

## الكيمياء الحيوية السريرية

السنة الخامسة

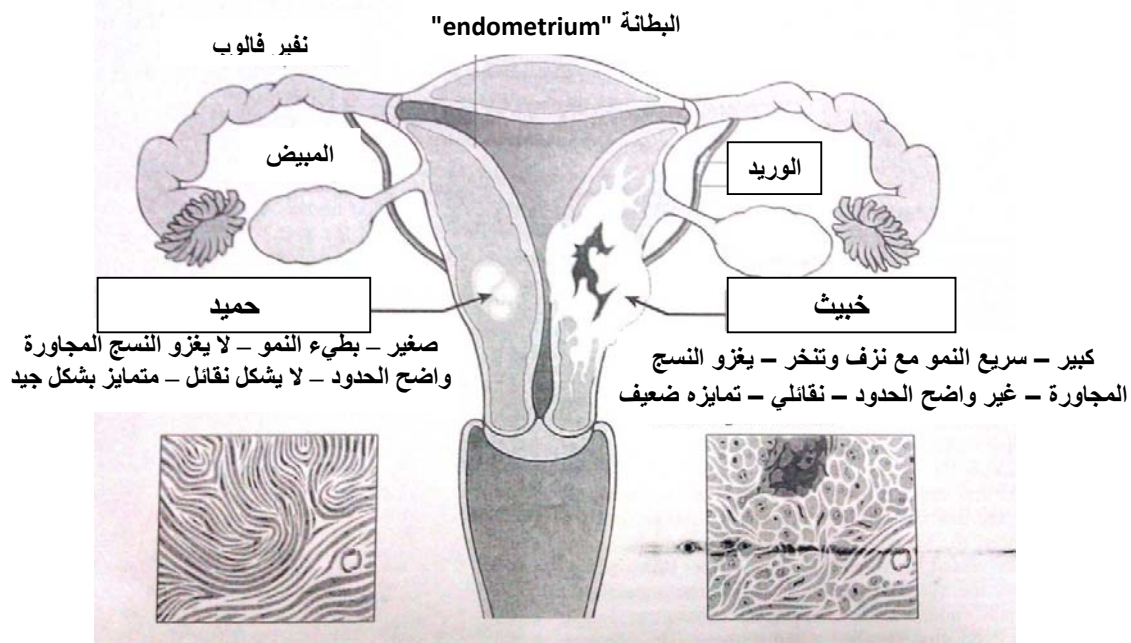
# الواصمات الورمية Tumor Markers

المحاضرة الثامنة

## مقدمة

السَّرطان، بالتعريف هو نمو شاذ وغير مضبوط للخلايا في مكانٍ ما من الجسم، تدعى هذه الخلايا بالخلايا السرطانية Cancer Cells، الخبيثة Malignant Cells أو الورمية Tumor Cells، وهي تُشكّل في معظم الحالات ورمماً، يستثنى من ذلك بعض أنواع السرطانات التي نادراً ما تشكل ورمماً، كاللوكيميا "Leukemia".

وليس كل ورم هو سرطان، إذ إنّ بعض الأورام تكون غير سرطانية "حميدة" وتمتاز بكونها غير مهتدة للحياة وغير محدثة للنقائل، ولكن من الممكن أن تسبب بعض المشاكل الصحية نتيجة ضغطها على الأنسجة والأعضاء السليمة. وإنّ تناذر الورم الخبيث للبطانة الرحميات وأنماطه تتأثر بالعديد من العوامل كالعمر، الجنس، العرق، العوامل البيئية المحيطة، الغذاء والوراثة. ويبيّن الشكل 1 بين الورم الحميد والورم الخبيث للبطانة الرحمية.



**الشكل 1:** مقارنة بين الورم الحميد في البطانة الرحمية leiomyoma، الورم الخبيث من نفس الأصل leiomyosarcoma.

وبالاستناد إلى إحصائيات منظمة الصحة العالمية "WHO"، جرى تأكيد النقاط التالية:

- يعد السرطان مسؤولاً عن 13% من الوفيات حول العالم (2004).
  - سرطانات الرئة، المعدة، الكبد، والثدي هي سبب أغلب الوفيات بالسرطان كل عام.
  - تتزايد الوفيات الناجمة عن السرطان حول العالم، ويُقدّر بأنّها ستصل إلى 12 مليون وفاة في عام 2030.
- وتبعاً لتصنيفات الجمعية الوطنية للسرطان "NCI" National Cancer Institute (2010)، فالسرطانات الأكثر شيوعاً في الولايات المتحدة الأمريكية يبينها الجدول 1.

الجدول 1: السرطانات الأكثر شيوعاً في الولايات المتحدة الأمريكية (عن ال NCI).

Cancer type	Estimated new cases	Estimated Deaths
Bladder	70,530	14,680
(female-male)Breast	207,090-1,970	39,840-390
and rectal (combined)Colon	142,570	51,370
Endometrial	43,470	7,950
(renal cell)Kidney	53,581	11,997
Leukemia	43,050	21,840
(including bronchus)Lung	222,520	157,300
Melanoma	68,130	8,700
Non-Hodgkin lymphoma	65,540	20,210
Pancreatic	43,140	36,800
Prostate	217,730	32,050
Thyroid	44,670	1,690

فالسرطانات الأكثر شيوعاً لدى النساء، الرجال والأطفال في الولايات المتحدة الأمريكية هي التالية:

- الرجال: سرطان البروستات، الرئة والقولون والمستقيم.
- النساء: الثدي، القولون والمستقيم، والرئة.
- الأطفال: اللوكيميا، الأورام الدماغية واللمفوما.

### تسمية الأورام

الأورام الحميدة: تدعى بإضافة اللاحقة "oma-" إلى النمط الخلوي الذي اشتق منه الورم (مثال: الورم الليفي "fibroma") أما الأورام الظهارية الحميدة فتدعى تبعاً لنموذجها تحت المجهر (مثال: غُدوم "adenoma" للأورام التي يكون شكلها غدي تحت المجهر، وُخْلُوموم "papilloma" للأورام التي تبدي نتوءات بشكل أصابع اليد). الأورام الخبيثة: تدعى الساركوما بإضافة "sarcoma-" إلى اسم النسيج الذي اشتق منه الورم (مثال: غرن ليفي "fibrosarcoma"). أما الكارسينوما، فتدعى إما حسب النسيج أو حسب نموذج الورم تحت المجهر (مثال: السرطانة الغدية "adenocarcinoma"، سرطانة حرشفية "squamous cell carcinoma").

ويستنتج من هذه التسمية الأورام الخبيثة التالية: الميلانوم (الورم الجلدي) "melanoma"، اللمفوم "lymphoma"، المنيوم (الورم الخصوي المنوي) "seminoma"، ورم الظهارة المتوسطة "mesothelioma" والمسخوم (الورم المسخي) "teratoma". لا بُدّ لدى دراسة السرطان من التمييز بين المصطلحات التالية:

**الكارسينوما Carcinomas:** التنتشوات الخبيثة التي تنشأ اعتباراً من خلية ظهارية Epithelial Cell، أي هو الورم الذي يصيب الخلايا التي تغطي سطح الجسم من الداخل والخارج، كسرطان الرئة والثدي والقولون. **الساركوما Sarcomas:** التنتشوات الخبيثة التي تنشأ في النسيج المتوسطي Mesenchymal Tissue أو مشتقاته، أي هو الورم الذي يصيب الأنسجة الداعمة للجسم، كالعظام والعضلات. **اللوكيميا Leukemia:** التنتشوات الخبيثة التي تبدأ في النسيج المكونة للدم، كنفَيّ العظام، وتتسبب بإنتاج عدد كبير من خلايا الدم الشاذة التي تدخل إلى الدوران.

**اللمفوما Lymphoma والميلوما Myeloma:** التنتشوات الخبيثة التي تبدأ في خلايا الجهاز المناعي. وأياً كان نوع السرطان، فإنّ نموّ الخلايا السرطانية يسبب شدودات في القيم الكيميائية الحيوية الطبيعية في الجسم، وانسدادات في الأوعية الدموية واللمفاوية والأقنية الصفراوية، ونزوفات وتنتخّرات وإنتانات في الأنسجة المحيطة، وكذلك حدوث النقائل السرطانية ومن ثمّ الموت السريع للمريض.

### النقائل السرطانية

عندما يغزو السرطان جسم الإنسان، تحدث ظاهرة النقائل السرطانية Metastasis، إذ تتحرّك الخلايا السرطانية من العضو المصاب بالسرطان إلى المجرى الدموي أو اللمفاوي، لتذهب بدورها من هنالك إلى مكان آخر في الجسم، قد يكون بعيداً عن المكان الأول، وتنمو فيه بشكل شاذ. وكلما كان الورم الأولي مرفعاً Anaplastic (أي أقلّ تمايزاً وأكبر حجماً)، كلما زاد

احتمال انتشار النقائل (مع وجود بعض الاستثناءات)، وفي جميع الأحوال، فإن انتشار النقائل السرطانية إلى أحد الأعضاء الهامة، قد أن يكون سبباً لفشل جهازيّ عام وعواقب كارثيّة.

وتبعاً لجمعية السرطان الوطنية "NCI" National Cancer Institute، فإنّ السرطانات النقائليّة الأكثر شيوعاً هي السرطانات التي انتقلت إلى الرئتين، الكبد، العظام، العقد اللمفية أو الدماغ. وتجدر الإشارة هنا إلى أنّ النقائل الدماغية عادةً ماتحدثت في مرحلة متأخرة من المرض، وهي إنذار سيئ يشير إلى أنّ معدّل البقاء المتوقع للمريض لا يزيد عن أربعة أشهر.

وتنتشر النقائل وفقاً للطرق التالية:

- النمو ضمن أجواف الجسم، وفيه تغزو السرطانات أجواف الجسم الطبيعية، وتعدّ هذه الطريقة مميزة لسرطان المبيض وسرطانات الجهاز العصبي المركزي "CNS" Central Nervous system.

- الانتشار للمفاوي، وهو الأكثر شيوعاً في حالة الـ Carcinoma، ويعتمد على موقع الورم البدني، فمثلاً ينتقل سرطان الرئة أولاً إلى العقد اللمفية الموضعية في القصابات. كذلك سرطان الثدي يظهر نقائل في العقد اللمفية الإبطية.

ولابد من الانتباه هنا إلى أنّ تضخم العقد اللمفاوية لا يدل بالضرورة على وجود نقائل، حيث أنّ منتجات تتخرّ الورم ومستضدات الورم غالباً ما تحرض تبدلات فعالة في العقد اللمفية، كتضخم وفرط تنسج الجريبات اللمفاوية وتكاثر البلاعم الكبيرة.

- الانتشار بالطريق الدموي "Hematogenous"، وهو الطريق المفضل للـ Sarcoma.

يعد دخول الخلايا السرطانية إلى الوريد أسهل من دخولها إلى الشريان، وبالتالي تسير هذه الخلايا مع مجرى التصريف الوريدي وتقف غالباً في أول سرير شعري تصادفه، وعلى اعتبار أنّ تصريف المنطقة البابية يتدفّق إلى الكبد بشكل كامل وأنّ كلّ الدم الجوفي يتدفّق إلى الرئة، فمن المنطقي اعتبار كل من الكبد والرئة، المواقع الثانوية الأكثر شيوعاً في انتشار السرطان بالطريق الدموي.

ونظراً للتداخل الكبير بين الدوران الدموي والدوران اللمفاوي، فإنّ كلّ أنواع السرطان قابلة للانتشار بإحدى الطريقتين أو بكلتيهما.

ويُفضّل كل من سرطان الثدي وسرطان البروستات الانتشار إلى العظام، كما ينتشر الورم العصبي الاغذائي neuroblastoma بشكل مفضّل إلى الكبد والعظام. وعادةً ما يكون الميلانوم "Melanoma" قابلاً للشفاء بنسبة 95%، ولكن إذا حدث نكس، تتشكّل النقائل وتصبح الحالة أكثر خطراً، ومن أهمّ المواقع التي يمكن أن ينتقل إليها هي العقد اللمفاوية ومناطق أخرى من الجلد، الرئتين والمساحة ما بين الرئتين، الكبد، المرارة، الدماغ، العظام، الجهاز الهضمي وملحقاته، الكلية والغدة الدرقية.

