الواصمات الكيميائية الحيوية لعملية تولّد الأوعية ومضاداتها في المصل والسائل الجنبيّ عند المصابين بسرطان الرئة غير صغير الخلايا

عبد الرحيم مكي* يوسف بركات**

الملخّص

تؤدي عملية تولّد الأوعية (angiogenesis) دوراً مهمّاً في نموّ الأورام وترقيها ونقائلها، ولذلك فقد قمنا بتقويم مستويات بعض الواصمات الكيميائية الحيوية لهذه العملية ومضاداتها في مصول 30 من المرضى الذكور المصابين بأنواع سرطان الرئة غير صغير الخلايا و10 من الأشخاص الأصحاء المتوافقين من حيث العمر والجنس مع المرضى. كما قيست تلك الواصمات في سوائل الانصباب الجنبيّ لثمانية عشر من مجموعة مرضى السرطان و10 ذكورٍ آخرين لديهم انصباب غشائيّ جنبيّ تالٍ لقصور القلب الاحتقانيّ (كمجموعة مراقبة). وقد شملت الواصمات المقيسة كلاً من عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ (vascular endothelial growth factor "VEGF") وعامل النموّ المحوّل–بيتا-1 (transforming growth factor-beta1 "TGF–β1") وعامل نموّ الأرومة الليفية الأساسية (basic fibroblast growth factor "bFGF") (عوامل مساعدة لتولّد الأوعية) والإندوستاتين (endostatin) (عامل مضادّ لها). والهدف من هذه الدراسة تحديد مدى إمكانية استخدام هذه الواصمات الكيميائية الحيوية في تشخيص سرطان الرئة وتقويم علاقتها بمراحل ترقّيه.

* كلية الطب البشري – قسم الكيمياء الحيوية– جامعة أسيوط – جمهورية مصر العربية.

** كلية الطب البشري – قسم الطب المخبري– جامعة دمشق.

أما النتائج فأظهرت زيادةً في مستويات الواصمات المدروسة في المصل والسائل الجنبيّ عند مرضى سرطان الرئة بالمقارنة مع مجموعة المراقبة، في حين لم تظهر فوارق ذات دلالة في مستوياتها المصلية والجنبيّة عند مقارنة الأنماط الهيستولوجية المختلفة لسرطان الرئة. كما كانت مستويات عوامل تولّد الأوعية والإندوستاتين في مصول مرضى المراحل المتقدمة من سرطان الرئة (24 مريضاً) أعلى مما هي في مصول المصابين بالمراحل المبكرة منه (6 مرضى). وأظهرت الدراسة أيضاً علاقة إيجابيّة بين المستويات المصلية للإندوستاتين وكلٍّ من العوامل الثلاثة الأخرى فضلاً عن علاقة إيجابيّة بين VEGF و-TGF β_1 في مصول مرضى المراحل المتقدمة من السرطان. وقد ثبتت العلاقات الإيجابية ذاتها أيضاً في الانصباب الجنبيّ. وكاستنتاج، يمكن القول بارتباط مستويات هذه العوامل بمدى تقدم الورم ومرحلته أكثر من ارتباطها بأنماطه الباثولوجية مما يوحي بما يمكن أن يقدمه قياس مستوياتها من فائدةٍ تشخيصيةٍ قد تصل إلى حدّ التنبّؤ بمستوى الورم ومرحلته وإنذاره.

Angiogenic and Anti-Angiogenic Biochemical Markers in Sera and Pleural Fluids of Patients with None Small Cell Lung Cancer

Abdel- Raheim M. Meki* **Youssef A. Barakat****

Abstract

Angiogenesis plays an important role in the growth, progression and metastasis of neoplasms. Levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor-beta$_1$ (TGF-β_1) and basic fibroblast growth factor (bFGF) (as angiogenic factors) and Endostatin (as anti-angiogenic factor) were evaluated in sera of 30 male patients with non small cell lung cancer (NSCLC) and 10 age and sex matched healthy controls. Also pleural fluid levels of these cytokines were estimated in 18 out of 30 cancer patients as will as 10 patients with congestive heart failure pleural effusion as control group. The present study was designed to determine whether these biochemical markers could be used as diagnostic tools for lung cancer and to evaluate their correlation to the stage of the disease. Lung cancer patients showed significant increased levels of the studied biomarkers in both serum and pleural fluid compared with control subjects. There were no significant differences in the serum and pleural fluid levels of these cytokines observed between the different histological types of lung cancer. Lung cancer patients with advanced stages (n=24) showed significantly higher serum levels of angiogenic factors and Endostatin compared with those with limited stages (n=6). In patients with lung cancer, a significant positive correlation was found between serum levels of Endostatin and each of VEGF, TGF-β_1 and bFGF.

* Assut University Egypt. Faculty of Medicine- Quassim University- KSA.

** Laboratory Medicine Department- Faculty of Medicine- Damascus University- Syria.

A significant positive correlation between serum VEGF and TGF-ß$_1$ was found in patients with advanced lung cancer. Regarding pleural effusion, there was significant positive correlation between levels of endostatin and each of VEGF, TGF-β_1 and bFGF. Also, significant positive correlation between VEGF and TGF-ß$_1$ was found. In conclusion, the level of VEGF, TGF-β_1 and bFGF in serum and pleural fluid are correlated to disease severity rather than its pathological types. These levels could clarify the important role of those biochemical markers in lung cancer prognosis and invasion and recommend doing further studies to follow up these factors in different clinical state and correlate their levels with prognosis in order to use them as tumor markers.

