

علم تأثير الأدوية ٣

المحاضرة الأولى

د. طلة المللي

لمحة عامة عن السرطان



السرطان Cancer

لماذا نتحدث عن السرطان بشكل خاص؟

لأنه أكثر سبب للوفيات عند الذكور والإناث حول العالم، حيث أنه يحتل المرتبة الثانية بعد الأمراض القلبية الوعائية. سبب حوالي 6,7 مليون حالة وفاة من أصل 13,7 مليون حالة وفاة حول العالم تبعاً لإحصائيات عام 2008. لذلك لا بد من إيجاد وسيلة لتخفيف المعاناة تجاه هذا المرض وإيجاد سبل علاجه.

ملاحظة:

الأدوية السرطانية تعتبر من أغلى الأدوية رغم فشلها علاجياً، لذلك فإن كلفة العلاج باهظة جداً.

أنواع السرطان:

- ❖ يوجد أنواع مختلفة للسرطان، حيث نجد:
سرطان الجلد، سرطان الثدي، سرطان البروستات، سرطان الكولون... وغيرها.
- ❖ كل نوع من أنواع السرطان له ميزات معينة واستراتيجيات علاج محددة، مما يشكل عائقاً أمام الأدوية السرطانية .
- ❖ هناك تقارب بين أنواع محددة من السرطانات من حيث الاستجابة العلاجية، مثل:
سرطان الثدي عند الأنثى وسرطان البروستات عند الذكر.
- ❖ أكثر أنواع السرطان انتشاراً بين البشر هو سرطان الرئة ، وذلك بسبب التدخين، الملوثات... يليه سرطان الثدي عند الإناث بسبب استعمال موانع الحمل الفموية والهرمونات الموجودة في الأغذية والتي يظهر تأثيرها بعد فترة زمنية طويلة، ومن ثم سرطان البروستات يليه سرطان الكولون.

Estimated Deaths

				Males	Females				
Lung & bronchus	86,220	29%				Lung & bronchus	71,080	26%	
Prostate	32,050	11%				Breast	39,840	15%	
Colon & rectum	26,580	9%				Colon & rectum	24,790	9%	
Pancreas	18,770	6%				Pancreas	18,030	7%	
Liver & intrahepatic bile duct	12,720	4%				Ovary	13,850	5%	
Leukemia	12,660	4%				Non-Hodgkin lymphoma	9,500	4%	
Esophagus	11,650	4%				Leukemia	9,180	3%	
Non-Hodgkin lymphoma	10,710	4%				Uterine corpus	7,950	3%	
Urinary bladder	10,410	3%				Multiple myeloma	6,190	2%	
Kidney & renal pelvis	8,210	3%				Brain & other nervous system	5,720	2%	
All sites	299,200	100%				All sites	270,290	100%	

بالمقارنة بين الذكور والإناث نجد:

ذكور	إناث
سرطان الرئة	سرطان الرئة
سرطان البروستات	سرطان الثدي
سرطان الكولون	سرطان الكولون

❖ تبعاً للإحصائيات:

مليون شخص يُصاب سنوياً في أمريكا بالسرطان، وهنا نُميّز حالتان:

الحالة الأولى:

يُعالج ربع هؤلاء الأشخاص بواسطة الجراحة والأشعة حتى الشفاء.

الحالة الثانية:

يتعرّض البقية للعلاج الكيميائي:

☹️ 10% فقط يتمثلون للشفاء .

☹️ 40% منهم يكون لديهم نجاح بالعلاج لمدة 5 سنوات.

☹️ معظم الحالات يحصل عندهم تراجع وتدهور صحي ينتهي بالموت.

ملاحظة:

الجراحة حالة خاصة للسرطانات المتموضعة، ولا تفيد في حال السرطان المنتشر أو السرطان المُشكّل للنقائل.

السرطان:

مرض تتكاثر فيه الخلايا بشكل غير مسيطر عليه بعد تحوّل هذه الخلايا بسبب طفرات وراثيّة إلى خلايا ذات نمو غير منتظم، حيث أنها تفقد جميع وسائل تنظيم الانقسام فتتقسم بشكل عشوائي.

❖ في الحالات الطبيعيّة يكون انقسام الخلايا منظم عبر عدّة وسائل، منها:



أعراض السرطان:

لا يوجد عَرَض محدد للسرطان، وإنما هنالك أعراض تشير إلى أنواع محددة من السرطانات.

- 🍷 نقص الوزن .
- 🍷 تغوّط شديد مُدَمّى وتغيّر عادات التغوّط.
- 🍷 صعوبة في البلع غير المُعالَجة ومجهولة السبب .
- 🍷 كتل صلبة في الثدي والعقد اللمفاويّة .
- 🍷 تغير في الجلد وظهور شامات حجمها كبير .
- 🍷 تغيّر في الصوت (بحّة) وسعال مُدَمّى .

في حال ظهور أعراض مشابهة يجب أن يذهب المريض للطبيب المختص ليقوم بإجراء فحوصات معيّنة وخزعات للتأكّد من الفحص، كما يفيد الكشف المبكر عن المرض في العلاج بشكل كبير.

ما الفرق بين الورم Tumour والسرطان Cancer؟

الورم قد يكون حميد أو خبيث، أما السرطان فهو خبيث حتماً.