عادةً ما يمرّ مرضى السرطان بما يدعى "صراعات نقص القيمة الشخصيّة" بسبب شعورهم بعدم القيمة في الحياة، فأتناء الطور الفعال للمرض، يصيب العظام أو المفاصل القريبة من مكان الورم، نقص في النسيج العظمي، يدعى سرطان العظم الحال للعظم "Osteolytic Bone Cancer" (فالحالة هنا ليس نمو ورم، بل على العكس، هي خسارة في نسيج عظمي). وهذا ما يُفسّر إصابة الرجال، بعد تشخيص إصابتهم بسرطان البروستات، بسرطان عظم في الحوض والشوكة القطنية، القريبين تشريحياً من البروستات (60% من كل النقائل العظمية لدى الرجال تكون مرتبطة بالبروستات).

بشكلٍ مماثلٍ، يتطوّر لدى مريضات سرطان الثدي، سرطان عظم في الأضلاع أو في عظم القص (70% من كل النقائل العظمية لدى النساء تكون مرتبطة بسرطان الثدي).

وهذا ينطبق أيضاً على تطور اللمفوم lymphoma في العقد اللمفاوية الإبطية كنتيجة لسرطان الثدي، أو في منطقة الحوض كنتيجة لسرطان البروستات. وبالتالي إذا كان سرطان العظم ناتجاً عن الإصابة بسرطان الثدي، فإنه سيكون سرطاناً ثانوياً ناتجاً فقط عن "نقص القيمة الذاتية" التي يختبرها المريض، حين يكون سرطان الثدي قد بات في طور الشفاء! (ولكن لم يُفسّر بعد، كيف تنشئ خلايا الثدي فجوات "سرطانية" في العظام دون أن يتدخل الدماغ في هذه العملية).

ملاحظة: في بعض الحالات، تحرر الخلايا السرطانية مواداً تحرض الخلايا بانبات العظم على تشكيل العظام. وهذا يجعل مناطق من العظام أفسى من غيرها، وهي حالة تدعى "التصلب sclerosis".

ولابد من الإشارة إلى أنّ كلا نمطي النقائل العظمية الباني والحال للعظم يمكن أن يسبب ألماً شديداً للمريض؛ حيث تعد النقائل العظمية من الأسباب الأكثر شيوعاً للألم الشديد لدى مرضى السرطان. إضافةً إلى أنّ انتشار النقائل إلى العمود الفقري يمكن أن يضغط عليه، مسبباً تخرباً في الأعصاب يمكن أن يتطور إلى شلل إذا لم يُعالج.

وهناك نظريتان مثبتتان علمياً للنقائل:

- تقترح النظرية الأولى أنّ الخليّة النقيّة هي نوع من خلايا الورم الأصلي ذاته (مثال، إذا نشأ سرطان في الثدي وهاجر إلى العظام، ستكون الخلايا السرطانية في العظام خلايا سرطان الثدي).

- بينما تقترح النظرية الثانية أنّ خلايا سرطان الثدي مثلاً، كي تستطيع أن تهاجر إلى العظام، يجب أن تخضع لتبدل شكلي يحولها من خلايا الثدي إلى خلايا عظم.

## الدَّنفُ السَّرطاني Cancer cachexia

بالتعريف هو اعتلال عام مصحوب بالهزال، يحدث نتيجة الإصابة بالسرطان، من علامات الدَّنف السرطاني فقدان الشهية للطعام، فقدان الوزن، الضعف العضلي، الإسهال، فقر الدم والارتفاع في درجة الحرارة. إن سبب حدوث الدَّنف السرطاني هو عدم وجود توازن بين الطاقة التي يأخذها الجسم من الغذاء، والطاقة التي يتطلبها الجسم وذلك وفقاً للأليات التالية:

- 1- المدخول الغذائي غير كافي.
- 2- عمليتا الهضم والامتصاص معيبتان.
- 3- التَّنَافس الحاصل بين جسم الإنسان المُصاب بالورم، والورم على الأغذية، لأنَّ الورم بحاجة إلى معدَّل استقلابي مرتفع لينمو، ومن الممكن أن يحرم الورم الجسم من الأغذية وخاصة إن كان حجمه كبيراً. إحدى عواقب هذا التَّنَافس هو انخفاض كوليستيرول البلازما لدى مرضى السَّرطان.
- 4- ارتفاع المقدار الذي يتطلَّبه جسم المريض من الطاقة، لأن ردَّ فعل الجسم تجاه الورم، مماثلة لردَّ الفعل الاستقلابي الحاصل لدى التعرُّض إلى أذية جسدية، حيث يرتفع معدَّل استقلاب الأنسجة في كلا الحالتين.

**ملاحظة:** إنَّ الورم السرطاني و إن كان صغيراً، فهو سيُفرز أو يُسبَّب إفراز العوامل الهرمونية التي تتوسط التبدُّلات الاستقلابية المُلاحَظة في الدَّنف السرطاني (مثال، إفراز عامل النخر الورمي Tumor Necrosis Factor (TNF)، وهو سيتوكين يُفرز بواسطة البلاعم المُفعَّلة، و يعمل على أنسجة متعدِّدة كالعَضلات والكبد والأنسجة الشَّحمية).

## المُسَرطانات وتكوُّن السرطان Carcinogenesis

التسرطن هو عملية متعددة الخطوات، تجري على المستويات الجينية والظاهرية، نتيجة تراكم عدَّة طفرات. هنالك أربعة أصناف من الجينات المُنظَّمة الطبيعية، والتي تعد الأهداف الرئيسية للتخرب الجيني، هي:

- 1) الجينات المسببة للسرطان البدئية "المحفزة للنمو" "Growth-promoting proto-oncogenes".
- 2) الجينات الكابتة للورم "المثبطة للنمو" "Growth-inhibiting tumor suppressor genes".
- 3) الجينات التي تنظِّم استماتة للخلية "Apoptosis".
- 4) الجينات التي تشارك في إصلاح الـ DNA.

وهنالك سبع نظريات لنشوء السرطان:

- i. الكفاية الذاتية في إشارات النمو "Self-sufficiency in growth signals".
- ii. عدم التحسس للإشارات المثبطة للنمو "Insensitivity to growth-inhibitory signals".
- iii. التهرب من الاستماتة "Evasion of apoptosis".
- iv. القدرة التضاعفية اللامحدودة "Limitless replicative potential".
- v. التكوُّن المستمر للأوعية الدموية الجديدة "Development of sustained angiogenesis".
- vi. القدرة على الغزو وتشكيل النقائل "Ability to invade and metastasize".
- vii. عدم الثباتية الجينية، الناتجة عن عيوب في إصلاح الـ DNA.

### "Genomic instability resulting from defects in DNA repair"

1. الكفاية الذاتية في إشارات النمو: الجينات مولدة الورم البدئية "Proto-oncogenes": هي جينات خلوية سوية، تقوم منتجاتها بتحفيز تكاثر الخلية.

الجينات مولدة الورم "Oncogenes": هي النسخ الطافرة من الجينات المسببة للسرطان البدئية التي تعمل بشكل تلقائي دون الحاجة إلى الإشارات المحفزة للنمو السوية.

في الظروف الفيزيولوجية، تتكاثر الخلية وفق الخطوات التالية:

- 1) ارتباط عامل النمو "growth factor" إلى مستقبله على غشاء الخلية، (2) تفعيل المستقبل وانتقال الإشارة عبر بروتينات نقل التنبيغ إلى الهيولى، (3) وصول الإشارة إلى النواة عبر الـ second messenger أو عبر شلال فسفرة، (4) تحريض العوامل المنظمة في النواة التي تبدأ أنتساح الـ DNA لتدخل الخلية في دورة خلوية جديدة.
- وبالتالي فإنَّ الخلايا المولدة للسرطان يمكن أن تحرض تكاثر غير مضبوط للخلية وفق آليات مختلفة:
- ← التعبير المستقل عن التنبيه لعوامل النمو ومستقبلاتها النوعية على سطح الخلية (مثال، عامل النمو المشتق من الصفائح "PDGF" Platelet-Derived Growth Factor و"PDGF" المستقبل "PDGF" في أورام الدماغ).

- ◀ الطفرات في الجينات المرّمزة لمستقبلات عوامل النمو، مما يجعلها تنقل إشارات انقسام مستمرة للخلايا حتى بغياب عامل النمو (مثال، عائلة مستقبلات عوامل النمو "EGF" Epidermal Growth Factor التي تتضمن HER2/NEU في سرطان الثدي والرئة).
- ◀ الطفرات في الجينات المرّمزة لعوامل نقل الإشارة (مثال، الـ RAS وهي الجين المولدة للسرطان البدئية الطافرة الأكثر شيوعاً في أورام البشر. تعد مسؤولة عن 30% من مجمل الأورام وخاصةً في السرطانات الغدية التي تصيب البنكرياس والقولون).
- وكمثال آخر، انتقال جين الـ ABL إلى الكروموزوم 22 لتلتحم مع جين الـ BCR ما يؤدي إلى تفعيل غير ملائم للتيروزين كيناز وبالتالي تلقائية النمو، وإلى خلل في تنبيه الاستماتة للخلية (كما يحدث في اللوكيميا النقوية المزمنة ("CML" Chronic Myeloid Leukemia).
- ◀ فرط إنتاج عوامل الانتساخ (مثال، يسبب الانتقال "translocation 8;14" في جين الـ MYC في بعض أنواع اللمفوما وخاصةً لمفوما بوركت "burkitt lymphoma"، تعبيراً مفرطاً وغير منظم للجينات التي يفعلها والمسؤولة عن تنظيم الدورة الخلوية (جينات الـ CDKs والـ CDKs)).
- ◀ الطفرات التي تفعل جينات السيكلين cyclin أو التي تبطل تفعيل المنظمات السوية للسيكلينات ولإنزيمات الكيناز المعتمدة على السيكلين ("Cyclin-dependent kinases (CDKs)".

**2. عدم التحسس للإشارات المثبّطة للنمو:** تمارس جين الـ RB تأثيراً مضاداً للتكاثر من خلال التحكم بالانتقال من الطور G<sub>1</sub> إلى الطور S "G<sub>1</sub>-to-S transition" في دورة حياة الخلية. تعد خسارة ضبط دورة حياة الخلية أساسية للتحوّل الخبيث، حيث تملك كل السرطانات تقريباً نقاط تفتيش G<sub>1</sub> معطوبة، بسبب طفرات في الجين RB أو في الجينات التي تنظم عمل الجين RB، كالسيكلين D "cyclin D"، الـ CDK4، والـ CDKs. وإنّ العديد من الفيروسات المولدة للسرطان، مثل فيروس الورم الحليمي البشري "HPV"، ترمز بروتينات ترتبط إلى الجين RB وتبطل وظيفتها.

**3. التهرب من الاستماتة:** تفعل الجين المضادة للاستماتة "BCL2" من خلا التنقل (8;14)t، في 85% من لمفومات الخلايا البائية الجريبية "Follicular B-cell Lymphomas".

**4. القدرة التضاعفية للامحدودة:** حيث تعيد الخلايا الورمية تفعيل التيلوميراز، مما يسرّع الانقسام الخيطي والوصول إلى الخلود.

**5. التكون المستمر للأوعية الدموية الجديدة:** تكون الأوعية الدموية الجديدة ذات ترابط حيوي مهم مع السرطان، حيث أنّ توعية الأورام أساسية من أجل نموها.

**6. القدرة على الغزو وتشكيل النقائل:** تعد القدرة على غزو النسيج علامة مميزة للسرطان، وتظهر في أربع مراحل:

- فقد الارتباط بين الخلية النقيلة ومجاوراتها من الخلايا "cell-cell contacts".
- تحطيم المادة خارج الخلية "ECM".
- الارتباط إلى مكونات المادة خارج الخلية الجديدة.
- هجرة الخلايا الورمية.