Key words:
Lung cancer; angiogenesis; angiogenic factors; anti-angiogenic factors; non small cell lung cancer (NSCLC); tumor markers; vascular endothelial growth factor (VEGF); transforming growth factor-beta$_1$ (TGF-β_1); basic fibroblast growth factor (bFGF); endostatin

المقدّمة والهدف من البحث:

يعتمد نموّ الأورام الصلبة وانتقالها على مدى قابليتها وقدرتها على خلق أوعيةٍ دمويةٍ جديدةٍ في كتلة الورم (تولّد الأوعية). ففي بادئ الأمر، يستخدم الورمُ الجملةَ الوعائيّةَ الموجودة عند الثوي، إنما، ولكي يستطيع الاستمرار في النموّ، يصبح من الضروريّ تشكيل أوعيةٍ جديدةٍ تزوّد خلاياه بما تحتاجه من مغذّيات للقيام بالانقسام والتكاثر. ويتم تنظيم تولّد الأوعية الورميّ من خلال التوازن بين طلائع العوامل المولّدة للأوعية والعوامل المضادة لتولّدها والذي يختلف من عضوٍ إلى آخر[1]. وقد استرعى هذا الدور المركزي الذي يؤديه تولّد الأوعية في نموّ الورم كثيراً من الاهتمام مما حرّض على البحث المكثّف عن العوامل التي تدعم هذه العملية فضلاً عن تلك التي يمكن أن تثبّطها وتمنعها. وأفضت تلك الدراسات إلى وصف العديد من البروتينات داخلية المنشأ التي تعزّز هذه العملية في الأحوال السوية أو في الأورام أو في كليهما، ومن بين تلك العوامل عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ وعامل النموّ المحوّل–بيتا–1 وعامل نموّ الأرومة الليفية الأساسية وغيرها[2].

يؤدي عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ دوراً رئيساً في عملية تولّد الأوعية فيزيولوجياً ومرضياً. ومما يميّزه بشكلٍ خاصّ نوعيّته للخليّة البطانيّة وزيادته لنفوذية الجملة الوعائيّة وكونه ضروريّاً لنموّ الورم وتشكيل السائل الجنبيّ[3]. أما عامل النموّ المحوّل–بيتا–1 فمعروفٌ بدوره في تعديل عمليات تمايز الخليّة وتولّد الأوعية وتكوين الدم ودورة الخليّة والهجرة الخلوية، وبإحداثه عدداً من التأثيرات المتعارضة في خلايا الجسم وأنسجته المختلفة[4]. وهو يقوم بتنشيط التعبير عن عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ في المختبر مما دعا إلى الافتراض بحدوث الأثر ذاته في أنسجة الغشاء الجنبيّ وبوجود علاقةٍ طرديةٍ بين مستوياتهما في سائل الانصباب الجنبيّ بمختلف سبباياته[3]. وأما عامل نموّ الأرومة الليفية الأساسية فهو واصمٌ قَـيِّمٌ للسرطان عند البالغين، وتأثيره واضحٌ

في هجرة الخلايا فضلاً عن دوره في التمايز الخلويّ وكونه منشّطاً قويّاً لعملية تولّد الأوعية[5]. وقد ثبت ترافق الخصائص السريرية غير المرغوب فيها للسرطان وسوء إنذاره مع التراكيز المرتفعة لهذا العامل[6].

لا تقوم الخلايا الورمية بإنتاج العوامل المساعدة في تولّد الأوعية فقط، بل بإنتاج السيتوكينات المضادة لهذه العملية أيضاً. ويُفترض أنّ الهدف من إنتاج العوامل الأخيرة بوجود الورم البدئي عند الإنسان هو كبت نموّ النقائل البعيدة، وقد ثبتت هذه الظاهرة في الفئران[7]. ويعدُّ الإندوستاتين أحد أقوى هذه العوامل، فهو يثبّط هجرة الخلايا البطانيّة وتكاثرها، ويمنع تشكّل نقائل الرئة أو نموّها[8].

وسرطان الرئة هو من الأسباب الرئيسة للوفاة بسبب السرطان، إن لم يكن أهمها. وما يزيد الأمر سوءاً أنّ تشخيصه المبكر لا يحدث إلا في أقل من 15% من الحالات[9]. وهو ما يبرز أهمية البحث عن وسائل تسمح بالتشخيص المبكر لهذا الداء. وبناءً على ما تقدم، كانت الغاية من هذا البحث هي تقويم إمكانية استخدام مستويات الإندوستاتين وبعض العوامل المساعدة على توليد الأوعية في المصل والسائل الجنبيّ كواصماتٍ ورميةٍ عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا (NSCLC)، وكذلك أهمية تقويم العلاقة بين هذه الواصمات الكيميائية الحيوية والمعايير السريرية والمرضية لترقّي المرض وإنذاره.

طرائق البحث:

أُجريت الدراسة على **ثلاث مجموعات** شملت **الأولى** 30 ذكراً مصاباً بسرطان الرئة غير صغير الخلايا تراوحت أعمارهم بين 36 و70 سنة (المتوسط 59.3 سنة) مع استبعاد من كانوا مصابين بخباثاتٍ أخرى أو تلقوا علاجات لسرطان الرئة قبل أخذ الخزعة؛ وتضمّنت **الثانية** 10 مرضى مصابين بانصباب جنبيّ ناجمٍ عن قصور القلب الاحتقانيّ واستخدمت كمجموعة مراقبة في فحص سائل الانصباب الجنبيّ؛ وشملت المجموعة **الثالثة** 10 ذكور أصحّاء متوافقين في العمر مع مجموعة

المرضى خدموا كمجموعة مراقبة للقياسات المصلية. أما **تشخيص سرطان الرئة** فقد تم إثباته بالفحوصات النسيجية والتشريحية المرضية للخزعة المأخوذة عبر منظار القصبات وبالفحص الخلوي للسائل الجنبيّ. وأما **التصنيف المرحلي** للسرطان فقد اعتمد على نظام التصنيف الدولي (TNM) [10].