ما الذي يحدّد الفرق بين الورم الحميد Benign tumour والورم الخبيث Malignant tumour؟

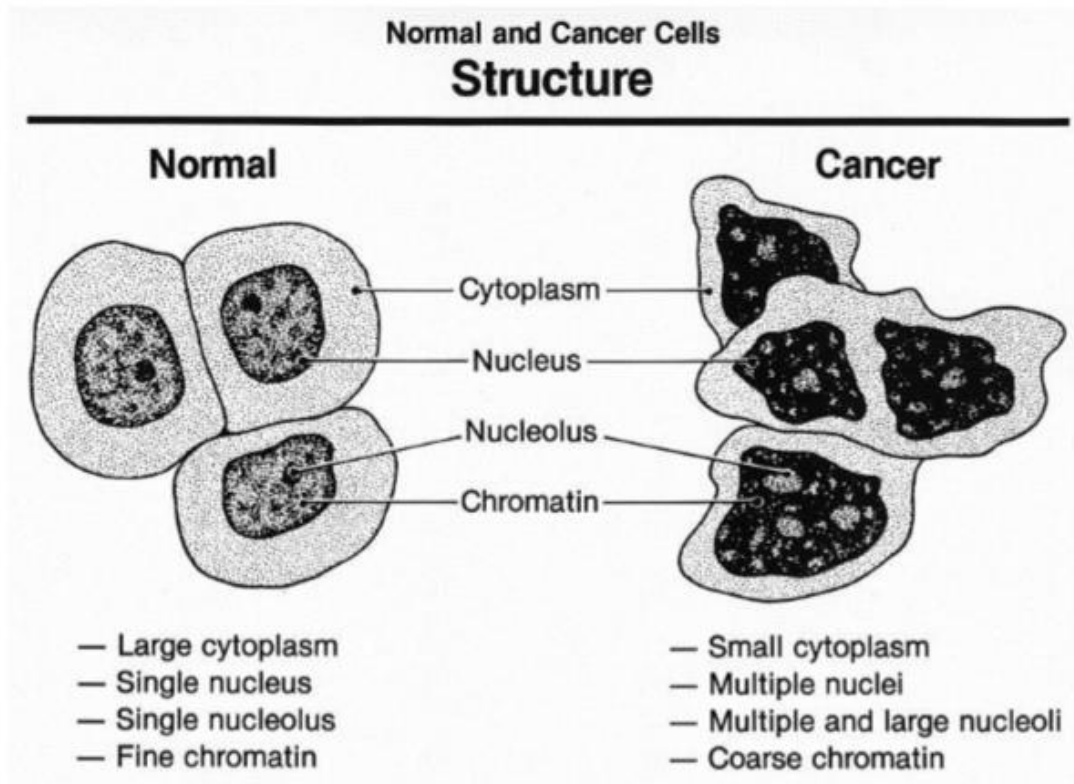
☺ الورم الحميد يكون محاطاً بنسيج ليفي (حويصل)، أي أنه لا يستطيع أن يتجاوز حدودها باتجاه الخلايا الأخرى (متموضع).

☹ الورم الخبيث تكون فيه الخلايا غير محاطة بنسيج ليفي، فتغزو الخلايا الأخرى وتستهلك منها المواد الغذائية وتتضخم وتتكاثر على حسابها وتصل إلى الوعاء الدموي.

الفرق الجوهرى بين الاثنين:

قدرة الخلايا الورميّة على غزو النسيج المجاور والانتشار منه إلى الأنسجة البعيدة.

بالمقارنة بين الخلايا الطبيعية والخلايا السرطانية، نجد:



الخلية الطبيعية	الخلية السرطانية	
❖ حجم محدد للنواة ❖ نوية واحدة تحوي مادة وراثية. ❖ حجم السيتوبلازما أكبر من حجم النواة.	❖ نواة كبيرة ❖ أكثر من نوية ومادة وراثية مكثفة. ❖ يغطي حجم النواة على حجم السيتوبلازما.	شكلياً
عدد محدد من الانقسامات.	انقسام غير محدود.	الانقسام
الخلايا المتميزة موجودة ضمن نسيج محدد تؤدي وظيفة معينة.	فاقدة للتمايز.	التمييز
تبقى محتجزة في مكانها.	تملك صفة الغزو والهجرة ، كما أنها قادرة على الحركة ..	الحركة

الخلية السرطانية هي خلية طبيعية طرأ عليها عدة طفرات أدت لتحويلها إلى خلية سرطانية.

السرطان هو عودة جنينية، بمعنى أن الخلية المتميزة تعود إلى الخلف وتترجع إلى خلية جنينية غير متميزة تنقسم بشكل غير محدود.

سمات الخلية السرطانية:

1. الاكتفاء الذاتي بإشارات النمو:

👉 في الخلية الطبيعية:

تتلقى الخلايا إشارات تدعى بإشارات النمو (أنتراكينونات - عوامل نمو...) تساعد الخلية في البقاء على قيد الحياة وعندها تكون إشارات النمو موجودة بتركيز أدنى، وتُسمى بإشارات المحافظة على بقاء الخلية survival agents، وعندما تصل هذه العوامل إلى تراكيز عالية تتحفّز الخلية على الانقسام والتكاثر.

👉 في الخلية السرطانية:

تقوم الخلية بإنتاج عوامل نمو لنفسها autocrine، وللخلايا المجاورة paracrine، فتكتفي ذاتياً من عوامل النمو.

2. تفقد الحساسية لإشارات تثبيط النمو القادمة من الخلايا الأخرى:

تقوم بإخفاء المستقبلات، تعطيل نقل الإشارة داخل الخلية...

3. الهروب من الاستموات Apoptosis:

❖ تقوم بإخفاء المستقبلات فلا تتمكن الخلايا المناعية من التعرف عليها.
❖ أو تعطيل العوامل المؤهبة للتموت الخلوي أو تفعيل العامل المضاد للتموت الخلوي.