**7. عدم الثباتية الجينية:** الأفراد الذين يحملون طفرات موروثية في الجينات المشتركة بنظام إصلاح الـ DNA سيكون لديهم اختطار أعلى لأن يصابوا بالسرطان (مثال، يحمل مرضى سرطان القولون الغير سليلي الوراثي Hereditary non-polyposis colon cancer "HNPCC" عيوباً في الـ "Mismatch Repair System" وغالباً ما يصابوا بسرطان قولون، فقد أظهر هؤلاء المرضى عدم ثباتية في السوائل الصفرية "microsatellite instability" (MSI)، حيث يتبدل فيها طول تكرارات صغيرة في الجينوم).

والمسرطنات بشكل عام، هي كل مادة يؤدي التعرض إليها إلى الإصابة بالسرطان، فالسرطان هو عبارة عن خلل في بنية الدنا، وسبب هذا الخلل هو حدوث طفرة Mutation في المجين البشري، هذه الطفرة قد تكون موروثية Inherited من الآباء أو تكون نتيجة الإصابة بعوامل إمراضية مختلفة Pathogenic agents (إصابة جرثومية Bacteria أو فيروسية Viral) أو نتيجة التعرض إلى الأشعة (قد يكون التعرض إلى أشعة الشمس هو السبب) أو التدخين وقد لا تؤثر المسرطنات على الدنا بشكل مباشر، ولكنها تؤدي إلى حدوث السرطان بشكل أو بآخر، كأن تزيد في معدّل سرعة انقسام الخلية، ممّا يزيد فرصة حدوث تبدلات في بنية الدنا. ولا تسبب كل المسرطنات المرض بالخطورة نفسها، وإنما يعتمد ذلك على كيفية ومدة وشدة التعرض للمادة المسرطنة والتكوين الوراثي للشخص نفسه.

## المسرطنات الكيميائية chemical carcinogen

### العوامل ذات الفعل المباشر direct-acting agents

إنَّ هذه العوامل لا تحتاج إلى تحولات استقلابية "metabolic conversion" لتصبح مسرطنة وهي تعد بصورة عامة من المسرطنات الضعيفة، لكن تكمن أهميتها تكمن بكون البعض منها يستخدم كأدوية كيميائية لعلاج السرطان "chemotherapeutic drugs" كالعوامل المؤكدة "alkylating agents" التي حققت نجاحاً في علاج بعض أنواع السرطان والسيطرة عليها، أو تأخير معاودة حدوثها. ومن هذه السرطنات نذكر اللوكيميا leukemia، اللمفوم lymphoma، لمفوما هودجكين Hodgkin lymphoma وسرطانة المبيض ovarian carcinoma.. إلا أنَّ هذه العوامل أدت للإصابة اللاحقة بأنواع أخرى من السرطان وخاصة اللوكيميا.

كما تسببت هذه العوامل أيضاً بإحداث السرطان لدى المرضى الذين استعملوا العوامل المؤكدة في الاضطرابات غير السرطانية كالتهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis أو wegner granulomatosis (ورم ويغنر الحبيبي)، وعلى الرغم من كون اختطار حدوث السرطان قليل إلا أنَّ إمكانية حدوثه تفرض الاستخدام الحذر لمثل هذه العوامل.

**Alkylating agents:**  $\beta$ -propiolactone, dimethyl sulphate, diepoxy butane, anticancer: cyclophosphamide, chlorambucil, nitrosamines and others.

**Acylating agents:** 1-acetyl-imidazole, dimethyl carbonyl chloride.

### العوامل ذات التأثير غير المباشر "Indirect-acting agent"

وهي المواد الكيميائية التي تتطلب تحولاً استقلابياً لتصبح مسرطنة.

تعد الفحوم الهيدروجينية المتعددة الحلقات polycyclic hydrocarbons الموجودة في الوقود الأحفوري fossil fuels من أقوى المسرطنات الكيميائية ذات الفعل غير المباشر.

وتندرج ضمن هذه القائمة مركبات عديدة مثل البنزو ألفا بيرين benzo  $\alpha$  pyrene الناتج عن احتراق التبغ بدرجات الحرارة العالية أثناء تدخين السجائر. والتي تعد سبب سرطان الرئة لدى مدخني السجائر.

وقد تشق الفحوم الهيدروجينية المتعددة الحلقات من الدهون الحيوانية بعملية شوي اللحم، وتتواجد في اللحوم والأسماك المدخنة. كما تعد الإيبوكسيدات المنتجة الأساسية الفعالة في العديد من الفحوم الهيدروجينية التي تشكل روابط تساهمية مع الجزيئات ضمن الخلية وبخاصة الدنا وكذلك الرنا والبروتينات.

تصنف الأمينات العطرية وأصبغة الأزو ضمن المسرطنات ذات التأثير غير المباشر (مثال، الـ  $\beta$ -naphthylamine الذي سبب سابقاً تضاعف بحالات الإصابة بسرطان المثانة bladder cancer حوالي الخمسين ضعف عند العاملين المعرضين بشكل كثيف لأصبغة الأنيلين و العاملين بالصناعات المطاطية).

وبما أن العوامل المسرطنة ذات التأثير غير المباشر تحتاج إلى تفعيل استقلابي لتتحول إلى عوامل مخرية للدنا، فقد جرى الاهتمام بصورة خاصة بالطرق الأنزيمية المسؤولة عن هذا التحول مثل جملة السيتوكروم CYP450-dependent monooxygenases. إنَّ الجينات المشفرة لهذه الإنزيمات هي متعددة الشكل polymorphic، لذا فإنَّ فعالية هذه الإنزيمات تختلف باختلاف الفرد. ومن المعتقد أنَّ الحساسية تجاه المسرطنات الكيميائية تعتمد ولو بصورة جزئية على الشكل الأليلي النوعي للإنزيم الموروث (specific allelic form of the enzyme inherited).

ويعتقد مستقبلاً إمكانية تقييم اختطار الإصابة بالسرطان لدى الفرد تبعاً لتحليل الجيني للتعديد الشكلي لهذه الإنزيمات enzyme polymorphisms.

### عوامل أخرى مسرطنة ذات تأثير غير مباشر

**Aflatoxin $\beta$ 1:** وهي مادة تنتج بشكل طبيعي من بعض سلالات فطر الرشاشية aspergillus وهو فطر ينمو ضمن الحبوب والمكسرات المخزنة بصورة غير ملائمة.

وقد وجدت علاقة وثيقة تربط ما بين مستوى هذه المادة بالأطعمة وبين مستوى حدوث سرطانة الخلايا الكبدية hepatocellular carcinoma في بعض مناطق إفريقيا والشرق الأقصى.

ومن المسرطنات المحتمل تواجدها في أماكن العمل وحول المنزل نذكر:

vinyl chloride, arsenic, nickel, chromium, insecticides, fungicides, and poly chlorinated biphenyls. وأخيراً نذكر النتريت nitrite المستخدم كمادة حافظة للأغذية حيث سببت القلق بسبب نترزتها للأمينات الموجودة بالأغذية nitrosylation و تشكيل النتروزأمينات التي يشك بتأثيرها المسرطن.

### \* آلية عمل المسرطنات الكيميائية

بما أن التحولات الممرضة malignant transformation تنجم عن الطفرات، فمن غير المفاجيء كون معظم المسرطنات الكيميائية مطفرة.

تملك المسرطنات المباشرة والمسرطنات المطلقة ultimate carcinogens مجموعات محبة للإلكترون عالية الفعالية highly reactive electrophile groups قادرة على تشكيل معقدات كيميائية chemical adducts مع الدنا والبروتينات والرنا.

وعلى الرغم من قدرة المسرطنات الكيميائية على استهداف أي جين، إلا أن المورثات الأكثر تعرضاً للطفرات هي مولدات الورم oncogenes وكابتات الورم tumor suppressors (مثال، RAS و p53 اللذان يعدان أهداف مهمة للمسرطنات الكيميائية). تزداد سرطانية بعض المواد الكيميائية بإحاقها بمواد محفزة promoters (مثال: phenols, phorbol esters, hormones, drugs).

لا تعد هذه المواد مسرطنة بحد ذاتها لكن إعطاؤها المتكرر أو التعرض المطول إلى هذه المحفزات والتالي لإعطاء المادة المطفرة هو الذي يعطي هذا التأثير.

من المحتمل أن يخضع الجين مولد الورم oncogene مثل الـ RAS، للتفعيل التطفري mutational activation ويتوسع تنسل الخلايا الطافرة بعد تطبيق المحفزات promoters، التي ترغم هذه الخلايا على التكاثر وبالتالي سيطراً عليها المزيد من الطفرات مودية في النهاية إلى نشوء ورم خبيث.

### المسرطنات الإشعاعية

تعد العناصر المشعة على اختلاف مصدرها (مثل الأشعة فوق البنفسجية التي مصدرها الشمس UV rays والأشعة السينية X-rays والانشطار النووي nuclear fission والنوكليوتيدات المشعة radionuclides) من العوامل المسرطنة، حيث أن تعرض الأفراد غير الموقى إلى هذه العناصر المشعة يزيد من احتمالية الإصابة بسرطان الرئة لديهم لحوالي الـ 10 أضعاف. كما لوحظ بتتابع الناجين من مدينتي هيروشيما وناكازاكي بعد إلقاء القنابل الذرية عليهما أنه قد ازدادت نسبة الإصابة باللويميا بينهم وبشكل خاص اللوكيميا النقوية "myeloid leukemia" بشكلها الحاد والمزمن. ولقد ظهرت هذه الحالات بعد فترة كمون دامت حوالي 7 سنوات.

كما تزايدت نسب الوفيات بسرطانة الغدة الدرقية وسرطانة القولون والرئة والثدي.

يعود التأثير المسرطن للأشعة المؤينة ionizing radiation لتأثيرها المطفر، حيث تسبب تكسر الصبغيات chromosome breakage، الإزفاء الصبغي translocation وبصورة أقل تواتراً الطفرات النقطية point mutation. ويعد تكسر طاقى الدنا هو الضرر الأكثر أهمية الذي تحدثه هذه الأشعة.

وكمثال على هذه الأشعة نذكر الأشعة فوق البنفسجية وتعد الشمس مصدرها الطبيعي والتي تسبب سرطانات جلدية عدة منها (الميلانوم "melanoma"، سرطانة الخلايا الحرشفية "squamous cell carcinoma"، سرطانة الخلايا القاعدية "basal cell carcinoma").

تملك أشعة الـ UV تأثيرات بيولوجية مختلفة على صعيد الخلايا ولكن تأثيرها الفعلي كمسرطن عائد لتخريبها الدنا من خلال تشكل مثنويات بيريميدينية "pyrimidine dimmers".

عادة مايجري إصلاح مثل هذه الأذيات بألية الإصلاح بقص النكليوتيدات (NER) nucleotide excision repair، إلا أن التعرض المكثف لأشعة الـ UV، سينهك نظام الإصلاح و سيؤدي في النهاية إلى تشكل السرطان الجلدي .

ويكون المصابون بمرض xeroderma pigmentosum - وهو مرض وراثي ناجم عن طفرة صاغرة في نظام الإصلاح NER - عرضة للإصابة بسرطان جلدي عند تعرضهم لأشعة الشمس UV حيث تتشكل المثنويات البيريميدينية دون إصلاحها لغياب نظام الإصلاح، لذا يلجأ هؤلاء المرضى لارتداء بزات مشابهة لبزات رواد الفضاء.

### المسرطنات الفيروسية والمكروبية

على الرغم من إثبات سرطانية العديد من الفيروسات، سواء تلك التي تملك الدنا كحمض نووي أو الرنا، على الحيوانات بدءاً من الضفادع وصولاً إلى الثدييات الأقرب للإنسان (الرئيسيات primates) إلا أن القليل منها فقط جرى تأكيد ارتباطه بالسرطانات البشرية. ومن هذه الفيروسات نذكر:

Human T-cell leukemia virus-1 (HTLV-1), human papilloma virus (HPV), hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV), Epstein-Barr virus (HPV).

ومن الجراثيم المسببة للسرطان نذكر: الـ Helicobacte Pylori.