بعد شرح الدراسة ومكوناتها وإخبارهم بإمكانية انسحابهم منها متى شاؤوا، أُخْضِعَ المرضى كافةً للفحص السريري والتصوير الشعاعي للصدر والتصوير المقطعي المحوسب لكلٍّ من الصدر والبطن والدماغ وتنظير القصبات وتخطيط الصدى للكبد وتفرّس العظام. وقد كان ستةٌ من مرضى سرطان الرئة في المراحل المبكرة المتحدّدة من السرطان (المراحل I وII وIIIa)، أما الباقي (24 مريضاً) فقد دخل عندهم السرطان في المراحل المتقدمة (المرحلة IIIb والمرحلة IV). ومن ناحية أنماط السرطان فقد كان من نوع السرطانة الغدّية (18 مريضاً) والسرطانة حرشفية الخلايا (6 مرضى) والسرطانة كبيرة الخلايا (6 مرضى).

ومن بين هؤلاء، كان هناك 18 حالة مترافقةٍ بانصبابٍ جنبيّ خبيثٍ، وقد تم **اعتبار الانصباب خبيثاً** عند وجود الخلايا الورمية فيه أو الحصول على إيجابية بالفحص الخلوي لعينة خزعة غشاء الجنب. أما فيما يتعلّق بمجموعة المراقبة، فقد اعتبر أنّ **الانصباب ناجماً عن قصور القلب الاحتقانيّ** عند تحسّن أعراض هذا الأخير وعلاماته بالمعالجة المناسبة.

جُمِعَت **عيّنات السائل الجنبيّ** ببزل الصدر ووضعت كمية 10مل مع السيترات في أنبوبٍ جرى تثفيله فوراً بسرعة 3000 دورة/دقيقة مدة 20 دقيقة في درجة الحرارة 4 مئوية. تمّ بعد ذلك فصل السائل الطافي وحفظه مجمّداً في درجة الحرارة 80 مئوية تحت الصفر لاستخدامه لاحقاً في القياس. وأما **عيّنات الدم** فقد تم أخذ 5 مل من المرضى والأصحاء خضعت للتثفيل الذي تلاه فصل المصل وخزنه مجمّداً في درجة

الحرارة 80 مئوية تحت الصفر حتى وقت القياس.

تمّ قياس مستويات كلٍّ من الإندوستاتين وعامل النموّ البطانيّ الوعائيّ وعامل نموّ الأرومة الليفية الأساسية وعامل النموّ المحوّل-بيتا-1 باستخدام طريقة مقايسة الممتزّ المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA). وتم التعبير عن كل القيم في شكل المتوسط ± الخطأ القياسيّ (SE±M)، أما تحليل الدلالة الإحصائيّة والاعتداد بها بين المجموعات المختلفة فكان باستخدام اختبار student's *t*-test. كما جرى اختبار العلاقة بين مستويات العوامل المُقيسة بإجراء تحليل التحوّف المتعدّد (multiple regression analysis)، وذلك باستخدام الإصدار الثالث من البرنامج الحاسوبي Prism المتخصص بالإحصاء. هذا وقد اعتبر أنّ قيم p الأقلّ من 0.05 تمثّل اختلافاً معتدّاً ذا دلالة إحصائيّة.

النتائج

يعرض الجدول (1) الخصائص العامة للمرضى والمشاركين في مجموعة المراقبة. أما الجدول (2) فيعرض مستويات العوامل المُقيسة في **المصل**، ويتّضح منه أنّ مستويات الإندوستاتين وعوامل تولّد الأوعية الثلاثة عند مرضى سرطان الرئة أعلى منها عند الأصحاء (قيم P كانت أقل من 0.001 و0.01 و0.01 و0.05 على الترتيب). ويتّضح من الجدول (3) أنّ مستويات هذه العوامل كلها في **السائل الجنبيّ** لمرضى السرطان أعلى بالمقارنة مع مرضى قصور القلب الاحتقانيّ (P أقل من 0.001). فضلاً عن ذلك، كانت مستويات هذه المعالم المُقيسة في السائل الجنبيّ لمرضى السرطان أعلى منها في مصول هؤلاء المرضى. أما ما يتعلّق بمراحل السرطان ودرجته، فيظهر الجدول (4) أنّ مستويات الإندوستاتين وعوامل تولّد الأوعية الثلاثة في مصول مرضى المراحل المتقدمة من السرطان كانت أعلى منها في مصول مرضى المراحل المبكرة مع كون هذا الفارق ذا دلالةٍ إحصائيّة (قيم P كانت أقل من 0.05 و0.001 و0.01 و0.05 على الترتيب).

ولم تكن هناك اختلافات ذات دلالة إحصائيّة في مستويات هذه الواصمات الكيميائية الحيوية في المصل أو السائل الجنبيّ بين مختلف الأنماط النسيجية لسرطان الرئة (الجدولان 5 و6).

ومن ناحيةٍ أخرى، يوضّح الجدول 7 العلاقة الإيجابيّة ذات الدلالة الإحصائيّة بين المستويات المصلية للإندوستاتين وكلٍّ من عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ (r=0.58 وP أقل من 0.0001) وعامل النموّ المحوّل–بيتا-1 (r=0.52 وP أقل من 0.01) وعامل نموّ الأرومة الليفية الأساسية (r=0.4 وP أقل من 0.01) عند المصابين بسرطان الرئة. كما يعرض الجدول 7 للعلاقة الإيجابيّة ذات الدلالة الإحصائيّة بين مستويات عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ وعامل النموّ المحوّل–بيتا-1 (r=0.45 وP أقل من 0.01) في مصول مرضى المراحل المتقدمة من سرطان الرئة. أما ما يخصّ الانصباب الجنبيّ فقد كانت هناك علاقة إيجابيّة ذات دلالة إحصائيّة بين مستويات الإندوستاتين وكلٍّ من عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ (r=0.44 وP أقل من 0.0001) وعامل النموّ المحوّل–بيتا–1 (r=0.43 وP أقل من 0.01) وعامل نموّ الأرومة الليفية الأساسية (r=0.46 وP أقل من 0.01) عند المصابين بسرطان الرئة.

