلى صغر حجم ذرات الهليوم، فإن نسبة انتشار الهليوم في الجوامد هي أكبر بثلاث مرات مما هي في الهواء، وبحوالي 65% مما هي في الهيدروجين. يمكن تحويل الهليوم إلى حالته السائلة عند تبريده إلى أقل من 50 كلفن في ضغط جوي نظامي.

يكون معظم الهليوم الموجود خارج الأرض بحالة بلازما، وبخصائص مختلفة جداً عن خصائصه في الحالة الذرية. في حالة البلازما، لا تكون إلكترونات الهليوم مرتبطة بالنواة، مما يؤدي إلى موصلية كهربائية عالية جداً، حتى عندما يكون الغاز مؤيونا جزئياً فقط. وتكون الجسيمات المشحونة متأثرة بشكل كبير بكل من الحقلين الكهربائي والمغناطيسي. فعلى سبيل المثال، تتفاعل الجسيمات في الرياح الشمسية وبوجود أيونات الهيدروجين مع جوه المغناطيسية الأرضية، مما يؤدي إلى نشوء تيارات بيركلاند Birkland currents وإلى تشكل الشفق aurora.

الهليوم المُسال: لا يكون هذا الهليوم سائلاً فقط، إنما يبرد إلى

الأرض ينطلق إلى الفضاء عبر عمليات مختلفة. ففي الجو غير المتجانس للأرض، وهو الطبقة العلوية من جو الأرض، يشكل الهليوم والغازات الخفيفة الأخرى أكثر العناصر وفرة.

إن معظم الهليوم المتشكل على الأرض هو نتيجة لاضمحلال مشع نشط. ويوجد الهليوم بكميات كبيرة في فلزات اليورانيوم والثوريوم، بما في ذلك فلز الكليفيت cleveite والبثشيلاند pitchblende والكارنوتيت carnotite والمونازيت monazite، لأنها تصدر جسيمات ألفا (نواة الهليوم، He^{2+}) التي تنضم إليها الإلكترونات بأسرع وقت ممكن فور توقف الجسيمات من قبل الصخور. وبهذه الطريقة يُتوقع نشوء 3000 طن متري من الهليوم سنوياً ضمن الغلاف الصخري. أما في القشرة الأرضية، فيكون تركيز الهليوم 8 أجزاء من بليون جزء. وفي مياه البحر، يكون التركيز 4 أجزاء فقط من ترليون جزء. هناك أيضاً كميات بسيطة في مياه الينابيع المعدنية وغازات البراكين وفي الحديد النيزكي. وبسبب انحباس الهليوم تحت سطح الأرض ضمن شروط قادرة على حصر الغاز الطبيعي أيضاً، تكون التراكيز الطبيعية العظمى للهليوم في الأرض موجودة في الغاز الطبيعي، الذي منه يُستخلص معظم الهليوم التجاري. تتغير هذه التراكيز بشكل كبير لتتراوح بين بضعة أجزاء من المليون جزء وحتى ما يزيد على 7% في بعض الحقول الصغيرة.

استخلاصه الحديث وتوزيعه

يستخلص الهليوم بكميات تجارية كبيرة من الغاز الطبيعي الذي يمكن أن يحتوي على 7% منه، وذلك بواسطة التقطير التجزيئي. ونظراً لانخفاض درجة حرارة غليان الهليوم أكثر منها لأي غاز آخر، فيجري عادة استعمال درجة حرارة منخفضة وضغط عالٍ لإماعة معظم الغازات الأخرى في الغاز الطبيعي (خاصة النتروجين والميثان)، وتجري بعد ذلك تنقية الهليوم الخام الغازي من خلال تعريضه بالتتالي لدرجات حرارة منخفضة، بحيث يجري ترسيب معظم النتروجين والغازات الأخرى وفصلها عما يتبقى من الخليط الغازي. أخيراً يُستعمل الفحم المنشط كخطوة أخيرة للتنقية، مما يقود عادة إلى نقاوة تساوي 99.995% من الهليوم ذي الصنف-A (Grade-A helium). إن الشائبة الرئيسية في هذا المنتج هي النيون. وفي خطوة الإنتاج النهائية، تجري عملية إسالة معظم الهليوم عبر عملية تبريد. تُعدُّ هذه الإجراءات ضرورية من أجل التطبيقات الحكومية باستعمال الهليوم السائل والتي تسمح أيضاً لموردي الهليوم بتخفيض تكلفة النقل إلى مسافات بعيدة.