- فيروسي الالتهاب الكبدي (HBV and HCV)

إنَّ حوالي 70-80% من الإصابات بسرطانة الخلايا الكبدية (hepatocellular carcinoma) ناتجة عن انتانات مزمنة سببها فيروس الـ HBV والـ HCV. إنَّ التأثير المسرطن لهذين الفيروسين هو تأثير متعدد الوظائف "multifactorial"، لكن التأثير الأساسي ناجم عن الالتهاب المزمن المتواسط مناعياً والذي سيؤدي الخلايا الكبدية مؤدياً في النهاية إلى تكاثر معاوض لهذه الخلايا (compensatory proliferation)؛ وهذه العملية المعاوضة يدعمها و يحرضها العديد من الوسطاء مثل عوامل النمو، السيتوكينات، عوامل الجذب الكيميائي chemokines الناتجة عن تفعيل الخلايا المناعية والتي تنتج بالإضافة إلى ذلك الجذور الأوكسجينية الحرة التي تسبب تخرب الدنا. يضاف إلى هذه الآلية وجود بروتينات تنتجها هذه الفيروسات كبروتين HBx المنتج من قبل فيروس الـ HBV وبروتين core protein الذي ينتجه فيروس الـ HCV واللذان قد يفعلان العديد من طرق تنبغ الإشارة "signal transduction pathways" والتي من الممكن أن تتسبب بحدوث السرطان.

- فيروس الورم الحليمي البشري "Human papilloma virus" -  
لقد ثبتت مسؤولية بعض أنماط فيروس الـ HPV مثل الأنماط 1,2,4,7 بإحداث سرطانة الأورام الحليمية الحميدة Benign squamous papillomas (الثآليل) لدى البشر. وبالمقابل، توجد أنماط من هذا الفيروس ذات اختطار عالي منها النمطين 16,18 واللذان قد أثبتت مسؤوليتهما عن الإصابة بسرطانات عديدة منها السرطانة حرشفية الخلايا التي تصيب العنق cervix والمنطقة الشرجية التناسلية anogenital region و20% على الأقل من السرطانات الفموية البلعومية oropharyngeal cancers. تعود القدرة المسرطنة للـ HPV إلى المنتجات الفيروسية للجينتين E7 و E6 حيث يقوم البروتينان الناتجان بالتداخل مع العديد من البروتينات المنظمة للنمو Growth regulating genes والمشفرة من قبل الجينات المحفزة للورم (proto oncogenes) والجينات الكابحة للورم (tumor suppressor genes).
- يرتبط البروتين E7 مع البروتين Retinoblastoma (RB) ويحل محل عامل الانتساخ E2F - الذي يرتبط بالحالة الطبيعية مع بروتين RB - ويحفز الاستمرار بدورة حياة الخلية.
  - وهنا يجب أن نشير إلى أن البروتين E7 العائد للأنماط العالية الاختطار (مثال، HPV18, HPV16 له ألفة أعلى تجاه الـ RB من البروتين E7 الناتج عن الأنماط الأقل خطورة).
  - كما يقوم بروتين E7 بالارتباط و تفعيل الـ CyclinE والـ CyclinA ويقوم بتعطيل الـ CDKs.
  - أما البروتين E6 فله تأثير مكمل حيث يرتبط ويتواسط تخرب P53 و BAX وهم أفراد عائلة BCL2 (Pro-apoptotic family) كما يقوم بتفعيل التيلوميراز.
  - لا يندمج جينوم الفيروس مع جينوم الخلية المضيفة في حالات الثآليل الحميدة الناتجة عن الـ HPV، بينما في الأنماط المسببة للسرطان مثل النمطين 16,18 نجد أن جينوم الفيروس يندمج بصورة عشوائية مع جينوم الخلية مما يزيد التعبير عن E6oncoproteins, E7.
  - بالإضافة إلى أن الخلية المضيفة ستعاني من عدم ثباتية جينومها.

وبين الجدول 2 العوامل المسرطنة المبرهن عليها والتي لم تثبت بعد مواضع السرطان التي يمكن أن تحدثها.

الجدول 2: العوامل المسرطنة وأنواع السرطان.

Cancer site	Carcinogenic agents with sufficient evidence in humans	Agents with limited evidence in humans
<b>Lip, oral Cavity, and pharynx</b>		
Lip		Hydrochlorothiazide Solar radiation
Oral cavity	Alcoholic beverages Betel quid with tobacco Betel quid without tobacco Human papillomavirus type 16 Tobacco, smokeless Tobacco smoking	Human papillomavirus type 18



<b>Salivary gland</b>	X-radiation, gamma-radiation	Radioiodines, including Iodine-131
<b>Pharynx</b>	Alcoholic beverages Betel quid with tobacco Human papillomavirus type 16 Tobacco smoking	Asbestos (all forms) Mate drinking, hot Printing processes Tobacco smoke, secondhand
<b>Tonsil</b>	Human papillomavirus type 16	
<b>Nasopharynx</b>	Epstein-Barr virus Formaldehyde Salted fish, Chinese-style Tobacco smoking Wood dust	
<b>Digestive tract, upper</b>	Acetaldehyde associated with consumption of alcoholic beverages	
<b>Digestive organs</b>		
<b>Oesophagus</b>	Acetaldehyde associated with consumption of alcoholic beverages Alcoholic beverages Betel quid with tobacco Betel quid without tobacco Tobacco, smokeless Tobacco smoking X-radiation, gamma-radiation	Dry cleaning Mate drinking, hot Pickled vegetables (traditional Asian) Rubber production industry
<b>Stomach</b>	<i>Helicobacter pylori</i> Rubber production industry Tobacco smoking X-radiation, gamma-radiation	Asbestos (all forms) Epstein-Barr virus Lead compounds, inorganic Nitrate or nitrite (ingested) under conditions that result in endogenous nitrosation Pickled vegetables (traditional Asian) Salted fish, Chinese-style
<b>Colon and rectum</b>	Alcoholic beverages Tobacco smoking X-radiation, gamma-radiation	Asbestos (all forms) <i>Schistosoma japonicum</i>
<b>Anus</b>	Human immunodeficiency virus type 1 Human papillomavirus type 16	Human papillomavirus types 18, 33
<b>Liver and bile duct</b>	Aflatoxins Alcoholic beverages <i>Clonorchis sinensis</i> Estrogen-progestogen contraceptives Hepatitis B virus Hepatitis C virus <i>Opisthorchis viverrini</i> Plutonium Thorium-232 and its decay products Tobacco smoking (in smokers and in smokers' children) Vinyl chloride	Androgenic (anabolic) steroids Arsenic and inorganic arsenic compounds Betel quid without tobacco Human immunodeficiency virus type 1 Polychlorinated biphenyls <i>Schistosoma japonicum</i> Trichloroethylene X-radiation, gamma-radiation
<b>Gall bladder</b>	Thorium-232 and its decay products	

<b>Pancreas</b>	Tobacco ,smokeless Tobacco smoking	Alcoholic beverages Thorium-232 and its decay products X-radiation, gamma-radiation
<b>Digestive tract, Unspecified</b>		Radioiodines, including Iodine-131
<b>Respiratory organs</b>		
<b>Nasal cavity and paranasal sinus</b>	Isopropyl alcohol production Leather dust Nickel compounds Radium-226 and its decay products Radium-228 and its decay products Tobacco smoking Wood dust	Carpentry and joinery Chromium(VI) compounds Formaldehyde Textile manufacturing
<b>Larynx</b>	Acid mists, strong inorganic Alcoholic beverages Asbestos (all forms) Tobacco smoking	Human papillomavirus type 16 Mate drinking, hot Rubber production industry Sulfur mustard Tobacco smoke, secondhand
<b>Lung</b>	Aluminum production Arsenic and inorganic arsenic compounds Asbestos (all forms) Beryllium and beryllium compounds Bis(chloromethyl)ether; chloromethyl methyl ether (technical grade) Cadmium and cadmium compounds Chromium(VI) compounds Coal, indoor emissions from household combustion Coal gasification Coal-tar pitch Coke production Engine exhaust, diesel Hematite mining (underground) Iron and steel founding MOPP (vincristine-prednisone-nitrogen mustard-procarbazine mixture) Nickel compounds Painting Plutonium Radon-222 and its decay products Rubber production industry Silica dust, crystalline Soot Sulfur mustard Tobacco smoke, secondhand Tobacco smoking	Acid mists, strong inorganic Art glass, glass containers and pressed ware (manufacture of) Biomass fuel (primarily wood), indoor emissions from household combustion of Bitumens, occupational exposure to oxidized bitumens and their emissions during roofing Bitumens, occupational exposure to hard bitumens and their emissions during mastic asphalt work Carbon electrode manufacture <i>alpha</i> -Chlorinated toluenes and benzoyl chloride (combined exposures) Cobalt metal with tungsten carbide Creosotes Frying, emissions from hightemperature Insecticides, non-arsenical (occupational exposures in spraying and application) Printing processes 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzopara-dioxin Welding fumes

	X-radiation, gamma-radiation	
<b>Bone, skin, and mesothelium, endothelium, and soft tissue</b>		
<b>Bone</b>	Plutonium Radium-224 and its decay products Radium-226 and its decay products Radium-228 and its decay products X-radiation, gamma-radiation	Radioiodines, including Iodine- 131
<b>Skin (melanoma)</b>	Solar radiation Ultraviolet-emitting tanning devices Polychlorinated biphenyls	
<b>Skin (other malignant neoplasms)</b>	Arsenic and inorganic arsenic compounds Azathioprine Coal-tar distillation Coal-tar pitch Cyclosporine Methoxsalen plus ultraviolet A Mineral oils, untreated or mildly treated Shale oils Solar radiation Soot X-radiation, gamma-radiation	Creosotes Human immunodeficiency virus type 1 Human papillomavirus types 5 and 8 (in patients with <i>epidermodysplasia verruciformis</i> ) Hydrochlorothiazide Nitrogen mustard Petroleum refining (occupational exposures) Ultraviolet-emitting tanning devices Merkel cell polyomavirus (MCV)
<b>Mesothelium (pleura and peritoneum)</b>	Asbestos (all forms) Erionite Painting	
<b>Endothelium (Kaposi sarcoma)</b>	Human immunodeficiency virus type 1 Kaposi sarcoma herpes virus	
<b>Soft tissue</b>		Polychlorophenols or their sodium salts (combined exposures) Radioiodines, including Iodine-131 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzopara-dioxin
<b>Breast and female genital organs</b>		
<b>Breast</b>	Alcoholic beverages Diethylstilbestrol Estrogen-progestogen contraceptives Estrogen-progestogen menopausal therapy X-radiation, gamma-radiation	Digoxin Estrogen menopausal therapy Ethylene oxide Shiftwork that involves circadian disruption Tobacco smoking
<b>Vulva</b>	Human papillomavirus type 16	Human papillomavirus type 18 Human papillomavirus types 18, 33

<b>Vagina</b>	Diethylstilbestrol (exposure in utero) Human papillomavirus type 16	Human immunodeficiency virus type 1
<b>Uterine cervix</b>	Diethylstilbestrol (exposure in utero) Estrogen-progestogen contraceptives Human immunodeficiency virus type 1 Human papillomavirus types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 Tobacco smoking	Human papillomavirus types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82
<b>Endometrium</b>	Estrogen menopausal therapy Estrogen-progestogen menopausal therapy Tamoxifen	Diethylstilbestrol
<b>Ovary</b>	Asbestos (all forms) Estrogen menopausal therapy Tobacco smoking	Talc-based body powder (perineal use) X-radiation, gamma-radiation
<b>Male genital organs</b>		
<b>Penis</b>	Human papillomavirus type 16	Human immunodeficiency virus type 1 Human papillomavirus type 18
<b>Prostate</b>		Androgenic (anabolic) steroids Arsenic and inorganic arsenic compounds Cadmium and cadmium compounds Rubber production industry Thorium-232 and its decay products X-radiation, gamma-radiation
<b>Testis</b>		Diethylstilbestrol (exposure in utero)
<b>Urinary tract</b>		
<b>Kidney</b>	Tobacco smoking X-radiation, gamma-radiation Trichloroethylene	Arsenic and inorganic arsenic compounds Cadmium and cadmium compounds Printing processes
<b>Renal pelvis and ureter</b>	Aristolochic acid, plants containing Phenacetin Phenacetin, analgesic mixtures containing Tobacco smoking	Aristolochic acid
<b>Urinary bladder</b>	Aluminum production 4-Aminobiphenyl Arsenic and inorganic arsenic compounds Auramine production Benzidine Chlornaphazine Cyclophosphamide	4-Chloro- <i>ortho</i> -toluidine Coal-tar pitch Coffee Dry cleaning Engine exhaust, diesel Hairdressers and barbers (occupational exposure) Pioglitazone