المناقشة

يعدُّ التوعّي الحديث عاملاً حاسماً في تعزيز نموّ الورم لأنّه يسمح بنقل الأوكسجين والمغذّيات إلى خلايا الورم فضلاً عن تخليصها من الفضلات. ويترافق تولّد المزيد من الأوعية مع زيادة احتمال دخول الخليّة الورمية إلى الدوران مما يسرّع حدوث النقائل[11]. هذا وقد ثبت أنّ أحد عوامل الإنذار المهمة في سرطان الرئة هو تولّد الأوعية والذي يعتقد أنّ عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ هو أحد أكثر عوامل النموّ المساعدة في حدوثه، فهناك ما يثبت أنّ تثبيطه النوعي ينقص عملية التوعّي الحديث ويؤدي دوراً جوهرياً في تثبيط نموّ الورم الأولي[12–13]. ومع ذلك، تشير العديد من الدلائل إلى أنّ

عامل النموّ هذا ليس اللاعب الوحيد وأنّ هناك جزيئات أخرى تسهم، سلباً أو إيجاباً، في عملية تولّد الأوعية الورمية [1،14].

فقد أظهرت دراستنا أنّ هناك ارتفاعاً مهماً في مستويات عوامل تولّد الأوعية والإندوستاتين في كلٍّ من المصل وسائل الانصباب الجنبيّ الناجم عن سرطان الرئة عند مقارنتها مع تلك الخاصة بالأصحّاء والانصبابات غير الخبيثة. كما أظهرت أنّ المستويات المصلية لتلك العوامل المساعدة على التوعّي تزداد بشكلٍ ملحوظ في المراحل المتقدمة من سرطان الرئة؛ هذا في مقابل غياب أيّ تأثير ذي دلالة لاختلاف النوع النسيجيّ لهذا السرطان على تلك المستويات. ويتوافق هذا مع العديد من النتائج المتناثرة لدراسات أظهرت ارتفاع مستويات عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ في دوران مرضى الأورام الكبيرة والنقائل الواسعة[15-16]، وارتباط هذا الارتفاع بالمعالم السريرية سيئة الإنذار كترقّي المرض وقلة الاستجابة للمعالجة الكيميائية ومعدل البُقيا (survival) المنخفض[17-19].

إنّ هذا يدفعنا، كما دفع غيرنا إلى التأكيد على وجود فائدة تشخيصية لارتفاع مستوى عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ في المصل تسهم في تحديد درجة نموّ الورم المتقدم ونكسه ونقائله[20-24]. وبالمقابل، فليس من المأمول أن يقدم قياس هذا العامل في المصل مساعدةً لمرضى المرحلة المبكرة والمتحدّدة من الورم. ولسوء الحظ، ليس تفسير نتائج هذا القياس بتلك البساطة التي نتوقّعها، فقد ذُكِرَ أنّ كلاً من الخلايا ذات النّوى العرطلة (النّواءات megakaryocytes) والكريات البيض والصفيحات الدموية تقوم بتخليق هذا العامل[25] مما يعني أنّ مستواه في المصل لا يعكس منشأه الورميّ فحسب، بل ما تفرزه الصفيحات الدموية والكريات البيض أيضاً. وما يزيد الأمر صعوبةً أنّ تنشيط الصفيحات حدثٌ شائعٌ في السرطان ويؤدّي إلى زيادة مستويات عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ غير المرتبطة بمدى تخليق الورم له[26].

ومن هنا يمكن أن تكون لمستويات هذا العامل في الدوران قيمة في مراقبة مرضى السرطان الذين خضعوا للمعالجة أو أنّهم قيد الدراسة لتطبيق معالجات إضافيّة [27–28].

ومن ناحيةٍ أخرى، ذَكَرَ الباحث ثيكيت (Thickett) وزملاؤه[29] أنّ مستقبلات عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ على الخلايا المتوسطية (mesothelial) لأغشية الجنب قد أوحت بآلية كامنة لآلية تأثيره؛ فمستوياته مرتفعةٌ في أغلب الانصبابات النضحيّة مما قد يشير إلى دورٍ ممرضٍ يؤديه في حدوثها. ومع ذلك، فما يتبادر إلى الذهن هو احتمال أن يكون عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ المرتفع في السائل الجنبيّ ذا علاقةٍ بوجود الخلايا الخبيثة فيه. إلا أنّ الباحث يو (Yeo) ومساعديه [30] نفوا هذا الاحتمال وقالوا إنّ منشأ هذا العامل قد لا يكون من الخلايا الموجودة في السائل وإنما من تخليقه في مكان آخر. ولم يقنع هذا النفي العالم كرافت (Kraft) ومساعديه[31] الذين أثبتوا أنّ مستويات عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ في سائل الانصباب الخبيث الجنبيّ والبريتوانيّ أعلى بعشرة أضعاف من مستوياته في المصل عند المرضى ذاتهم، الأمر الذي يوحي بأنّ ارتفاع مستوياته في الانصبابات ناجمٌ عن إنتاجٍ موضعيٍّ له وليس مجرد رشحٍ من المصل. كما أنّه من الممكن أيضاً أنّ يقوم هذا العامل القادم من الورم، والذي يدخل الحيّز الغشائيّ الجنبيّ، بزيادة نفوذية الشعيرات في غشاء الجنب أيضاً مما يؤدّي إلى تكوين المزيد من السائل الجنبيّ[32]. وبناءً عليه، فمن غير المحتمل أن تفيد مستويات عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ من الناحية التشخيصية، وإن كانت مستوياته المرتفعة في بعض عيّنات سائل الجنب جديرةً بالملاحظة وتزيد من احتمال أن يكون تراكم هذا السائل مرتبطاً به، ولو في بعض المرضى على الأقلّ؛ فإنْ ثبت هذا الاحتمال في المستقبل فهو يعد بإمكانية إنقاص معدل تشكيل السائل الجنبيّ من خلال إعطاء مثبطات هذا العامل.