جرى في العام 2008 استخلاص حوالي 169 مليون متر مكعب

الهليوم-6 مصدرًا جسيم بيتا وله عمر نصف قدره 0.8 ثانية. يصدر الهليوم-7 أيضاً جسيم بيتا إضافة إلى أشعة غاما. ينتج كلٌّ من الهليوم-7 والهليوم-8 في بعض التفاعلات النووية.

مركباته

يملك الهليوم تكافؤاً صفرياً وهو غير فعال كيميائياً في جميع الظروف الطبيعية، وهو عازل كهربائي إذا لم يكن مؤيناً. وكما هو الحال مع الغازات النبيلة الأخرى، يملك الهليوم سوياً طاقة شبه مستقرة تسمح له بالبقاء مؤيناً عند الانفراغ الكهربائي الناجم عن فولتية أقل من كمونه التأيني. يمكن للهليوم أن يشكل مركبات غير مستقرة مع التنغستين واليود والفلور والكبريت والفسفور عندما يتعرض لانفراغ توهج كهربائي أو إلى قذف إلكتروني، تعرف بصفتها مهيّجات، إلا إذا كان بحالة بلازمية لسبب آخر. نذكر بعض المركبات والجزيئات الأيونية مثل: WHe_2 و $HeNe$ و $HgHe_{10}$ و He_2^+ و HeD^+ و HeH^+ ، وهذا الأيون الأخير مستقر في حالته الأرضية لكنه فعال جداً، وهو أقوى حمض برونستد معروف.

وضع الهليوم داخل جزيئات من الكربون القفصي المجوف (الفليرين fullerenes) عن طريق التسخين بوجود ضغط عالٍ، فتشكلت جزيئات فليرين مستقرة حتى في درجات الحرارة العالية. وعندما تتشكل مشتقات كيميائية لهذه الفليرينات يبقى الهليوم داخلها. وإذا ما استخدم الهليوم-3 في هذه التطبيقات يمكن ملاحظته بوساطة مطيافية التجاوب المغنطيسي للهليوم.

ظهوره وإنتاجه

وفرتة الطبيعية

رغم وجوده النادر على الأرض، فهو ثاني أكثر العناصر وفرة في الكون المعروف (بعد الهيدروجين)، مكوناً 23% من الكتلة الكونية. تشكل معظم المقدار الضخم من الهليوم عند اصطناع النكليونات في الانفجار العظيم خلال الدقائق الثلاث الأولى منه. وهكذا، فإن قياس وفرتة يساهم في تطوير نماذج علم الكون. ففي النجوم، تشكل الهليوم بفعل الاندماج النووي للهيدروجين في تفاعلات متسلسلة بروتون-بروتون وفي دورة CNO، وهي جزء من الاصطناع النكليوني النجمي.

يشكل تركيز الهليوم حجماً في جو الأرض 5.2 جزءاً من مليون جزء فقط. التركيز منخفض وضعيف بشكل واضح رغم التشكل المستمر للهليوم جديد، وذلك لأن غالبية الهليوم المتشكل في جو

يتمثل الاستخدام الوحيد الأكثر شيوعاً للهليوم السائل في تبريد المغناطيس الفائقة التوصيلية في مساحات التصوير بالتجاوب المغنطيسي الحديثة modern MRI scanners.

يستعمل الهليوم لغايات عديدة يتطلب تحقيقها بعضاً من خصائصه الفريدة، مثل نقطة غليانه المنخفضة وكثافته المنخفضة وانحلالته المنخفضة وناقليته الحرارية العالية أو خموله. ففي العام 2008، كان الإنتاج العالمي الكلي للهليوم حوالي 32 مليون كغ (193 مليون متر مكعب عياري) سنوياً، وكان الاستخدام الأعظم (حوالي 22% من الإنتاج الكلي في العام 2008) في مجال تطبيقات التبريد، ومعظمها كان في مجال تبريد المغناطيس الفائقة التوصيلية في المساحات الطبية. وكانت الاستعمالات الأخرى (بمجموع يقارب 78% من الاستعمال في العام 1996) في مجال ضغط المنظومات التقنية وتنظيفها وفي حفظ الأجواء المتحكم بها وفي عمليات اللحام.