	<p>Magenta production 2-Naphthylamine Painting Rubber production industry <i>Schistosoma haematobium</i> Tobacco smoking <i>ortho</i>-Toluidine X-radiation, gamma-radiation</p>	<p>Printing processes Soot Textile manufacturing Tetrachloroethylene</p>
<b>Eye, brain, and central nervous system</b>		
<b>Eye</b>	<p>Human immunodeficiency virus type 1 Ultraviolet-emitting tanning devices Welding</p>	<p>Solar radiation</p>
<b>Brain and central nervous system</b>	<p>X-radiation, gamma-radiation</p>	<p>Radiofrequency electromagnetic fields (including from wireless phones)</p>
<b>Endocrine glands</b>		
<b>Thyroid</b>	<p>Radioiodines, including Iodine-131 X-radiation, gamma-radiation</p>	
<b>Lymphoid, hematopoietic, and related tissue</b>		
<b>Leukaemia and/or lymphoma</b>	<p>Azathioprine Benzene Busulfan 1,3-Butadiene Chlorambucil Cyclophosphamide Cyclosporine Epstein-Barr virus Etoposide with cisplatin and bleomycin Fission products, including Strontium-90 Formaldehyde <i>Helicobacter pylori</i> Hepatitis C virus Human immunodeficiency virus type 1 Human T-cell lymphotropic virus type 1 Kaposi sarcoma herpes virus Melphalan MOPP (vincristine-prednisone-nitrogen mustard-procarbazine mixture) Phosphorus-32 Rubber production industry Semustine (methyl-CCNU) Thiotepa Thorium-232 and its decay products Tobacco smoking Treasulfan X-radiation, gamma-radiation</p>	<p>Bischloroethyl nitrosourea (BCNU) Chloramphenicol Ethylene oxide Etoposide Hepatitis B virus Magnetic fields, extremely low frequency (childhood leukemia) Mitoxantrone Nitrogen mustard Painting (childhood leukemia from maternal exposure) Petroleum refining (occupational exposures) Polychlorophenols or their sodium salts (combined exposures) Radioiodines, including Iodine- 131 Radon-222 and its decay products Styrene Teniposide Trichloroethylene 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzopara-dioxin Tobacco smoking (childhood leukemia in smokers' children) Malaria (caused by infection with <i>Plasmodium falciparum</i> in holoendemic areas)</p>

<b>Multiple or unspecified sites</b>		
<b>Multiple sites (unspecified)</b>	Cyclosporine Fission products, including Strontium-90 X-radiation, gamma-radiation (exposure in utero)	Chlorophenoxy herbicides Plutonium
<b>All cancer sites (combined)</b>	2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo- <i>para</i> - dioxin	

## تشخيص السرطان

بعض أنواع السرطانات يمكن اكتشافها بالصدفة بالفحص الفيزيائي الروتيني. يبدأ تشخيص السرطان بالفحص الفيزيائي والقصة المرضية الكاملة، ثم التحاليل المخبرية للدم والبول والبراز. وعندما يشتبه بوجود الورم، يمكن إجراء تصوير بالأشعة السينية، تصوير طبقي محوري "CT"، رنين نووي مغناطيسي "MRI"، والأمواج فوق الصوتية "Ultrasound" لتحديد موضع الورم وحجمه. لتأكيد التشخيص يجري أخذ خزعة من الورم لتحليلها نسيجياً وتحديد نوعها.

## الواصمات السرطانية Cancer Markers

إنّ الأورام السرطانية سواء كانت غدية، أم غير غدية فهي قد تُفرز الهرمونات أو الجزيئات التنظيمية الأخرى. الواصمات السرطانية: هي أي مادة يُعدُّ وجودها ذوعلاقة بوجود أو باستمرار وجود الورم، وهي ليست مُفرزات خاصة بالخلايا السرطانية، ولكن يمكننا القول ببساطة أن الخلايا السرطانية قادرة على إفراز الواصمات السرطانية بكميات هائلة، تفوق الكميات التي تفرزها الخلايا الطبيعية من هذه المواد. إذا فالواصمات السرطانية هي معالم مخبرية، كيميائية حيوية سريرية، حيث تُعاير الواصمات، التي يتم إفرازها من الخلايا السرطانية في الدم.

## استخدام الواصمات السرطانية

- 1- مراقبة نجاعة العلاج Monitoring treatment.
- 2- معايرة الواصمات لتقييم متابعة المرض Assessing follow up.
- 3- التشخيص Diagnosis.
- 4- الإنذار Prognosis.
- 5- تحري وجود المرض Screening for the presence of disease.

1. **مراقبة نجاعة العلاج:** إن انخفاض تركيز الواصمات السرطانية هو دليل على نجاعة العلاج واستجابة المريض له، وإذا كان انخفاض تركيز الواصم بطيناً أكثر ممّا هو متوقع، يُعدّ هذا الأمر بمثابة دلالة على أنّ الورم لم يتم التخلص منه بشكل كامل بعد.
2. **معايرة الواصمات لتقييم متابعة المرض:** حتى بعد تلقّي المريض للعلاج الناجع، من الأفضل الاستمرار في مراقبة الواصم لفترة معينة بعد ثبات تركيزه في الدم، إذ إن زيادة تركيز الواصم في الدم هو إشارة إلى احتمال عودة الورم، مما يحتم ضرورة دخول خطّ ثاني للعلاج فوراً.
3. **التشخيص:** في الواقع نادراً ما تستخدم الواصمات لوحدها في عملية التشخيص، وإنما يجري التحري عنها في الدم لتأكيد التشخيص، بعد ملاحظة دلائل سريرية معينة، أو بعد إجراء الأشعة أو الاختزاع (استئصال نسيج حي ودراسته مجهرياً)، ولكن يمكن أن تساعد الواصمات في معرفة مدى اختطار إصابة المرء بالسرطان. وفي تشخيص أصل السرطان لدى المرضى، عندما يكون المرض متقدّمًا ومنتشرًا.
4. **الإنذار:** عندما يتلازم تركيز الواصم مع وجود كتلة سرطانية أو عدم وجودها (مثال، يتلازم الـ HCG مع سرطان المشيمة، ويتلازم الـ HCG والـ AFP مع سرطان الخصية). وتساعد بعض الواصمات السرطانية الحديثة في تقدير الشدّة التي يمكن أن يصبح عليها المرض وفي ما إذا كان سيستجيب لأدوية معينة.
5. **التحري:** لا ينبغي أن تستخدم الواصمات السرطانية للتحري في الممارسة السريرية. ولكنها في الواقع قد تُستخدَم في حال حدوث تزايد متسارع في تراكيز الكالسيونين، لدى شخص لديه قصة عائلية لإصابة أحد أقاربه بسرطان الغدة

الدرقية، إذ ينصح هذا الشخص عندئذٍ بإجراء استئصال للدرق. ويوضِّح الجدول 3 ارتفاع تركيز بعض الواسمات السرطانية وإمكانية الاستفادة منها. ويوضح الجدول 4 صفات الواسم المثالي.

الجدول 3: بعض الواسمات السرطانية والاستفادة الممكنة من استخدامها.

الواسم	السرطان	متابعة تقييم المرض	المراقبة	الإثارة	التشخيص	لتحرّي
AFP	سرطان الكبد	√	√	X	√	√
HCG	سرطان المشيمة	√	√	√	√	√
Acid Phosphatase	سرطان البروستات	√	√	X	√	X
CEA	سرطان المستقيم و الشرج	√	√	X	X	X
Calcitonin	سرطان الغدة الدرقية	√	√	X	√	√
Hormones	سرطان الغدد الصم	√	√	X	√	X

√ : أي أنّ الواسم يستخدم لهذا الغرض.

X: أي أنّ الواسم لا يستخدم لهذا الغرض.

الجدول 4: صفات الواسم المثالي.

Characteristics	Remarks
Highly specific	Detectable only in one tumor type
Highly sensitive	Non-detectable in physiological or benign disease states
Long lead-time	Sufficient time for alteration of natural course of disease
Levels correlate with tumor Burden	Prognostic and predictive utility of the tumor marker
Short half-life	Frequent serial monitoring of the marker levels after 5-6 half lives
Simple and cheap test	Applicability as screening test
Easily obtainable specimens	Acceptability by target population

وتصنف الواسمات السرطانية في عدة مجموعات:

#### 1- الهرمونات

من المظاهر المميزة لبعض السرطانات إفرازها للهرمونات، حتّى لو لم ينتج الورم اعتباراً من غدة صماء. تعد السرطانات صغيرة الخلايا Small Cell Carcinoma الأكثر مقاومة بين سرطانات الرئة، وهي الأكثر احتمالاً لأن تترافق مع إنتاج هرموني منتبذ Ectopic Hormone Production (مثال، ينتج عن سرطان الرئة صغير الخلايا إفراز للـ ACTH، الذي يسبّب متلازمة كوشينغ Cushing's Syndrome). كما يمكن أن يطور بعض مرضى الخباثات متلازمة الزّرام اللامتاسب Syndrome Of Inappropriate Antidiuresis (SIAD)، حيث يحصل احتجاز للماء، ويعاني المرضى من انخفاض صوديوم الدم، ويعد الشذوذ الكيميائي الحيوي المشاهد لدى مرضى السرطان استجابة لتثبيته غير تناضحي، وهو غالباً ما ينجم عن إفراز الـ AVP النخامي. وغالباً ما يجري ربط الـ SIAD، بشكل خاطئ، بإفراز الـ AVP الهاجر، والذي يكون نادراً جداً.

يمكن أن تسبب بعض السرطانات فرط كالسيوم الدم؛ غالباً كنتيجة لإفراز البروتين المرتبط بهرمون جارات الدرق Parathyroid Hormone Related Protein (PTHrP)، والذي يدعى هكذا نتيجة ارتباط بنيته ووظيفته بهرمون PTH.

### **Human chorionic gonadotropin "HCG" (also known as Beta-HCG)**

هو هرمون ينتج من قبل النسيج الأرومي الاغذائي Trophoblastic Tissue، يملك تحت وحدتين: ألفا وبيتا يمكن قياسهما في الدم أو في المصل.

القيم المرجعية السوية: <2 ng/ml.

ترتفع مستوياته الدورانية في الحمل، الرحمي الغدارية Hydatidiform Mole، السرطانة المشيمائية Choriocarcinoma، وأورام الخلايا المنقسمة Germ cells tumors، بعض أنماط سرطانات الخصية، كما تنتج النخامية الأمامية كميات صغيرة منه، وتعد مسؤولة عن المستويات المنخفضة المشاهدة أحياناً لدى المرأة بعد سن اليأس.

تحت الوحدة "ألفا" هي واصل لانوعي لأورام النخامي وأورام البنكرياس.

أما تحت الوحدة "بيتا" فلا وجود لها لدى الذكور الأصحاء، وإن وجودها في المصل يدل دوماً على الخباثة، إذ يتم إفرازها من قبل بعض أورام الخلايا المنقسمة اللانوية non-seminomatous والأورام المختلطة وهو يُستخدم بالمشاركة مع الـ AFP للكشف عن النمط الخلوي النوعي لسرطان الخصية.

بعد استئصال الخصية "orchietomy"، يجب عدم تحري الـ hCG لمدة 5-8 أيام. فإذا حافظ بعدها على ارتفاع مستوياته، فهذا مؤشر على بقاء الورم.

**Thyroglobuline**: وهو بروتين ينتج من قبل الغدة الدرقية بالحالة السوية، واصل يستفاد منه في مراقبة المرض والاستجابة

للعلاج، إذ تشارك معايرة هذا الواصل مع معايرة الـ TSH للتحقق من احتمال عودة الورم مرة أخرى و لكن لا أهمية له في التشخيص، لأن جميع اضطرابات الغدة الدرقية تُسبب تزايداً في مستويات Thyroglobuline.