وبالانتقال إلى عامل النموّ المحوّل–بيتا–

1 نجد في الأدب الطبي ما يشير إلى أنّه أحد أقوى المنبهات لإنتاج عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ في العديد من السلالات الخلوية الحيوانية والبشرية[33-34]. وبالاعتماد على نتائج هذه الدراسات التي أجريت في المختبر، يمكن افتراض وجود التأثير ذاته على الخلايا المتوسطية في الجسم مما يزيد إنتاج عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ الذي يزيد بدوره النفوذية الشعريّة في غشاء الجنب ويقود إلى تشكيل السائل الجنبيّ. ولعل مما يدعم هذه الفرضية تلك العلاقة الإيجابية بين عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ وعامل النموّ المحوّل-بيتا-1 في السائل الجنبيّ (الجدول 7) والتي تتوافق مع نتائج بعض الدراسات الأخرى[35].

وعامل النموّ المحوّل-بيتا-1 هو سيتوكين قويٌّ ينشّط تكاثر الخلايا وتولّد الأوعية في مناطق الالتهاب[36]، ويمكنه تغيير مورفولوجية الخلايا المتوسطية وزيادة نفوذيتها[37]. وهو ربما يؤدي دوراً كوسيطٍ مهمٍّ في إمراضية أدواء الغشاء الجنبيّ، فقد ثبت أنّ حقنه داخل جوف الجنب في الأرانب يتسبّب بزيادةٍ في إنتاج السائل الجنبيّ تتناسب مع مقدار الجرعة[38]. أما في البشر فيبدو واضحاً ارتفاع مستويات هذا العامل في الانصبابات الجنبيّة المرافقة لأورام الخلايا المتوسطية وسرطانات الرئة النقيلية[36]. ويبقى منشأ هذا العامل الموجود في السائل الجنبيّ مجهولاً، فقد يرشح بشكلٍ منفعلٍ من الدم وقد تخلّقه الخلايا على سطح غشاء الجنب أو ضمن سائلها[38]. وهذا يعني أنّه لا يمكن نفي احتمال أنْ يأتي بعض ما هو موجودٌ في السائل الجنبيّ من جزيئات عامل النموّ المحوّل-بيتا-1 بالانتشار من الدم. كما أنّ الخلايا المتوسطية قادرةٌ على إفراز هذا العامل[39]، وربّما تكون مسؤولةً عن أغلبيّة ما يحتويه سائل الانصباب منه. وبمجرد وجوده، يستطيع هذا العامل تحريض الخلايا الموجودة في الجوار (الخلايا المتوسطية والالتهابية في هذه الحالة) على متابعة إنتاجه موضعياً. ويُذكر هنا أيضاً أنّ معظم الخلايا الخبيثة قادرة على إنتاج عامل النموّ المحوّل-

بيتا–1، وربما تكون هي مصدر زيادته في الانصبابات الخبيثة[40].

أما فيما يخصّ عامل نموّ الأرومة الليفية الأساسية، فعلى الرّغم من كون مستوياته في المصل والسائل الجنبيّ في دراستنا متماثلة تقريباً بين مختلف الأنماط النسيجية لسرطان الرئة، كان هناك ارتفاعٌ ملحوظٌ وذو دلالة لمستوياته عند المصابين بالمراحل المتأخرة من السرطان مقارنةً بمراحله المبكرة وبمجموعة المراقبة. وهذا العامل مساعدٌ قويٌّ لتولّد الأوعية، الأمر الذي ربّما يفسّر ارتباطه بالإنذار السيئ. ومن العوامل المنظّمة المعروفة بتأثيرها الرافع لمستوى عامل نموّ الأرومة الليفية الأساسية ونشاطه نذكر كلاً من نقص الأكسجة[41] وعامل النموّ المحوّل–بيتا–1[42]. وقد أثبتت إحدى الدراسات على نموذجٍ سرطانيٍّ أُحدِثَ في الفئران بأنّ المنشأ الوحيد تقريباً للمستويات المرتفعة من عامل نموّ الأرومة الليفية الأساسية في بول الفئران هو الخلايا الورمية[43]. ويتّصف المرضى ذوو المستويات العالية لهذا العامل في المصل بإنذارٍ سيّئ، وتترافق هذه المستويات مع معدل البقيا المنخفض في حالات سرطان الرئة غير صغير الخلايا. فضلاً عن ذلك، ربّما تكون هذه المستويات ذات أهمية خاصة كأداةٍ مفيدةٍ في توقّع مدى الاستجابة للعلاج بمثبّطات تولّد الأدوية[44].