الأجواء المُتَحَكَّمُ بِهَا

يستعمل الهليوم الغازي في عمليات تنمية بلورات السليكون والجرمانيوم وفي عمليات إنتاج التيتانيوم والزركونيوم، كما يستعمل في الكروماتوغرافيا الغازية، وذلك لأنه غاز خامل. وبسبب خموله وطبيعته المثالية فيما يخص الناقلية الحرارية والسرعات الحرارية وبسبب سرعة انتشار الصوت العالية عبره والقيمة العالية في نسبة السعة الحرارية، يُعدُّ الهليوم مفيداً أيضاً في محطات الأقفنية الريحية الفائقة النقل للصوت والنبضات.

لحام التنغستين بالقوس الغازي

يستعمل الهليوم بصفته غاز تدريع في عمليات اللحام القوسي للمواد التي تتعرض للإشابة والضعف في درجات الحرارة العالية بوجود الهواء أو النتروجين. استعمل عدد من غازات التدريع الخاملة في لحام التنغستين بقوس غازي، غير أن الهليوم استعمل بدلاً من الأرجون الرخيص خاصة في لحام المواد التي تتمتع بناقلية حرارية عالية، مثل الألمنيوم والنحاس.

استعمالات ثانوية

في اكتشاف التسربات في التجهيزات الصناعية يُعدُّ اكتشاف التسرب تطبيقاً صناعياً وحيداً للهليوم. تبلغ سرعة انتشار الهليوم عبر الأجسام الصلبة ثلاثة أضعاف سرعة انتشار الهواء، ولهذا السبب يُستعمل الهليوم بصفته غازاً قفياً للكشف عن التسربات في حاويات التخلية والضغط العاليين. يوضع الوعاء الخاضع للاختبار في حجرة خاصة تحقن بالهليوم بعد تفرغها من

عياري من الهليوم من الغاز الطبيعي، أو سحبت من خزانات الهليوم بحدود 78% من الولايات المتحدة و10% من الجزائر، ومعظم ما تبقى من روسيا وبولونيا وقطر. ففي الولايات المتحدة، استخلص معظم الهليوم من الغاز الطبيعي في كنساس وأوكلاهوما وتكساس. أُرسلت كميات كبيرة من هذا الهليوم عبر الأنابيب إلى خزان الهليوم الوطني، لكن بدءاً من العام 2005 استنفد هذا الخزان وبيعت محتوياته.

هناك طريقة أخرى لاسترجاع الهليوم وتنقيته تتمثل في انتشار الغاز الطبيعي الخام عبر أغشية نصف نفوذة خاصة. يجب استخلاص الهليوم من الغاز الطبيعي لأن تركيزه في الهواء يشكل جزءاً من تركيز النيون فقط، في حين أن الطلب عليه كبير جداً. ومن المتوقع أنه إذا ما جرى إعادة تجهيز إنتاج كامل النيون للحفاظ على الهليوم فلا يشكل ذلك سوى 0.1% من احتياجات العالم من الهليوم. وبشكل مماثل، يمكن تغطية 1% فقط من الطلب العالمي للهليوم لدى إعادة تجهيز جميع محطات تقطير الهواء. يمكن اصطناع الهليوم عن طريق قذف الليثيوم أو البور ببيروتونات ذات سرعة عالية، إلا أن هذه الطريقة من الإنتاج غير قابلة للتطبيق من الناحية الاقتصادية.