ويوجد لدى الأشخاص الأسوياء مستويات منخفضة من الأضداد المضادة للثيروغلوبولين "antithyroglobulin antibodies" قد تتداخل مع اختبار الـ Tg.

**الكالسيونين**: تُنتج الخلايا C في الغدة الدرقية، ويزداد بشكل كبير في سرطان لبّ الدرق، في حين يبقى كالسيوم البلازما طبيعياً. يستخدم الكالسيونين لمراقبة سرطان لبّ الغدة الدرقية Medullary Carcinoma Of The Thyroid، وهو أحد الواصفات السرطانية النادرة التي يمكن أن تستخدم في الكشف المبكر عن سرطان لبّ الغدة الدرقية، إذ إنّ سرطان لبّ الغدة الدرقية "MTC" Medullary thyroid carcinoma غالباً ما يكون موروثاً، لذا يمكن استخدام قياس مستويات الكالسيونين في الكشف عن السرطان في مراحله المبكرة لدى أفراد العائلة ذوي الاختطار.

وتجدر الإشارة هنا إلى أن هذا الواصل يزداد في أمراض أخرى مثل الفشل الكلوي المزمن والداء الدرقي هاشيموتو Hashimoto Thyroiditis.

## **2- الإنزيمات**

**الفسفاتاز القلوية "alkaline phosphatase" (3.1.3.1):** هي غلوكوبروتينات غشائية تنتج من قبل العديد من النسيج في الجسم:

- 55% في الكبد، من قبل الخلايا الكبدية القريبة من القنوات الصفراوية.
- 45% في العظام، من قبل بانيات العظم.
- 5% في قبل الأمعاء.
- كما ينتج من قبل خلايا الكلية والمشيمة.

القيم المرجعية:

<b>الفسفاتاز القلوية "ALP"</b>	
<b>25-100 U/L</b>	<b>البالغون:</b>
<b>أقل من 350 U/L</b>	<b>الأطفال:</b>

ترتفع مستويات الـ ALP مباشرة بعد تناول وجبة دسمة، حيث تحرر الأمعاء الدقيقة الإنزيم في مجرى الدم. كما ترتفع مستوياته في الطفولة والمراهقة بسبب فترات نمو العظم السريع.



ترتفع مستويات الفسفاتاز القلوية أيضاً في الحمل، حيث تفرز المشيمة الإيزوانزيم الخاص بها "Placenta-like alkaline phosphatase (PLAP)"، ما يسبب ارتفاع التركيز الكلي للفسفاتاز القلوية في الدم. الإيزوانزيم العظمي. يعد واصماً مبكراً لتقلّب العظام "Bone Turnover" ويكون مفيداً في تحري الحالات التي يحدث فيها تضخم في تقلّب العظام كداء باجيت "Paget Disease".

عندما ينتقل سرطان البروستات أو أي سرطان آخر إلى العظام، سيتخرب النسيج العظمي في المنطقة السرطانية ويحرر مستويات مرتفعة من الفسفاتاز القلوية ضمن مجرى الدم. كما شوهدت الفسفاتاز القلوية العظمية في أورام بانينات العظم الأولية والثانوية.

ولكن لا بد من الانتباه إلى أن ارتفاع مستويات الفسفاتاز القلوية قد لا يشير بالضرورة إلى نقائل عظمية، ولكن يعد ارتفاعها لدى رجل مشحّص بسرطان البروستات علامة مقلقة.

شوهدت مستويات مرتفعة من الـ "total ALP (T-ALP)" والـ "bone ALP (B-ALP)" لدى مرضى سرطان البروستات خاصة في حالة وجود نقائل إلى العظام.

الإيزوانزيم المشيمي "PLAP": جرى الكشف عنه للمرة الأولى لدى مرضى سرطان الرئة.

تكون مستوياته المصلية أعلى بـ 10 أضعاف لدى المدخنين لذا يكون قليل الأهمية في تحري السرطان لدى هؤلاء المرضى. لوحظ وجود الـ PLAP في معظم أنواع المنيوم (الورم المنوي الخصوي) "seminomas" (60-70%)، السرطانات الجنينية "embryonal carcinomas" والسرطانات المشيمائية "Choriocarcinoma" ولكن نادراً ما يُلاحظ في المسخوم (الورم المسخي) "teratomas".

الإيزوانزيم الكبدي: يرتفع في أمراض الكبد قبل ظهور الشذوذ في القيم الكبدية الأخرى. حيث يرتفع في التهاب الكبد الحاد، تشمع الكبد، سرطانة رأس البنكرياس، وفي أورام الكبد الأولية والثانوية المترافقة مع انسداد صفراوي متوضع داخل الكبد، والسرطان المنتقل إلى الكبد.

يعد الإيزوانزيم الكبدي مفيداً في تشخيص السرطانات المنتقلة إلى الكبد، حيث يرتفع بوقت مبكر ويدعى "fast liver isoenzyme".

في علم السرطان، جرى وصف أنماط جديدة من إيزوانزيمات الـ ALP (مثال، Regan، Nagao، Kasahara)؛ والتي يمكن تمييزها عن بعضها من خلال حركيتها بالرحلان الكهربائي، أو من خلال فعاليتها تجاه المثبطات المختلفة. ويمكن أن تنتج هذه الإيزوانزيمات غير النموجية نتيجة الخلل في الجدار الغليكوبروتيني للخلايا السرطانية.

الإيزوانزيم Regan: وجد في مصل مرضى التنتشوات الجديدة "Neoplasms"، فلقد عُزل لدى مرضى سرطان الرئة، الثدي، المبيض، والقولون. وبسبب تشابهه مع الـ PLAP يدعى أحياناً بالإيزوانزيم المشيمي السرطاني "carcinoplacental isoenzyme".

يشبه الإيزوانزيم Regan الـ PLAP فهو ثابت تجاه الحرارة، يتثبط بالـ L-phenylalanine، ويفتكك بالـ neuraminidase، و يترسب بالإضداد المضادة للمشيمة anti-placental antibodies.

ويعد Regan غير حصري لمرضى السرطان، وإنما تُشاهد مستويات منخفضة منه في التهاب القولون القرصي وهو حالة تزيد اختطار الإصابة المستقبلية بسرطان القولون.

الإيزوانزيم Nagao: اكتشف وجود إيزوانزيم آخر مشابه لـ Regan دعي Nagao جرى عزله من السرطانات المنتقلة إلى سطح غشاء الجنب "pleural surfaces"، ومن السرطانات الغدية "adenocarcinoma" للبنكرياس أو القنوات الصفراوية.

يهاجر Nagao إلى نفس موقع Regan على هلامة أسيتات السللوز، ويملك كل خواص الإيزوانزيم Regan كما يمكن أن ينتشط بالـ L-leucine وهو أكثر حساسية تجاه الـ EDTA.

الإيزوانزيم PA: هو عصابة غير طبيعية توجد في مصل مرضى سرطان البنكرياس.

وبشكل عام، يمكن أن يشير ارتفاع الـ ALP مع ظهور إيزوانزيم Regan، إلى وجود ورم. أمّا عند المرضى المشخصين مسبقاً بالسرطان، فإن ارتفاع مستويات الـ ALP، يمكن أن يدل على وجود نقائل.

المصل هو العينة المفضلة لمعايرة الـ ALP وتؤخذ على الهيبارين لأن الأوكزالات و السيترات و الـ EDTA تثبط فعالية الفسفاتاز القلوية، ويجب أن يكون المريض صائماً.

**LDH:** القيم المرجعية: 105-333 U/L.

واصم سرطاني في سرطان الخصية، وأورام الخلايا المنقسمة الأخرى، كما يرتفع في نقائل الميلانوم. لا يوازي الـ AFP والـ hCG في التشخيص لأنه يرتفع في حالات أخرى، مثل الفشل القلبي، قصور الدرق، فقر الدم، وأمراض الكبد والكلى.

- يرتفع الـ LD1 في أورام الخلايا المنقسمة.

- يرتفع الـ LD2 في اللمفوما ولاسيما اللمفوما اللاهودجكن "Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)" وفي اللوكيميا اللمفاوية المزمنة "Chronic Lymphoid Leukemia "CLL". وغالباً ما تشير مستويات الـ LD3 المرتفعة إلى مدة بقاء قليلة.
- يرتفع الـ LD4 في الأورام الصلبة المختلفة.
- يرتفع الـ LD5 في حالات انتشار السرطان في الجسم (الداء السرطاني) carcinomatosis.

**Neuron-specific enolase (NSE):** الـ NSE، مثل الكروموجرانين (CgA)، هو واصم للأورام العصبية الصميمة كسرطان الرئة صغير الخلايا Small cell lung cancer، الورم الأرومي العصبي Neuroblastoma، والأورام السرطانية Carcinoid tumors.

**Prostatic acid phosphatase (PAP):** في سرطان البروستات، نادراً ما يستخدم الآن لأن الـ PSA أكثر حساسية.

**The kallekrein family:** الـ Kallekreins هي زُميرة "subgroup" من عائلة أنزيم السيرين بروتياز والذي يلعب دوراً مهماً في تطور السرطانات البشرية وفي تشكل النقائل.

(مثال، يجري التعبير عن الـ 4 kallekrein في معظم سرطانات المبيض الصميمة، ولكن بشكل نادر في الظهارة الرحمية السطحية السوية، ويرتبط التعبير عنه مع مرحلة سريرية ودرجة ورمية عالية في سرطان المبيض.

**Nagalase (alpha-N-acetylgalactosaminidase):** الـ Nagalase هو أنزيم ومكون داخلي لبروتين الغلاف للعديد من الفيروسات، لذلك فهو يُفرز أيضاً من قبل الخلايا المخموجة بالفيروسات، كما وجدت مستويات مرتفعة من الـ Nagalase في مصول مرضى المناعة الذاتية كالدنبة الحمامية الجهازية "Systemic Lupus Erythematosus" SLE.

يقوم الـ Nagalase بنزع ثملات الغليكوزيل من البروتين الرابط للفيتمين (D3) "vitamin D3-binding protein (DBP)" الذي يعرف عند الإنسان بالبروتين "Gc"، البروتين "Gc" هو طليعة للعامل المفعّل للبلاعم الكبيرة "macrophage-activating factor (MAF)"، وبالتالي فإن أي خلل في فعالية الطليعة ستقود إلى تثبيط مناعي.

جرى تحري فعالية متزايدة للـ Nagalase في دم مرضى سرطان البروستات، الثدي، القولون، الرئة، المريء، المعدة، البنكرياس، الكلية، المثانة واللوكيميا.

وظهران قدرة الورم على إفراز الـ Nagalase تعتمد على حجم الورم، درجة الخباثة أو القدرة على الغزو. يمكن أن تتأثر قيم الـ Nagalase بالعديد من الأدوية المستخدمة خلال 5 أيام قبل بذل الدم.

### 3- المستضدات السرطانية

**المستضد المشيمي السرطاني (CEA) Carcinoembryonic antigen:** ويستخدم كواصم سرطاني في سرطانات الجهاز المعدي المعوي ولاسيما سرطان القولون والمستقيم، على اعتبار أنه الأكثر احتمالاً لأن يسبب ارتفاعاً في مستويات الـ CEA.

يصنف ضمن الأضداد السرطانية، وهو عبارة عن غلوبولين مناعي من نمط الغلوكوبروتين المشابه لـ IgG "IgG like glycoprotein"، مرتفع الوزن الجزيئي (180 كيلو دالتون)، وإن التراكيز المصلية للـ CEA تُستخدم بشكل واسع في الإنذار والمراقبة أثناء العلاج الكيميائي وبعد العمل الجراحي، إذ يفترض أن يعود تركيز الـ CEA إلى القيمة السوية بعد القيام بعمل جراحي ناجح.