وعلى صعيد العوامل المضادة لتولّد الأوعية، والمتمثّلة في دراستنا هذه بالإندوستاتين، فقد بدا جلياً ارتفاع مستوياته في كلٍّ من المصل وسائل انصباب الجنب عند مرضى سرطان الرئة بالمقارنة مع مجموعتي المراقبة. وقد ازدادت تلك المستويات مع تقدم السرطان، لكنها لم تتغيّر باختلاف نمطه النسيجي. وفي هذا السياق، يعترض الباحث سومي (Sumi) وزملاؤه[45] على إمكانية الاستفادة من قياس مستويات الإندوستاتين من الناحية التشخيصية. ومع ذلك، فقد كان جليّاً أنّ مستويات الإندوستاتين الأعلى من 50 بيكوغراماً/مل توحي بالخباثة. وبناءً عليه، فالمستويات المرتفعة من

الإندوستاتين في بعض عيّنات الانصباب الجنبيّ جديرةٌ بالاهتمام وتزيد احتمالية أن يكون تراكم الانصباب مرتبطاً بالإندوستاتين، ولو عند بعض المرضى على الأقلّ.

يبقى منشأ الإندوستاتين مجهولاً، وهناك العديد من الخلايا (كالخلايا السرطانية والأورمات الليفية) التي تعدُّ مصادر كامنة له. وقد أظهر العالم فان هينسبرغن (van Hensbergen) وزملاؤه[46] وجود ارتفاعٍ في تراكيز الإندوستاتين في السائل داخل الورمي من مختلف أنواع الخباثات بالمقارنة مع الأدواء غير الخبيثة. وشكّلت هذه النتيجة دعماً لفرضية إنتاج الإندوستاتين موضعياً بواسطة خلايا الورم في الحيّز داخل الجنبة أكثر من كونه مجرد مرورٍ من الدوران. ومن الفرضيات المطروحة في هذا السياق أنّ منشأ الإندوستاتين هو الخلايا الموجودة في سائل الانصباب الجنبيّ، وأنّ هذا المركب ربّما يأتي من الخلايا السرطانية عند مرضى سرطان الرئة. ومع ذلك، فمن المحتمل أيضاً أنّ تكون الخلايا البطانيّة والأورمات الليفية (والتي تنشّطها الخلايا السرطانية) مسؤولةً أيضاً عن الإندوستاتين الموجود في سائل الانصباب[45].

ما تزال الإجابات عن العديد من الاستفسارات المتعلقة بالإندوستاتين وغيره من مثبطات تولّد الأوعية الأخرى مجهولةً؛ فالآليات الجزيئية التي يمارس من خلالها الإندوستاتين تأثيراته ما تزال غير واضحةٍ. وهناك من يرى أنّ الإندوستاتين يثبّط تفعيل إنزيم كيناز البروتين المنشَّط بالعوامل المحدثة للتفتّل[47]، والذي يعدُّ هدفاً لسبيلي الإشعار المشمولَين بآلية عمل كلٍّ من عامل نموّ الأرومة الليفية الأساسية وعامل النموّ البطانيّ الوعائيّ. وربما يَعِدُ اختبار تأثير الإندوستاتين على هذين السبيلين في البيئات المختلفة بإلقاء المزيد من الضوء على الاختلافات النوعية للعضو في وظيفة الإندوستاتين. ومن المعروف أنّ الإندوستاتين موجودٌ في دوران الأصحاء إذْ ربّما يؤدي دوراً في شبكة التنظيم الاستتبابية التي تتحكّم في

تولّد الأوعية والتي تسمّى "بدّالة توليد الأوعية angiogenic switch"[48].

قد تكون المستويات المرتفعة للإندوستاتين في مرضى هذه الدراسة المصابين بسرطان الرئة جزءاً من آلية تعويضيّة تجاه المستويات الزائدة من عوامل توليد الأوعية، ويمكن من خلالها استنتاج ما قد يكون لقياس إندوستاتين المصل من فائدةٍ في توقّع مدى التوعية الورمية في سرطان الرئة. ولعل هذه الملاحظة تدعم أيضاً الإدعاء بأهمية المعالجة بمضادات تولّد الأوعية عند المصابين بنقائل سرطانية رئوية.

الاستنتاجات والتوصيات

وفي **محصلة** البحث يمكن القول: إنَّ العوامل داخلية المنشأ الداعمة لعملية تولّد الأوعية والمضادة لها تظهر مدى تعقيد الجملة الاستتبابية المنظّمة لهذه العملية. وفي الوقت ذاته، يمكن اعتبار المستويات المرتفعة لعامل النموّ البطانيّ الوعائيّ وعامل النموّ المحوّل–بيتا–1 وعامل نموّ الأرومة الليفية الأساسية والإندوستاتين في المصل والسائل الجنبيّ كواصماتٍ ورميةٍ كيميائيةٍ حيوية لسرطان الرئة غير صغير الخلايا، خاصةً أنّ هذه المستويات مرتبطة بمدى وخامة السرطان وتقدم مراحله وليس بأنماطها النسيجية.

وفي مطلق الأحوال، يحتاج الأمر إلى مزيد من الدراسات الإضافيّة لتتبّع هذه الواصمات الكيميائية الحيوية في الحالات السريرية والعلاجية المختلفة وتحديد منشأها النسيجي الحقيقي في تلك الحالات وربط مستوياتها بإنذار السرطان ومدى نجاعة علاجه فضلاً عن التحري المماثل لبعض السيتوكينات الأخرى التي يمكن أن تسهم في فهم آلية تولّد الأوعية والتشخيص المبكر لسرطان الرئة.