يتوافر الهليوم بشكل تجاري في كلٍّ من الحالتين السائلة والغازية. وبالحالة السائلة، يمكن تداوله ضمن حاويات معزولة صغيرة تسمى دوارات dewars قادرة على استيعاب حجوم تصل إلى 1000 لتر، أو ضمن حاويات إيزو ISO كبيرة تصل ساعاتها إلى 42 م³. أما بالحالة الغازية، يمكن تداول كميات صغيرة من الهليوم ضمن أسطوانات تتحمل ضغوطاً عالية وتتسع لحجوم تصل إلى 8 م³، في حين يمكن تداول كميات كبيرة من الغاز المضغوط ضمن قاطرات أنبوبية تصل ساعاتها إلى 4860 م³.

المناصرون للاحتفاظ به

حسب المناصرين للحفاظ على الهليوم، مثل روبرت كولمان ريتشاردسون Robert Colman Richardson، ساهم ثمنه في السوق الحرة في استخدام مفرط وتبذيري (مثل استخدامه في بالونات الهليوم). خفضت الولايات المتحدة سعره في أعوام الـ 2000، إذ قرر الكونغرس تصفية مخزونات الولايات من الهليوم في العام 2015. فوفقاً لـ ريتشاردسون، يجب مضاعفة السعر الحالي 20 مرة للقضاء على الضياع المفرط للهليوم. وفي كتاب نيتال Nuttall وكلارك Clarke وغلواوسكي Glowacki بعنوان "مستقبل الهليوم بصفته مصدراً طبيعياً"، اقترحوا أيضاً إنشاء "وكالة هليوم دولية International Helium Agency" لبناء سوق مستدامة لهذه السلعة القيمة.

تطبيقاته

التي تزيد عن 150 متراً تُضاف كميات قليلة من الهيدروجين إلى مزيج الهليوم والأكسجين لمواجهة آثار الأعراض العصبية للضغط العالية. وقد وجد أن الكثافة الضعيفة للهليوم في هذه الأعماق تخفّض بشكل كبير مجهود التنفس.

تتمتع ليزرات الهليوم-نيون، وهي نمط من الليزر الغازية المنخفضة القدرة والمُنتجة لحزمة ضوء أحمر، بتطبيقات عملية متنوعة تتضمن قارئات شيفرات التعرف والمؤشرات الليزرية، وذلك قبل أن يجري استعمال ديودات ليزرية رخيصة التكلفة بدلاً من هذه الليزرزات.

بسبب خموله الكيميائي وناقليته الحرارية العالية ونفوذية النترونات عبره، وبسبب عدم تشكيله نظائر نشطة إشعاعياً ضمن ظروف المفاعل النووي، يستعمل الهليوم بصفته وسطاً ناقلاً للحرارة في بعض المفاعلات المبرّدة بالغاز.

يُستعمل مزيج الهليوم مع غاز أثقل منه، مثل الكزنيون، في التبريد الحراري الصوتي thermoacoustic refrigeration بفضل نسبة السعة الحرارية العالية الناتجة وضعف عدد براندتل low Prandtl number. إن عدم فعالية الهليوم تمنحه تميزاً بيئياً عن منظومات التبريد التقليدية التي تساهم في تفكك الأوزون والاحتراق العالمي.

الاستعمالات العلمية

يخفّض استعمال الهليوم آثار التشوه الناجمة عن التغيّرات الحرارية ضمن حيز ما بين العدسات في بعض المقاريب الفلكية، ويعود ذلك إلى الانخفاض الشديد في معامل الانكسار للهليوم. تُستعمل هذه الطريقة بشكل خاص في المقاريب الشمسية، حيث يكون أنبوب المقرب الخاضع للتخلية ثقيل جداً. ويستعمل الهليوم عادة بصفته غازاً حاملاً في تقنية الكروماتوغرافيا الغازية.

يمكن تقدير عمر الصخور المحتوية على اليورانيوم والثوريوم عبر قياس سوية الهليوم فيها وفق عملية تُعرف بـ "التأريخ بالهليوم helium dating".