4. لها قدرة غير محدودة على التضاعف.

5. خلايا غير متجانسة وقادرة على تشكيل أوعية دموية غير منتظمة :Angiogenesis

⊕ عندما تبدأ الخلية السرطانية الطافرة بالانقسام يحدث ارتشاح من الوعاء الدموي باتجاه هذه الخلية لإمدادها بالأكسجين والغذاء، فتتقسم مشكلة كتلة خلوية.
⊕ بعد مضي فترة معينة، تتضخم هذه الكتلة الخلوية وتصبح الخلايا السطحية أكثر عرضة للمواد المغذية والأكسجين من الخلايا الداخلية، مما يؤدي إلى تشكّل كتلة خلوية غير متجانسة تحوي عدة نسل من الخلايا السرطانية، لذلك تسعى الخلايا السرطانية من خلال إفراز عوامل تُسمى بـ:

Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF)

إلى التحريض على تشكّل أوعية دموية غير منتظمة تساعد الخلايا الداخلية على التزوّد بالأكسجين.

وبالتالي فإن المشاكل العلاجية المرتبطة بالكتلة غير المتجانسة هي:

- ❖ الحاجة إلى استخدام عدة أدوية في آن واحد للتأثير على كافة النسل.
- ❖ بعد العمل الجراحي واستئصال الخلايا السطحية، تتمكن الخلايا الداخلية من الحصول على الغذاء بشكل أفضل والانقسام من جديد.

6. القدرة على مغادرة المكان:

- ❖ حيث أنها تقوم بإفراز مجموعة من الأنزيمات تُدعى ميتالوبروتيناز metalloproteinases، فتتباعد الخلايا وتسمح بانسلاخ الخلية السرطانية وصولاً إلى الوعاء الدموي، حيث تنتقل إلى مكان آخر وتسبب نقائل.

❖ النسيج الذي تختاره النقيلة لتشكيل الورم من الممكن أن يكون عشوائياً حسب نظرية الزرع والبذور، ومن الممكن أن يكون محدد حسب خواص الخلية السرطانية، أي:

الخلية السرطانية محبة للكالسيوم ← سرطان العظم.
الخلية السرطانية محبة للأوكسجين ← سرطان الرئة.



أكثر النقائل تتشكل ضمن:

7. الهروب من الجهاز المناعي:

قدرتها على إحداث تغييرات على سطح الخلية.

8. استعمال الجلوكوز كمصدر أساسي للطاقة:

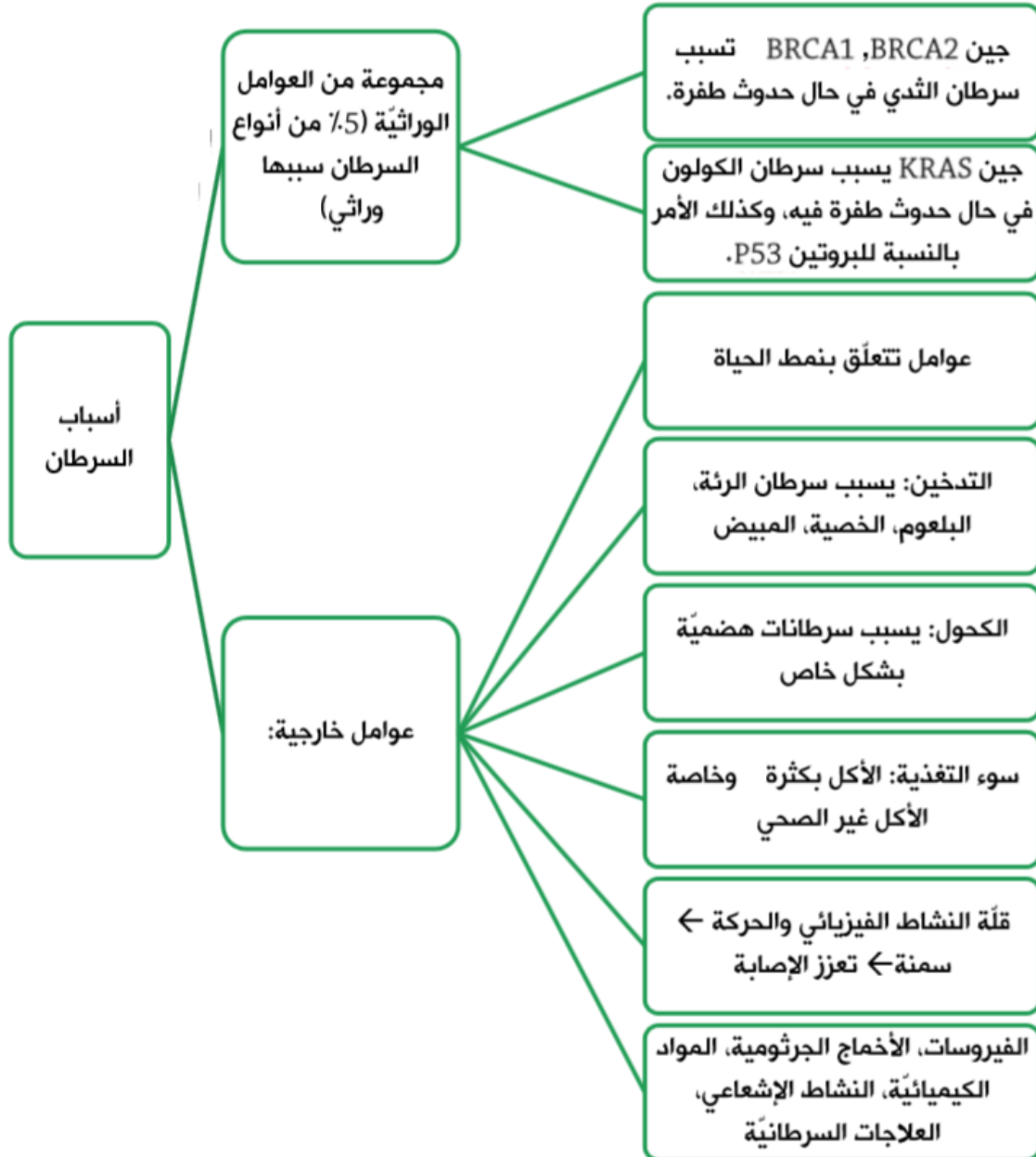
❖ الخلية الطبيعية: تستقلب الجلوكوز هوائياً وصولاً إلى 32 ATP.