المراجع

1. Bremnes R. M., Camps C., Sirera R. (2006): Angiogenesis in non-small cell lung cancer: The prognostic impact of neoangiogenesis and the cytokines VEGF and bFGF in tumours and blood: Lung Cancer 51, 143-158
2. Thomas J P, Arzoomanian R Z, Alberti D, et al. (2003): Phase I Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Recombinant Human Endostatin in Patients With Advanced Solid Tumors: Journal of Clinical Oncology, Vol 21, Issue 2 : 223-231.
3. Yano S, Herbst R S, Shinohara H et al. (2000): Treatment for Malignant Pleural Effusion of Human Lung Adenocarcinoma by Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Phosphorylation. Clinical Cancer Research Vol. 6, 957-965.
4. Okragly A, Balwit J M. & Haak-Frendscho M (1994): Transforming Growth Factor beta-1 (TGF-beta-1):A Biological Paradox Promega Notes Magazine Number 47, p.10
5. Joensuu H, Anttonen A, Eriksson M, et al. (2002): Soluble Syndecan-1 and Serum Basic Fibroblast Growth Factor Are New Prognostic Factors in Lung Cancer. Cancer Research 62, 5210-5217.
6. Ruotsalainen T, Joensuu H and Salven P (2002): High Pretreatment Serum Concentration of Basic Fibroblast Growth Factor Is a Predictor of Poor Prognosis in Small Cell Lung Cancer. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention Vol. 11, 1492-1495.
7. Feldman A L, Tamarkin L, Paciotti G F et al. (2000): Serum Endostatin Levels Are Elevated and Correlate with Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Patients with Stage IV Clear Cell Renal Cancer Clinical Cancer Research Vol. 6, 4628-4634.
8. Yoon S S, Eto H, Lin C, Nakamura H et al. (1999): Mouse Endostatin Inhibits the Formation of Lung and Liver Metastases. Cancer Research 59, 6251-6256.
9. Jemal A, Murray T, Ward E. et al. (2005): Cancer statistics. CA Cancer J Clin, 55: 10-30.
10. Mountain, CF (1997): Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 111, 1710-1717.

11. Weidner N, Semple J P and Folkman J (1991): Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. N. Engl. J. Med. 324: 1-8..
12. Shijubo N, Uede T, Kon S et al. (1999): Vascular Endothelial Growth Factor And Osteopontin In Stage I Lung Adenocarcinoma Am. J. Respir. Crit. Care Med., Volume 160, Number 4, 1269-1273.
13. Ferrara N. (2004): Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr Rev, 25: 581-611.
14. Ohta, Y, Watanabe Y, Murakami S et al. (1997): Vascular endothelial growth factor and lymph node metastasis in primary lung cancer. Br. J. Cancer 76: 1041-1045.
15. Adams J, Carder PJ, and Downey S (2000): Vascular endothelial growth factor (VEGF) in breast cancer: Comparison of plasma, serum, and tissue VEGF and microvessel density and effects of tamoxifen. Cancer Res 60: 2898-2905.
16. Salven P, Orpana A, Joensuu H (1999): Leukocytes and platelets of patients with cancer contain high levels of vascular endothelial growth factor. Clin Cancer Res 5: 487-491.
17. Nakashima T, Huang CL, Liu D,et al. (2004): Expression of vascular endothelial growth factor-A and vascular endothelial growth factor-C as prognostic factors for non-small cell lung cancer. Med Sci Monit,10: BR 157-65.
18. Ogawa E, Takenaka K, Yanagihara K, et al. (2004): Clinical signicance of VEGF-C status in tumour cells and stromal macrophages in non-small cell lung cancer patients.Br J Cancer, 91:498-503.
19. Laack E, Scheffler A, Burkholder I et al. (2005): Pretreatment vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) serum levels in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer, Oct;50(1): 51-8.
20. Harold F. and Dvorak H (2002):Vascular Permeability Factor/Vascular Endothelial Growth Factor: A Critical Cytokine in Tumor Angiogenesis and a Potential Target for Diagnosis and Therapy Journal of Clinical Oncology, Vol 20, Issue 21 4368-4380
21. Trape J, Buxo J, de Olaguer JP (2003): Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in advanced non-small cell lung cancer. Clin Che, 49:523-5.

22. Park SH, Lee SS (2003): The relationship between serum VEGF concentration and prognosis of lung cancer. Kor J Intern Med, 18:207-11.
23. Brattstrom D,Bergqvist M,Hesselius P,et al. (2004): Serum VEGF and bFGF adds prognostic information in patients with normal platelet counts when sampled before,during and after treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer; 43:55-62.
24. Kaya A,Ciledag A,Gulbay BE,et al. (2004): The prognostic signicance of vascular endothelial growth factor levels in sera of non-small cell lung cancer patients. Respir Med;98:632-6.
25. Banks RE, Forbes MA, and Kinsey SE (1998): Release of the angiogenic cytokine vascular endothelial growth factor (VEGF) from platelets: Significance for VEGF measurements and cancer biology. Br J Cancer 77: 956-964.
26. Brown LF, Detmar M, and Claffey K (1997): Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: A multifunctional angiogenic cytokine. EXS 79: 233-269.
27. Stiver S and Dvorak H (2000): Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF). J Clin Ligand Assay 23: 193-205.
28. Volm, M, Koomagi, R and Mattern, J (1999): PD-ECGF, bFGF, and VEGF expression in non-small cell lung carcinomas and their association with lymph node metastasis. Anticancer Res 19,651-655.
29. Thickett, DR, Armstrong, L and Miller, AB (1999): Vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory and malignant pleural effusions. Thorax 54,707-710.
30. Yeo, KT, Wang, HH, Nagy, JA, et al (1993): Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in guinea pig and human tumor and inflammatory effusion. J Cancer Res 58,2912-2918
31. Kraft A, Weindel K, Ochs A, et al (1999): Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease. Cancer 85,178-187.
32. Chang, D S, Rodriguez, RM, and Perkett EA (1999): Vascular endothelial growth factor in pleural fluid. Chest 116,760-765