يستعمل الهليوم في فيزياء درجات الحرارة المنخفضة جداً وفي بعض التطبيقات الناجمة عنها. وكأمثلة على هذه التطبيقات، يُستعمل الهليوم السائل لتبريد بعض المعادن إلى درجات حرارة منخفضة جداً يتطلبها تحقيق الموصلية الفائقة، مثل تطبيق المغناط الفائقة الموصلية في التصوير بالتجاوب المغنطيسي. ولهذا السبب، يستعمل المصادم الهدروني الكبير Large Hadron Collider في موقع سيرن CERN ما مقداره 96 طناً مترياً من الهليوم السائل للحفاظ

الهواء. يجري الكشف عن الهليوم المنطلق عبر التشققات بواسطة جهاز حسّاس (مطياف كتلة خاص بالهليوم)، ويحصل ذلك حتى في حالة التسريبات الصغيرة من مرتبة 10^{-9} ملّي بار x لتر في الثانية. يكون إجراء القياس ألياً ويسمى اختباراً تكاملياً للهليوم helium integral test. وهناك إجراء أبسط للاختبار يتمثل في ملء الحاوية المختبرة بالهليوم والبحث عن التسريبات باستعمال جهاز محمول يدوياً.

في الطيران

نظراً لكثافته المنخفضة وعدم قابليته للاحتراق، يُختار الهليوم لملء المناطيد. وبسبب كونه أخف من الهواء، يجري نفخ المناطيد والبالونات بالهليوم لترتفع في الهواء. وفي حين أن قابلية طفو الهيدروجين أكثر بنسبة 7% من الهليوم، إلا أن ميزة الهليوم هو أنه غير قابل للاشتعال (إضافة إلى أنه يستعمل كمبطئ للاحتراق). ورغم الشيوع الواسع لمعرفة استخدامه في البالونات، إلا أن ذلك يُشكّل الاستعمال الأقل بين استخدامات الهليوم. وهناك استعمال محدود آخر يتمثل في مجال الصواريخ، حيث يستعمل الهليوم لإحداث وسط من فراغ قممي لإزاحة الوقود والمؤكسدات في صهاريج التخزين وفي تكثيف الهيدروجين والأكسجين لتصنيع وقود الصاروخ. كما يستعمل أيضاً لإزاحة الوقود والمؤكسد من وحدات الدعم الأرضية قبل الإطلاق، وكذلك في أحداث تبريد مسبق للهيدروجين السائل في المركبات الفضائية. فعلى سبيل المثال، احتاج معزز ساتيرن Saturn V المستعمل في برنامج أبوللو حوالي 370000 م³ من الهيدروجين للإقلاع.

في الاستخدامات التجارية والترفيهية

نظراً لضعف انحلاله في النسيج العصبية، استعملت مزائج الهليوم مثل تريمكس trimix وهليوكس heliox وهيلير heliair في عمليات الغوص العميق وفي إضعاف مفعول التخدير. ففي الأعماق



على درجة حرارة تساوي 1.9 كلفن.

شروط الأمان

يكون الهليوم في الشروط النظامية غير سام، ولا يلعب دوراً حيوياً، ويوجد بكميات أثر في دم الإنسان. وإذا ما حدث استنشاق كمية كافية من الهليوم لتحل محل الأكسجين اللازم للتنفس، فقد يحدث الاختناق. إن استنشاق الهليوم النقي سيؤدي إلى الموت بعد عدة دقائق. إن ما يحتاجه التبريد بالهليوم من قضايا الأمان هي نفسها المطلوبة في حالة استعمال النتروجين السائل. تحدث درجات حرارته المنخفضة جداً حروقاً باردة كما أن المعدل العالي لتحويله من سائل إلى غاز يمكن أن يحدث انفجارات عند غياب تجهيزات تتحكم بالضغط.

يجب التعامل مع الحاويات المخصصة للهليوم الغازي في مجال درجات الحرارة الواقعة بين 5 و10 كلفن كما لو أنها كانت تحوي الهليوم السائل، وذلك بسبب التمدد الحراري السريع والهائل الذي يحدث عندما ترتفع درجة الحرارة من 10 كلفن إلى درجة حرارة الغرفة.

آثاره البيولوجية

تبلغ سرعة الصوت في الهليوم ثلاثة أضعاف سرعته في الهواء. وبسبب أن التردد الأساسي للتجويف المملوء بالغاز يتناسب مع سرعة الصوت في هذا الغاز، فإن استنشاق الهليوم سيحدث زيادة متناسبة في مجموعات الترددات الرنانة في المسار الصوتي لدى الإنسان، ويؤدي ذلك بالتالي إلى تأثير على القصبه الهوائية محدثاً صوتاً يشبه صوت البط. (يمكن الحصول على أثر معاكس، أي انخفاض الترددات، عن طريق استنشاق غاز كثيف مثل سداسي فلوريد الكبريت أو الكزينون).