❖ الخلية السرطانية: يدخل إليها الجلوكوز فتستقلبه مباشرة إلى لاكتات باختصار الوقت وذلك بسبب انقسامها المتعدد، فتحصل بالنهاية على 2 ATP فقط، في حين ينطلق لاكتات إلى خارج الخلية مشكلاً حمض استقلابي حولها، كما أنها تستعمل بقية الجلوكوز في العمليات البنائية داخل الخلية.

الحمية الغذائية عن السكر الأبيض (الجلوكوز) تساعد في علاج السرطان.

9. قدرة الخلية السرطانية على القيام بتعديلات استقلابية تتناسب مع الخواص الجديدة للخلية السرطانية.

العوامل المسببة للسرطان:



الفيروسات:

مثل:

- ✋ فيروس التهاب الكبد B ← التهاب الكبد ← سرطان الكبد.
- ✋ فيروس ايبشتاين بار EBV ← سرطان (لمفوما).
- ✋ فيروس Human Papilloma Virus (HPV) ← سرطان الرحم.

وذلك لأن الفيروس عندما يغزو الخلية يحقن مادته الوراثية ضمنها، مما يؤدي إلى الإصابة بالعديد من الطفرات التي تسبب حدوث المرض.

ملاحظة:

دورة انقسام الخلية تمر بأربعة أطوار:

الطور G_0

- خارج الحلقة (حالة الراحة).

G_1 Phase1

- تبدأ الخلية بتجهيز كافة المستلزمات لتضاعف مادتها الوراثية (حموض نووية، طاقة..).

Phase S

- بعد التأكد من جاهزية الخلية عبر Check point1 تقوم الخلية في الطور s باصطناع وتضاعف الـ DNA.

G_2

- تجهز الخلية جميع العناصر اللازمة للانقسام.

بعد التأكد من إتمام الطور G_2 نصل إلى مرحلة تشكّل المغازل والانقسام الخيطي
miosis

☺ يخضع تنظيم هذه الحلقة الخلوية للعديد من العوامل منها بروتينات السيكلينات المعتمدة على الكيناز (Cyclin-dependent kinase (CDK والتي بدورها تحفز وتنشط عملية الانقسام، كما توجد بروتينات أخرى مثبّطة لهذه الدورة ← مثبّطة للانقسام عند وجود خلل في إحدى مراحل هذه الحلقة.

يحدث الخلل إما عن:

☺ زيادة في عمل البروتينات المنشّطة ← تنشيط الحلقة ← انقسام عشوائي ← طفرات.

☺ تناقص في عمل البروتينات المثبّطة ← انقسام عشوائي ← طفرات.

🌸 الجراثيم:

جراثيم الملوية البوابية ← قرحة هضمية ← يليها سرطان المعدة.

🌸 المواد الكيميائية:

مركبات النتريت الملونة، الملونات، العطور، التدخين، الطهي الزائد للحوم يؤدي إلى تشكّل مركبات هيدروكربونية متعددة الحلقة العطرية. كما أن تناول زبدة الفستق الحاوية على مواد كيميائية سامة يحرض على تشكّل الطفرات.

🌸 النشاط الإشعاعي:

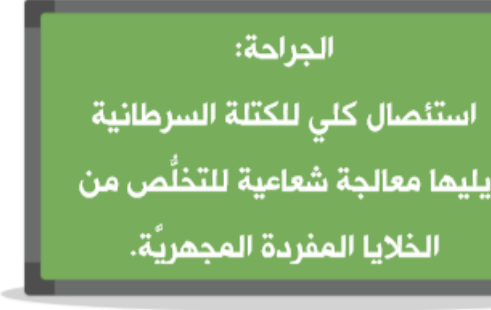
UV /X ray ← تكسر لل DNA وتمنع إصلاحه مما يسبب حدوث السرطان.

🌸 العلاجات السرطانية:

بعض أنواع العلاجات السرطانية يمكن أن تكون مسرطنة .

🌸 العلاج الشعاعي:

وهو علاج مساعد للجراحة.