**القيم المرجعية السوية:** لدى غير المدخنين: <2.5 ng/ml، لدى المدخنين: <5 ng/ml.

يجري قياس مستويات الـ CEA غالباً على مصل الدم، ولكن يمكن قياسه أيضاً في سوائل البدن أو في الخزعات النسيجية. وبالرغم من كونه غير مشخص وغير نوعي لسرطان القولون والمستقيم، إلا أنه من النادر أن يكون الورم حميداً عندما تتجاوز مستويات الـ CEA: 10 ng/ml. وغالباً ما تشير المستويات أعلى من 100 ng/ml إلى وجود نقائل بعيدة. يجب أن يُجرى هذا الفحص كل شهرين إلى ثلاثة أشهر لمدة ثلاث سنوات على الأقل بعد التشخيص الأولي، وإن المرضى الذين جرت مراقبة تركيز الـ CEA لديهم بشكل متكرر، تحسن معدّل البقاء لديهم بمعدّل خمس سنوات. يمكن أن يرتفع الـ CEA أيضاً في سرطان الرئة، الثدي، الغدة الدرقية، البنكرياس، المعدة، المثانة والمبيض.. ومن الجدير بالذكر أن ارتفاع تركيز الـ CEA ليس من الضرورة أن يكون مؤشر على وجود خباثة، فقد يكون هذا الارتفاع ناتجاً عن أسباب حميدة، كالتهاب الكبد، تشمّع الكبد، أمراض الأمعاء الالتهابية، التهاب البنكرياس، التهاب القصبات والتدخين.

**البروتين الجنيني ألفا "AFP" alpha2-fetoprotein:** هو بروتين ينتج بالحالة السوية من قبل الخلايا الكبدية غير الناضجة عند الأجنة، حيث يوجد بتركيز عالية في البلازما الجنينية (800000-2500000 kU/L) ويمكن أن يظهر في السائل الأمنيوسي وبلازما الأم. يستخدم للكشف المبكر عن سرطان الكبد، وذلك إذا ما جرى قياسه كل 6-12 شهراً بشكل منتظم. تظهر المستويات العالية لا AFP ( $>500$  ng/ml) في الدم فقط في حالات سرطانة الخلايا الكبدية ( $>1000$ )، النقائل الكبدية (من أي منشأ منشأ من الجسم) وأورام الخلايا المنقسمة للخصيتين والمبيضين. يُعابَر هذا الواصم لمراقبة المرضى الذين لديهم اختطار عالي لتطور سرطان الخلايا الكبدية، كما في حالة التشمع الكبدي، التهاب الكبد الفيروسي من النمط B، التهاب الكبد الفيروسي من النمط C وفرط حديد الدم "Hemochromatossity". يمكن أن ترتفع تراكيز الواصم المصلية في بعض الأمراض الكبدية لكن نادراً ما يكون المرض حميداً عندما تتجاوز قيمة البروتين ( $500$  ng/ml).  
القيم السوية المرجعية للبالغين وغير الحوامل: (0-15 ng/ml).

**المستضد الببتيدي النسيجي (TPA) Tissue polypeptide antigen:** هو بولي ببتيد وحيد السلسلة يترافق إنتاجه مع التقلب السريع للخلية، وسجلت مستويات مصلية مرتفعة من ال TPA لدى مرضى اسرطانات الرئة والمثانة.  
**المستضد المصلي المترافق مع السرطان (CASA) Cancer-associated serum antigen:** ترتفع مستوياته المصلية في المراحل المتأخرة من الحمل، لدى المسنين، المدخنين ومرضى السرطان. يجري التعبير عنه في كل الأنماط النسيجية لسرطان المبيض، وتبلغ حساسيته 46%-73%. أظهرت بعض الدراسات أن ال CASA أكثر قدرة على تحري الورم صغير الحجم من ال CA 125.  
**Prostate Specific Antigen (PSA):** بروتين سكري يستخدم كواصم ورمي للتشخيص ومراقبة نجاعة العلاج ومدى استجابة مرضى سرطان البروستات للعلاج.  
القيم السوية المثلى: 0-2.6 ng/ml.

15% من الرجال الذين شُخِّص لهم سرطان البروستات، كانت لديهم تراكيز ال PSA بين 3-4 مكغ/ل، وإن تشكل النقائل العظمية هو أمر محتمل عندما يكون تركيز ال PSA أقل من 4 مكغ/ل.  
50% من الرجال المصابين بسرطان البروستات كانت تراكيز ال PSA لديهم 4 مكغ/ل، انتشر المرض لديهم خارج البروستات. وإن الرجال الأصحاء يمتلكون في مصلهم تركيز سوي من ال PSA، لكن هذا التركيز يرتفع مع التقدم بالعمر وفي حال فرط تنسج البروستات الحميد و إبتانات الجهاز البولي السفلي و إصابة البروستات بأذى وبعد الفحص المستقيمي الرقمي Digital Rectal Examination.  
يرتبط ال PSA البلازمي مع ال  $\alpha_1$ Antichymotrypsine، ولكن هنالك جزء صغير منه يبقى غير مرتبط. النسبة: معقد (PSA +  $\alpha_1$ Antichymotrypsine) / PSA حرهي الفاصل الذي يقرر أن الورم خبيث أو حميد، إذ إن مرضى سرطان البروستات ترتفع لديهم هذه النسبة أكثر من الأشخاص الذين لديهم ورم حميد.

**المستضد الغشائي النوعي للبروستات (PSMA) Prostate-specific membrane antigen:** هو مادة توجد في كل خلايا البروستات، تزداد مستوياته في الدم مع التقدم بالعمر وفي حالات سرطان البروستات. هو واصل حساس جداً، ولكن لم يثبت أنه أفضل من ال PSA. استعماله الحالي يقتصر على البحث عن انتشار سرطان البروستات في الجسم.

**مستضد ورم المثانة "Bladder tumor antigen" BTA:** يتواجد هذا الواصم في بول العديد من مرضى سرطان المثانة (لا يزال قيد الدراسة).

#### 4- الأضداد السرطانية وحيدة النسيلة

**CA 125:** هو الواصم الوحيد الذي جرت الموافقة عليه للاستعمال السريري في سرطان المبيض. أما باقي الواصمات فبقيت قيد الدراسة والتجربة، وتعد واعدة كواصمات مستقبلية.  
من الأضداد السرطانية، وهو بروتين سكري ذو وزن جزيئي مرتفع، يتواجد بشكل طبيعي في قناة فالوبيان، غشاء عنق الرحم، بطانة الرحم، المبيض الطبيعي، غشاء الجنب وغشاء التامور.

يتزايد تركيز هذا الواصم المصلي بشكل متسارع عندما يكون هنالك ورم مترافق مع توسع وعائي، تخرب نسيجي والتهاب.

يرتفع تركيز هذا الواصم لدى 90% من النساء اللواتي يعانين من سرطان مبيض متقدم، ولدى 40% من المرضى الذين يعانون من ورم داخلي.

لا يوجد دور واضح لـ CA125 في التحري أو التشخيص أو الإنذار، ولكن يمكننا القول أن التبدلات المصلية لـ CA125 تُعدّ بمثابة واصم نسبي، يدل على مدى الاستجابة للعلاج ويعطي فكرة عن استمرار وجود الورم في الجسم. رغم استخدامه كواصم سرطاني لسرطان المبيض، وخاصة السرطانة الغدية الكيسية المصلية "serous cystadenocarcinoma"، يرتفع الـ CA 125 في العديد من خباثات الجهاز المعدي المعوي، الرئة والثدي. يرتفع تركيز هذا الواصم أثناء الدورة الشهرية والحمل وفي الحالات المرضية الحميدة، كالتهاب بطانة الرحم وتشمع الكبد وخاصة في حالة الحَمَل (الاستسقاء) أي تجمع السوائل في البطن. القيم السوية المرجعية: <35 U/ml.

يتوافق الورم الغدي الكيسي المخاطيني المبيضي "ovarian mucinous cystadenoma" مع ارتفاع الـ CEA والـ CA 19-9 أكثر من ارتفاع الـ CA 125.

**CA 15-3:** يستخدم الواصم CA15-3 للإنذار ومراقبة نجاعة العلاج واحتمال عودة الورم (لكنه غير مفيد في التشخيص) وهو مستقبل خلوي من عائلة مستقبلات عوامل النمو، يُعبر عنه بكميات قليلة على الأغشية الهيولية للخلايا السوية، ويبدو أن هذا البروتين له علاقة بنمو وانتشار خلايا سرطان الثدي. وجود هذا الواصم مؤشر إنذاري قوي، حيث أن 25% من المرضى المصابين بسرطان الثدي، كان لديهم تراكيز مرتفعة منه. تبلغ حساسيته 0-36% في المراحل المبكرة للسرطان، وتصبح 100% في المراحل المتقدمة. يمكن أن يرتفع هذا الواصم أيضاً في سرطانات أخرى وفي بعض الحالات اللاسرطانية الحميدة وفي التهاب الكبد. **CA 27.29:** ويستخدم لمراقبة مرضى سرطان الثدي.

يقيس هذا الاختبار الواصم ذاته "CA 15-3" ولكن بطريقة مختلفة. ويمكن أن يرتفع في السرطانات وفي بعض الحالات اللاسرطانية.

**CA 19-9:** هو واصم سرطاني مهم في إدارة الخباثات المعدية المعوية والكبدية الصفراوية، يتزايد إنتاجه في السرطانات الغدية ويفرز في الدم.

الاستخدام السريري الأساسي له هو مراقبة سرطان البنكرياس، حيث يرتفع عند (70-80%) من مرضى سرطان البنكرياس، عند (60%) من مرضى الخباثات الكبدية الصفراوية، وعند (50-60%) من مرضى الخباثات المعدية. عندما تتجاوز مستوياته 1000 U/mL فهذا يشير إلى وجود النقائل.

يمكن أن يرتفع أيضاً في التهاب البنكرياس الحاد، التهاب الأوعية الصفراوية cholangiitis، التشمع وحالات أخرى، لذا فهو غير مفيد في تحري وجود السرطان، ولكنه ذو قيمة في مراقبة احتمال نكس سرطان موجود مسبقاً. **الغلوبولينات المناعية "Immunoglobulin":** هي ليست واصمات ورمية حقيقية ولكنها أضداد تنتج من قبل الجهاز المناعي.

عادةً ما يلاحظ عند مرضى النقيوم (الورم النقوي) Myeloma أو مرضى وجود الغلوبولين الكبري في الدم Macroglobulinaemia مستويات مرتفعة جداً من غلوبولين مناعي نوعي واحد (وحيد النسيلة)؛ حيث يمكن لهذه السرطانات أن تتسبب بظهور شدة من الغلوبولينات المناعية في البول.

يمكن تحري وجودها في الدم باختبار الرحلان الكهربائي لبروتينات المصل "Serum protein electrophoresis" (SPEP) حيث يظهر الورم النقوي المتعدد أو وجود الغلوبولين الكبري في الدم شوكة وحيدة النسيلة باختبار الـ SPEP تدعى غالباً الشوكة M.

**B2M "Beta-2 microglobulin":** يرتفع في الورم النقوي المتعدد "Multiple Myeloma"، اللوكيميا اللمفاوية المزمنة "Chronic Lymphoid Leukemia CLL"، وبعض أنواع اللوموما، كما يرتفع في القصور الكلوي المزمن ولدى مرضى التحال (حتى بغياب السرطان).

وإن المرضى ذوي مستويات الـ B2M المرتفعة عادةً ما يكون لديهم إنذار سيئ.

**CA 72-4:** واصم في سرطان المبيض، البنكرياس والمعدة.

## 5- الجينات ومنتجاتها

**الكروموغرانين A (CgA) Chromogranin A**: هو بروتين يفرز من الخلايا العصبية الصمّية الموجودة في الجهاز العصبي الصمّي.

ال CgA هو الواصم السرطاني الأكثر حساسية للأورام السرطانية "carcinoid tumors": حيث ترتفع مستوياته لدى 1/3 المرضى ذوي المرض المتوضع ولدى 2/3 المرضى ذوي النقائل.

يجب الانتباه إلى أنّ تناول مثبطات مضخة البروتون يمكن أن يرفع مستويات ال CgA لدى الأصحاء. الببتيدات المنحلة المرتبطة بالميزوتيلين **Soluble mesothelin-related peptides (SMRP)**: يستخدم هذا الاختبار بالتوازي مع التصوير لمراقبة نمط نادر من سرطان الرئة يدعى ورم الظهارة المتوسطة "mesothelioma" ونكسه بعد العلاج.