إن استنشاق الهليوم بشكل مباشر من أسطوانات مضغوطة يُعدُّ حدثاً خطيراً جداً، إذ إن معدل التدفق الكبير للغاز سيؤدي إلى ضغط مرتفع وتمزق الأنسجة الرئوية. رغم ذلك، وبشكل عام، يُعدُّ الموت بسبب الهليوم حدثاً نادراً.

يمكن أن يؤدي مزيج من الهليوم والأكسجين (هيليوكس heliox)، في ضغوط عالية من مرتبة 200 ضغط جوي، إلى أعراض عصبية عالية الضغط، وهو نوع من التأثير العكسي للتخدير، غير أن إضافة كمية صغيرة من النتروجين تخفف من المشكلة.

موقعه في الجدول الدوري وتصنيفه

H																	He														
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne														
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar														
K	Ca	Sc											Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr				
Rb	Sr	Y											Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe				
Cs	Ba	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn	Uut	Uuq	Uup	Uuh	Uus	Uuo
المعادن القلوية		المعادن القلوية الترابية		الفلزيات			الأكتنيدات			المعادن الانتقالية			معادن أخرى		أشباه المعادن		لامعادن أخرى		الهالوجينات			الغازات النبيلة									

قائمة بالمصطلحات العلمية الواردة في هذا العدد الخاص

breast cancer	سرطان الثدي
tumour cells and host cells	خلايا ورمية ومضيضة
targeted therapy	علاج مستهدف
metastasis	انتقالات
circulating tumour cells (CTCs)	خلايا ورمية جواله
disseminated tumour cells (DTCs)	خلايا ورمية منتشرة
delivery	ولادة
treatment	معالجة
triple-negative breast cancer (TNBC)	سرطان الثدي ثلاثي السلبية
oncogenes	مورثات ورمية
male breast cancer	سرطان الثدي الذكوري
oestrogen receptor	مستقبل الإستروجين
progesterone receptor	مستقبل البروجسترون
micro RNA signature	بصمة الـ micro RNAs
androgen-targeting approaches	علاج موجّه ضد الأندروجين
genome-wide association studies GWAS	دراسات رابطة شاملة للجينوم GWAS
exercise	تمارين رياضية
breast cancer prevention	وقاية من السرطان
clinical trials	تجارب سريرية
radiotherapy	معالجة إشعاعية
X-ray	أشعة-X
connective tissue	نسيج ضامة
fat cells	خلايا دهنية
mammograms	تصوير الثدي الشعاعي
breast density	كثافة نسيج الثدي
early detection	كشف مبكر
screening programme	برامج المسح
hormone receptors	مستقبلات الهرمونات



AECS **Alam Al-Zarra** AECS

A journal published in Arabic four times a year, by the Atomic Energy Commission of Syria. It aims to disseminate knowledge of nuclear and atomic sciences and the different applications of the atomic energy.

AECS

Managing Editor

Prof. Dr. Ibrahim Othman
Director General of A.E.C.S.

AECS

Editors-In-Chief

Prof. Dr. Adel Harfoush
Prof. Dr. Mohammad Kaaka

AECS

Members of Editing Committee

Prof. Dr. F. Kurdali
Prof. Dr. M. Hamo-Leila
Prof. Dr. A. Hainoun
Prof. Dr. T. Yassin
Prof. Dr. N. Mirali
Prof. Dr. N. Sharabi
Prof. Dr. Z. Kattan

AECS

AECS

AECS

Distribution
Otaiba Moneim

Typesetting
Hanadi Kanafani
Gofran Nowruz

Artistic Layout
Bashar Masoud
Mouhannad Al-baidah
Amal Kirof

Language Audit
Nawal AL-Halah
Rima Sendyan

Follow-up & coordination
Hassan Bakleh

AECS

AECS