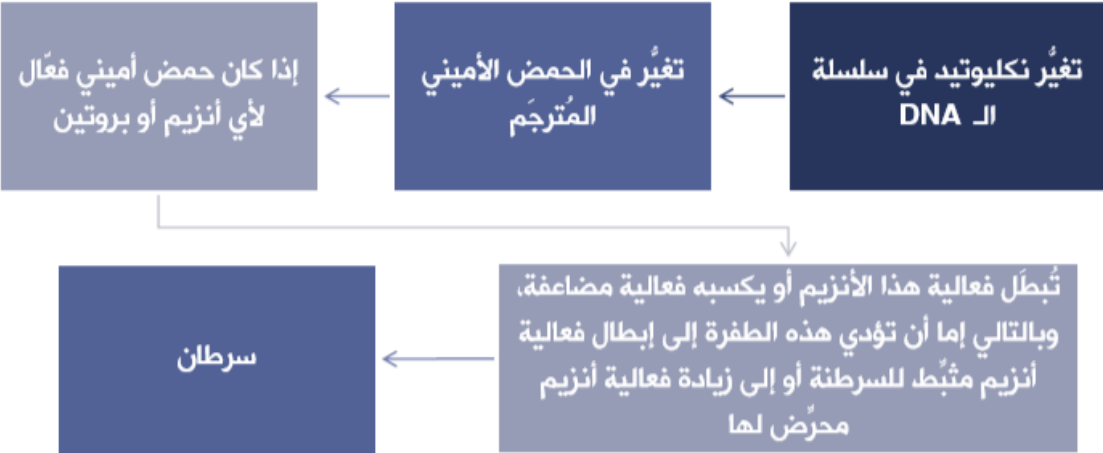
⊗ إلا أنه عندما انتقلت هذه الخلايا إلى مكان آخر وبدأت بتشكيل كتلة أخرى وجب تطبيق المعالجة بالمواد الكيميائية التي تدمر الخلايا السرطانية التي بقيت في موضعها والتي انتقلت.

⊗ تُستعمل الأشعة موضعياً، لكن في حالات خاصة كما في سرطان الدماغ، لا يمكن استعمال مواد كيميائية سامة تدخل إلى الجهاز العصبي، لذلك نلجأ إلى الإشعاع للتخلص من الخلايا السرطانية التي انتقلت إلى الدماغ.

جميع العوامل السابقة تسبب حدوث طفرات في الخلية ينتج عنها تطور السرطان.

أنواع الطفرات المتشكلة: ☺

الطفرات النقطية:



إضافة أو فقدان مادة وراثية:

إضافة تسلسل حموض أمينية

إضافة صفة جديدة للبروتين

طفرات تغير الموضع:

تبادل أجزاء بين صبغيين أثناء عملية الانقسام.

مثال: صبغي فيلادلفيا:

تحدث عملية تبادل بين الصبغيين 9 و 22 translocation ← يؤدي إلى تجاور بين مورثتين تترجمان معاً إلى بروتين يفعّل التيروسين كيناز (المحرّض للانقسام).

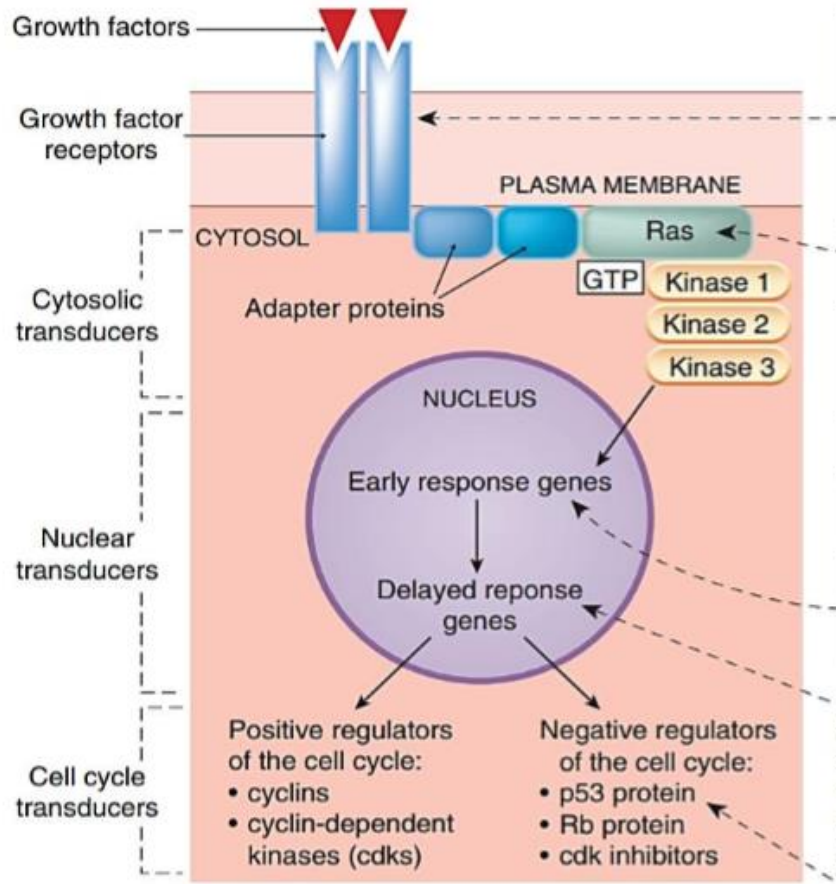
بالإضافة إلى الطفرات التي تحدث على المادة الوراثية، فإن هناك طفرات تطرأ على العوامل فوق الوراثة Epigenetic factors.

العوامل فوق الوراثة Epigenetic factors:

❖ نقل المورثات من الآباء إلى الأبناء لا يقتصر على الـ DNA، وإنما تلعب الهيستونات دوراً في عملية النقل لبعض المورثات التي تعبر عن طريقة تنظيم استعمال المادة الوراثية (متى يجب أن يفتح الـ DNA ومتى يجب أن يغلق).