**S-100**: هو بروتين يوجد في معظم خلايا الميلانوم "melanoma".

**TA-90**: هو بروتين يوجد على سطح خلايا الميلانوم "melanoma".

**NMP22**: هو بروتين يوجد في نوى الخلايا، ترتفع مستوياته في بول مرضى سرطان المثانة (لا يستعمل هذا الواصم على نطاق واسع).

**Prostasin**: ينتج من قبل جين مفرطة التعبير "overexpressed gene" تدعى "Prostasin".

جرى عزله في البداية من السائل المنوي البشري، ووجدت أعلى المستويات له في غدة البروستات. ومن الجدير بالذكر أنّ المستويات المصلية الوسطية من ال Prostasin كانت  $13.7 \mu\text{g/ml}$  لدى مرضى سرطان المبيض و  $7.5 \mu\text{g/ml}$  لدى الشواهد.

**Her-2/neu**: لوحظت زيادة في التعبير عن هذه الجين لدى مرضى سرطانة المبيض.

**Prostate cancer antigen 3 gene (PCA 3)**: ال PCA 3 هو اختبار جديد يعتمد على الجينات، يُجرى على عينة بول. ال PCA3 عالي النوعية لسرطان البروستات. نتحرى في عينة البول ال mRNA لـ PCA3، وهو mRNA غير مرّمز (ليس له منتج بروتيني).

**Anaplastic lymphoma kinase (ALK)**: تسبب بعض سرطانات الرئة تبدلات في جين ال ALK تحث الخلية السرطانية على إنتاج بروتين ALK مما يقود الخلية إلى نمو غير مضبوط.

**BRC-ABL**: تحوي خلايا اللوكيميا النقوية المزمنة "Chronic myeloid leukemia (CML)" جين شاذة تدعى **BRC-ABL** والتي يلعب التغير بكمياتها في الدم ونقي العظام دوراً في تأكيد التشخيص وتقييم العلاج.

**BRAF**: يمكن أن تشاهد الطفرات في جين ال BRAF في الميلانوم، سرطان الغدة الدرقية، وسرطان القولون والمستقيم. هذه الطفرة تدفع الجين إلى إنتاج بروتين BRAF معدّل يحث بدوره خلايا الميلانوم على النمو والانقسام.

## 6- واصمات أخرى

**Inhibin**: هو غلوكوبروتين، من عائلة عوامل النمو: Transforming Growth Factor Beta (TGFbeta). يتكون من تحت وحدتين: ال Inhibin A و Inhibin B.

تستخدم ال Total Inhibin ELISA بالمشاركة مع ال CA125، لكشف معظم أنماط سرطان المبيض بحساسية ونوعية تصل إلى 95%.

**Osteopontin**: واصم حيوي تشخيصي قوي في سرطان المبيض. هو أقل حساسية من ال CA 125 في تقييم الاستجابة للعلاج. لكنه يرتفع قبل ارتفاع ال CA.

**Lysophosphatidic acid (LPA)**: جرى اكتشافه لأول مرة في بريتوان مرضى سرطان المبيض، وقد تبين أن تراكيز ال CA125 متماثلة لمستويات ال TPA.

**Tumor-associated trypsin inhibitor (TATI)**: تُلاحظ مستويات ال TATI المصلية والبولية المرتفعة عادةً لدى المرضى عقب العمليات الجراحية، الأمراض الالتهابية الحادة، وفي أنماط مختلفة من السرطان، كسرطان المعثكلة وسرطانات المبيض، وخاصةً الأنماط المخاطينية، وغالباً ما ترتبط مع المراحل المتقدمة من المرض. لكنه غير مفيد في تقييم متابعة المرض كونه أقل حساسية من ال CA 125.

الواصمات الحالة للفيبرين "PAI-1 و PAI-2": وتملك قيمة تشخيصية وإنذارية في سرطان المبيض.

**IL-6:** وجدت مستويات مرتفعة من الـ IL-6 في مصل و بريتوان مرضى سرطان المبيض.

**مستقبلات الاستروجين والبروجسترون "Estrogen/Progesterone receptors":** يجري كشف وجودها في عينات أورام الثدي (العينات النسجية) - وليس في عينات الدم- لدى مرضى سرطان الثدي. هما عاملا إنذار مفضلان في سرطان الثدي، سرطانة البطانة الرحمية "endometrial carcinoma"، والورم السحائي "meningioma". حيث أن إيجابية النتائج تشير إلى الاستجابة للعلاج الهرموني. احتمال إيجابية اختبار الـ ER في حالة سرطان الثدي (72%)؛ أما احتمال إيجابية اختبار الـ PR في حالة سرطان الثدي (68%).

**مستقبل عامل النمو الظهاري البشري "EGFR (Human Epidermal Growth Factor receptor) HER2 (2):** هنالك أربع فئات من مستقبلات الـ HER: ولكن فقط HER2 يتمتع بأهمية في سرطان الثدي، وتستخدم عينات من النسيج الورمي وليس عينات الدم.

هنالك طرق مختلفة لقياس مستويات الـ HER2:

- i. الكيمياء النسيجية المناعية "Immunohistochemistry (IHC)".
- ii. التهجين بالتألق في الموضع "Fluorescence In Situ Hybridization (FISH)".
- iii. التهجين المولد للون في الموضع "Chromogenic In Situ Hybridization (CISH)".

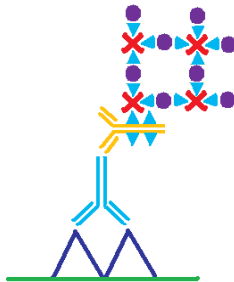
وتلعب المعلومات المأخوذة من هذه الاختبارات دوراً هاماً في الخطة العلاجية، لأن المرضى إيجابيين الـ HER2 غالباً ما يستجيبون لدواء الـ Herceptin (trastuzumab) أو Tykerb (lapatinib)، واللذان يعملان عبر حجب هذه المستقبلات ومنع إشارات النمو من عبور الخلية السرطانية.

#### كشف الواصمات الورمية

توجد عدة طرق لتحري ومعايرة الواصمات الورمية، وهي مبينة في الجدول 5.

الجدول 5: أهم طرق كشف الواصمات الورمية.

Serology	Enzyme assays
Immunological	Immuno Histochemistry (IHC)
	Radio Immuno assay (RIA)
	Enzyme-linked immune sorbent assay(ELISA)
Cytogenetic analysis	Fluorescent in-situ hybridization
	Specific karyotyping
	Comparative genomic hybridization
Genetic analysis	Sequencing (automated)
	Reverse transcription
	Gel electrophoresis
	DNA micro-array analysis
Flow cytometry	
Proteomics	Surface- enhanced laser desorption Ionization



#### الكيمياء النسيجية المناعية "IHC"

هي طريقة بسيطة، عالية الأهمية وتشخيصية في مجال البيولوجيا الجزيئية.

يجري فيها التحري عن مستضد ضمن نسيج مثبت بالفورمالين ومغمور بالبارافين، باستخدام التفاعل الرئيسي للضد – مستضد؛ وتحتاج 6 ساعات.

يجري أولاً حجب إنزيمات البيروكسيداز الداخلية في النسيج، ثم الحضان مع ضد أول، ثم ضد للضد، ثم إظهار الأضداد بإضافة أنزيم البيروكسيداز المقترن بالسبرينتايفيدين "streptavidine enzyme conjugate" حيث يرتبط الستربتافيدين مع البيوتين للضد الثاني. أخيراً يجري الغسل والتلوين باستخدام محلول "Mayers Hematoxillin" وعد نوى الخلايا.

### المقاييس المناعية الشعاعية "Radioimmunoassay (RIA)"

تستخدم هذه الطريقة للحساب الكمي للمستضدات أو النواشب التي يمكن أن تكون موسومة بعنصر مشع. وهي تركز على التنافس بين التركيز الموسوم والتركيز غير الموسوم (المجهول) للمادة على ضد نوعي. ويمكن فصل المعقدات المتشكلة (ضد-مستضد) وقياس فعاليتها الشعاعية. وكلما كانت كمية المستضد غير الموسوم أكبر، كلما كانت الفعالية الشعاعية في المعقد أقل.

### مقاييس الامتصاص المناعي المرتبط بالأنزيم "Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELIZA)":

تعتمد على ربط الأنزيم إما بالضد أو بالمستضد. ولقياس الضد تثبت المستضدات المعلومة بطور صلب، تحضن مع تمديدات للمصل المختبر ثم تُغسل وبعدها تُحضان ثانية مع مضاد للغلوبولين المناعي موسوم بالأنزيم. وتُقاس الفعالية الأنزيمية بإضافة ركيزة للأنزيم وتقدير التفاعل اللوني في مطياف ضوئي. وتكون كمية الضد المرتبط متناسبة مع الفعالية الأنزيمية.

### المقياس الخلوي بالجريان "Flow cytometer"

هو تقنية لتوصيف الخلايا وتحديد محتوياتها كميًا (الحجم، الكثافة الداخلية، واصمات السطح).

يجري عادةً حضان الخلايا مع الأضداد النوعية لبروتينات السطح، ومن ثم حقتها في المقياس الخلوي "cytometer". حيث يحدث تركيز للخلايا في حزمة بعرض خلية واحدة وتوجه إلى منطقة يجري فيها تحليل كل خلية بمفردها إما بتقنيات بعثرة الضوء "light scattering techniques" أو بتقنيات تعتمد على التألُق "Fluorescence".

### التمهيط النووي "Karyotyping"

هي عملية يجري خلالها أخذ صور للكروموزومات، بعد تلوينها، وذلك عندما تكون الخلية في طور الانقسام. يجري بعدها تكبير الصورة تحت المجهر وترقيم الكروموزومات من الأكبر إلى الأصغر حيث لكل كروموزوم حجم معين. تستخدم هذه التقنية لتقييم "الحالة السوية" للكروموزومات ولتحري الأمراض الجينية المختلفة والسرطانات.

### التهجين بالتألُق في الموضع "Florescence In-Situ Hybridization (FISH)"

هو اختبار يتحرى التبدلات في الخلية. يستخدم في تشخيص السرطان وتقييم الاستجابة للعلاج.

يجري عبر حضان خزعة أو نسيج من الورم مع واصمات جينية خاصة، حيث تلتصق هذه الواصمات مع الجينات الهدف، وتعطي باستخدام الـ UV منطقة ساطعة (مثال، في سرطان الثدي، كلما ازداد عدد نسخ جين *HER2/Neu* سيزداد عدد المناطق الساطعة في النسيج).

يستعمل في سرطان الثدي و اللوكيميا للمفاوية المزمنة "Chronic Lymphoid Lymphoma "CLL"، وموافق عليه من قبل الـ FDA في تشخيص ومراقبة سرطان المئانة (عينة بول) ويتحرى النكس بشكل مبكر (3-6 أشهر). وهناك تجارب على استخدامه في سرطان المعدة والرئة.

### التهجين المولد للون في الموضع "Chromogenic In-Situ Hybridization (CISH)"

هي التقنية الأحدث في تحديد وضع الـ *HER2*. تمّت الموافقة عليها من قبل الـ USA في عام 2009 وبدأت تحل محل الـ FISH (في الـ USA). تعمل بطريقة مشابهة لـ FISH ولكنها تعتمد على تغيير اللون بدلاً من التألُق فهي لا تحتاج مجهرًا خاصاً مما يجعلها أقل كلفةً من الـ FISH.

ويتم التعبير عن النتائج بعدد نسخ الجينة مقسوماً على عدد نوى الخلايا الورمية المعودة "HER-2/neu".

### :"DNA micro-array analysis"

توضع عينة من DNA المدروس مع شاهد من الـ DNA على صفيحة زجاجية، ثم تضاف أصبغة متألقة ترتبط مع الـ DNA وتوضع الصفائح في ماسحة خاصة بقياس سطوع كل منطقة متألقة.

هذه العملية تتحرى التغير في عدد نسخ الـ DNA والتي يمكن أن تعكس شذوذات كروموزومية، أمراضاً وراثية أو سرطانات.