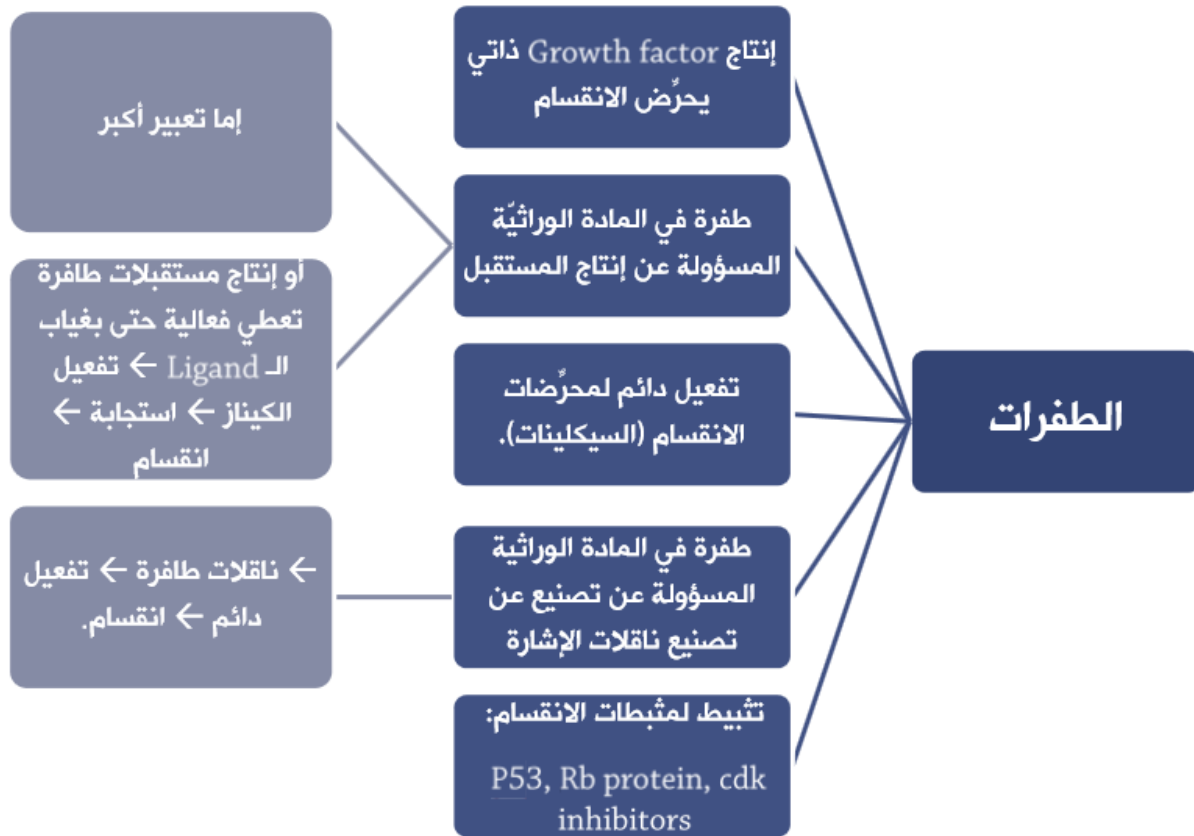
❖ في حالة عدم الانقسام يكون الـ DNA ملتفّ بشدّة حول الهيستون الذي يكون خاضعاً لعملية متيلة methylation، وعندما يبدأ تضاعف الـ DNA تطرأ عملية أستلة على الهيستونات، فينفك ارتباطها والتفاف الـ DNA عليها، مما يسمح لعوامل النسخ بأن تدخل بين طاقى الـ DNA ليبدأ النسخ.

❖ الطفرة الحاصلة تؤدي إلى تغيير في التعبير الجيني على مستويات عدة، مثلاً:



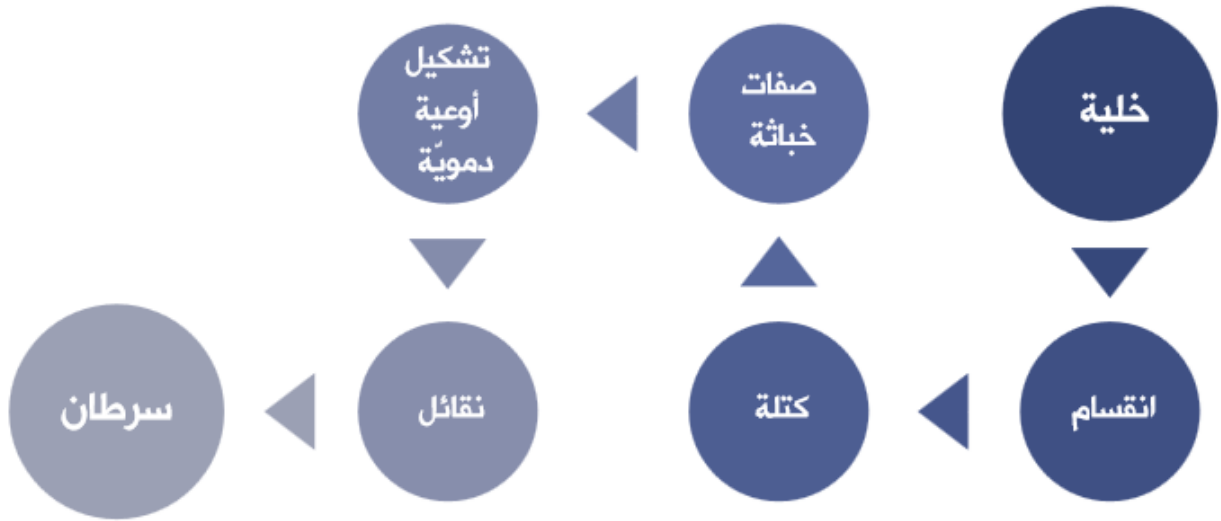
يوجد على سطح الخلية مستقبل لعوامل النمو growth factors ينقل الإشارة ضمن السيتوبلاسما عبر شلال الكيناز لتصل إلى النواة ويبدأ التعبير الجيني.

⊗ الطفرات ممكن أن تكون:



سرطان بروتات، ثدي، كولون	يؤدي إلى زيادة في كمية IGF	تعبير زائد عن المادة الوراثية لـ Ligand مثل Insulin-like growth factor IGF
سرطان ثدي	تعبير عن مستقبل غشائي Her2 (مستقبل التيروزين كيناز)	طفرة طرأت على المادة الوراثية للمستقبل، مثل EGF-receptor
سرطان الدم النخاعي المزمن Chronic myeloid leukemia	طفرة على المادة الوراثية المسؤولة عن تصنيع مستقبل Platelet-Derived Growth Factor receptor (PDGF-receptor)	
يحرّض جميع أنواع السرطانات	طفرة على المادة الوراثية لبروتين الـ Ras	
سرطان الثدي، البنكرياس، العظام	طفرة على المادة الوراثية للبروتين c-ras	
سرطان الرئة، الانسجة العصبية	تعبير عن عوامل نسخ Transcription factors (Jun, Fos, Myc)	طفرة على عوامل الانقسام، مثل: c-myc

إذاً: تطور السرطان يمر بـ 5 مراحل:



كيف تتشكّل الأوعية الخاصة بالورم؟

تفرز الخلايا السرطانية عامل يسمى العامل المحرّض لتشكل الأوعية الدموية Vascular Growth Factor (VEGF) الذي يحرّض خلايا البطانة على الانقسام وتشكيل أوعية جديدة توصل الغذاء للخلايا السرطانية.

علاج السرطان

☺ يرتبط العلاج بعدة أمور، منها:

☺ نوع السرطان.

☺ مكان السرطان (موضع 'ا').

☺ المرحلة التي وصل إليها الورم .-

طرق العلاج:

1. الجراحة Surgery:

- ❖ وسيلة استئصال لكتلة ثابتة.
- ❖ لا تُستخدم لوحدها بل تُتبع بالإشعاع أو العلاج الكيميائي.
- ❖ كما يمكن أن تُسبق بالعلاج الكيميائي وذلك في حال كانت الكتلة رخوة غير قابلة للاستئصال، فنلجأ عندها إلى إعطاء علاج كيميائي يهدف إلى:



2. العلاج الشعاعي:

- ❖ استعمال عناصر مشعة أو أشعة X لقتل جميع الخلايا السرطانية.
- ❖ يعتمد العلاج الشعاعي على تشكيل جذور حرة ضمن الخلية، تعمل هذه الجذور على تخريب المادة الوراثية بوجود الأوكسجين، لذلك يرافق العلاج الشعاعي إعطاء:

الأوكسجين – محسسات للمواد الشعاعية (مثل: الميترونيدازول)

3. الاستجابة الحيوية Biological response:

- ❖ في بعض أنواع السرطانات يمكن استخدام أضداد مناعية تتجه نحو المستقبل الطافر ← ترتبط به ← تمنع انتقال الإشارة والانقسام.
- ❖ كما يمكن استخدام العديد من المحرّضات المناعية (أنترلوكينات، انتروفينات...).

4. العلاج الكيميائي:

هدفه

- ☺ شفاء المريض بشكل تام.
- ⊗ أو في حال عدم القدرة على إحداث الشفاء، فإنه يهدف إلى تقليل حجم الكتلة السرطانية وتخفيف الأعراض .

الحرائك الدوائية

- ❖ يُعطى بشكل وريدي.
- ❖ ويتوزع في جميع أنحاء الجسم ويقتل الخلايا السرطانية في مكان الورم، الخلايا المتحررة والتموضعة في الأنسجة الأخرى .
- ❖ هناك أدوية لا تعبر الحاجز الدماغي الدموي .

الآثار الجانبية

- ❖ أعراض هضمية نتيجة التأثير على الزغابات المعوية: غثيان وإقياء.
- ❖ تساقط الشعر نتيجة التأثير على الخلايا المنقسمة.
- ❖ تثبيط مناعي نتيجة إيقاف الخلايا المولدة للمناعة: أي تثبيط نقي العظم.

تُقسَم الأدوية الكيميائية إلى

A. الأدوية الخاصة بالدورة الخلوية:

تثبط الانقسام الخلوي، أي تثبط الخلايا التي تكون في طور الانقسام.

B. الأدوية غير الخاصة بالدورة الخلوية:

تثبط الخلايا التي تكون في طور الانقسام والخلايا غير المنقسمة.

يجب أن يتم إعطاء النوعين مع بعضهما لأن إعطاء النوع الأول لوحده ← يؤدي على تدمير الخلايا التي تكون في طور الانقسام ← بقاء الخلايا التي تكون في طور السكون ← عدم التخلص من السرطان.

وإعطاء النوع الثاني لوحده أيضا غير كافٍ لأن الأدوية الخاصة بالدورة الخلوية تكون نوعية تجاه الخلايا السرطانية المنقسمة وتسرع الموت الخلوي بشكل أكبر.

فعالية الأدوية الكيميائية

تخضع فعالية الادوية الكيميائية للعديد من المبادئ:

مبدأ القتل الجزئي

عند إعطاء علاج كيميائي فإنه يقتل الخلايا السرطانية وفق ما يسمى الحركية من الدرجة الأولى first order kinetics، أي أن الجرعة من الدواء تقتل في كل مرة 99% من الخلايا الموجودة.

للتوضيح:

لا يمكن تشخيص الخلايا السرطانية إلا بعد أن يصبح عددها 10^9 خلية، عندها تصبح الخلايا بشكل كتلة صغيرة، ويمكن تشخيصها.

أعطيت الجرعة الأولى من العلاج الكيميائي ← تقضي على 99.99% من الخلايا السرطانية الموجودة ← يبقى 10^4 .

أعطيت الجرعة الثانية ← فقتلت 99.99% من الـ 10^4 وهكذا.
ونستمر بالعلاج حتى القضاء على كافة الخلايا السرطانية.

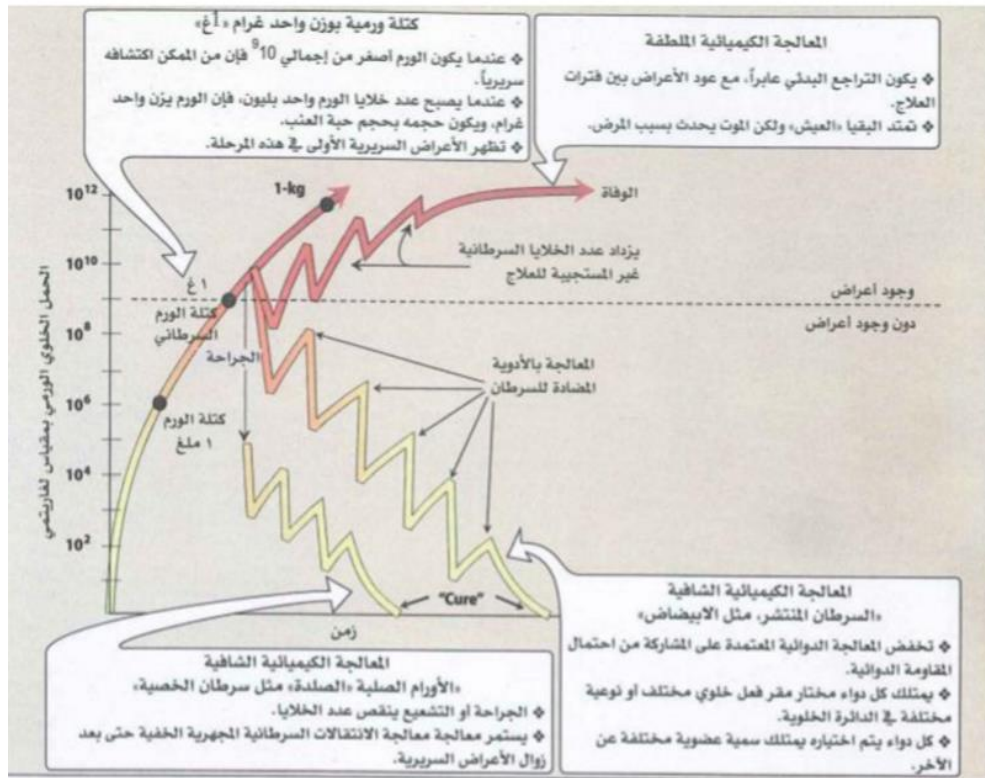
مبدأ العلاج شبيه بمعالجة الجراثيم:

بينما في معالجة السرطان يجب
الاستمرار بإعطاء الجرعات حتى
القضاء على آخر خلية سرطانية
موجودة.

إلا أنه في معالجة الجراثيم يبدأ
الجهاز المناعي بالعمل عندما
يصل عدد الخلايا الجرثومية إلى
حدٍّ معيّن.

عادة يُعطى العلاج الكيميائي بجرعات متقطعة، ونادراً ما يُعطى علاج كيميائي واحد
بسبب احتواء النسيج على خلايا غير متجانسة، مما يستدعي استخدام أكثر من مادة
دوائية لتعمل وفق آليات مختلفة دون إنقاص الجرعة عند المشاركة.

الهدف من المؤازرة الدوائية هو الحصول على أعلى استجابة قاتلة للسرطان
ضمن الهامش السمي.



الخيار الأول: في حال عدم المعالجة:

تصل الكتلة إلى وزن 1 kg وتسبب الموت نتيجة استنفاد الطاقة من جهة، والضغط على خلايا مهمة في الجسم من جهة أخرى، وذلك تبعاً لموقعها. وعند الوصول إلى هذه المرحلة لا يمكن المعالجة إلا أنه يمكن معالجة الأعراض بالمواد الكيميائية فيما يُسمى Palliative Chemotherapy (المعالجة الكيميائية الملطفة أو المسكّنة) كمحاولة لإخفاء الأعراض دون الشفاء.

الخيار الثاني: الجراحة:

عند إجراء الجراحة يتم إنقاص عدد الخلايا السرطانية بشكل كبير، يلي الجراحة علاج كيميائي بشكل جرعات متتالية تهدف على القضاء على ما تبقى من الخلايا السرطانية للوصول على الشفاء .

الخيار الثالث: عدم إجراء الجراحة:

في حال عدم إجراء الجراحة، يمكن المعالجة بالدواء الكيميائي لوحده على عدة جرعات وصولاً على الشفاء .

الخيار الرابع:

عند إيقاف العلاج الكيميائي قبل الوصول إلى حالة الشفاء، تنتشط الخلايا السرطانية المتبقية، وتعود للانقسام من جديد مشكّلةً ورماً سرطانياً يؤدي على الوفاة.