33. Maeda J, Ueki N, and Ohkawa T (1994): Transforming growth factor-beta1 (TGFß1) and ß2 -like activities in malignant pleural effusions caused by malignant mesothelioma or primary lung cancer. Clin Exp Immunol 98,319-322.
34. Marie C, Losser M-R, and Fitting C (1997): Cytokines and soluble receptors in pleural effusions from septic and nonseptic patients. Am J Respir Crit Care Med 156,1515-1522.
35. Border W, and Noble NA (1994): Transforming growth factor-ß in tissue fibrosis. N Engl J Med 331,1286-1292.
36. Maeda J, Ueki N, Ohkawa T, et al (1993): Local production and localization of transforming growth factor-beta in tuberculous pleurisy. Clin Exp Immunol 92,32-38.
37. Roberts AB, Sporn MB (1992): Mechanistic interrelationships between two superfamilies: the steroid/retinoid receptors and transforming growth factor-ß. Cancer Surv 14,205-220.
38. Kalter VG, and Brody AR (1991): Receptors for transforming growth factor-ß (TGFß) on rat lung fibroblasts have higher affinity for TGFß1 than for TGF-ß2. Am J Respir Cell Mol Biol 4,397-407.
39. Pelton RW, Johnson MD, Perkett EA, et al (1991): Expression of TGFß1, ß2 and ß3 mRNA and protein in the murine lung. Am J Respir Cell Mol Biol 5,522-530.
40. Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, et al (1972): Pleural effusions: the diagnostic separation of transudations and exudates. Ann Intern Med 77,507-514.
41. Kuwabara K, Ogawa S, Matsumoto M et al (1995): Hypoxia-mediated induction of acidic/basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor in mononuclear phagocytes stimulates growth of hypoxic endothelial cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 4606-4610.
42. McCartney-Francis N, Mizel D, Wong H, Wahl L, Wahl S (1990): TGF-ß regulates production of growth factors and TGF-ß by human peripheral blood monocytes. Growth Factors, 4: 27-35.
43. Soutter A D, Nguyen M, Watanabe H (1993): Basic fibroblast growth factor secreted by an animal tumor is detectable in urine. Cancer Res., 53: 5297-5299.

44. Joensuu H, Anttonen A, Eriksson M et al. (2002): Soluble Syndecan-1 and Serum Basic Fibroblast Growth Factor Are New Prognostic Factors in Lung Cancer Cancer Research 62, 5210-5217.
45. Sumi M, Kagohashi K, Satoh H et al. (2003): Endostatin Levels in Exudative Pleural Effusions. Lung 181:329-334.
46. van Hensbergen Y, Broxterman HJ, Hanemaaijer R, Jorna AS et al. (2002): Soluble aminopeptidase N CD 13 in malignant and nonmalignant effusions and intratumoral fluid, din Cancer Res 8:3747-3754
47. Knebelmann B., Dhanabal M., Ramchandran R et al. (1999): Endostatin inhibits VEGF and bFGF induced MAPK activation in endothelial cells. Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 40: 414.
48. Folkman J (1995): Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. Nat. Med., 1: 27-31.

الجداول

الجدول 1: المشاركون في الدراسة وخصائص السرطان العامة.		
	الخاصية	العدد (%)
النمط السريريّ	ورم دون انصباب	12 (40)
	ورم مع انصباب	18 (60)
النمط النسيجيّ	سرطانة غدية	18 (60)
	سرطانة الخلايا الحرشفية	6 (20)
	سرطانة كبيرة الخلايا	6 (20)
التصنيف المرحلي	مراحل مبكرة (I– IIIa)	6 (20)
	مراحل متقدمة (IV–IIIb)	24 (80)
العمر وقت التشخيص (سنة)	المتوسط	59.3
	المجال	70-36
مجموعتا المراقبة	أصحاء	10
	قصور قلب احتقانيّ	10

الجدول 2: مستويات الإندوستاتين وعوامل تولّد الأوعية في مصول المرضى والأصحاء (المتوسط ± الخطأ القياسي) مقدرةً بالبيكوغرام/مل.			
المَعلم المُقيس	**مجموعة المراقبة**	**المرضى**	**قيمة P**
عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ	**4.16 ± 205.10**	**33.25 ± 578.52**	**0.001 >**
عامل النموّ المحوّل–بيتا–1	**1.77 ± 11.44**	**1.61 ± 51.99**	**0.001 >**
عامل نموّ الأرومة الليفية الأساسية	**2.27 ± 6.75**	**2.22 ± 19.76**	**0.01 >**
الإندوستاتين	**3.43 ± 11.72**	**2.52 ± 40.32**	**0.05 >**

الجدول 3: مستويات الإندوستاتين وعوامل تولّد الأوعية في السائل الجنبيّ لمرضى السرطان وقصور القلب الاحتقانيّ (المتوسط ± الخطأ القياسي) مقدرةً بالبيكوغرام/مل.			
المَعلم المُقيس	قصور القلب الاحتقانيّ	سرطان الرئة	قيمة P
عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ	3.10 ± 162.34	100.18 ± 1023.28	0.001 >
عامل النموّ المحوّل-بيتا-1	2.56 ±10.23	4.21 ± 76.78	0.001 >
عامل نموّ الأرومة الليفية الأساسية	1.12 ± 4.54	3.12 ± 23.65	0.001 >
الإندوستاتين	2.32 ± 8.41	3.63 ± 63.68	0.001 >

الجدول 4: مستويات الإندوستاتين وعوامل تولّد الأوعية في مصول مرضى السرطان مقسمين بحسب مراحل المرض (المتوسط ± الخطأ القياسي) مقدرةً بالبيكوغرام/مل.			
المَعلم المُقيس	المراحل المبكرة	المراحل المتقدمة	قيمة P
عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ	15.29 ± 435.30	27.43 ± 725.40	0.05 >
عامل النموّ المحوّل-بيتا-1	3.66 ± 39.09	5.35 ± 65.75	0.001 >
عامل نموّ الأرومة الليفية الأساسية	2.48 ± 15.70	3.10 ± 25.15	0.05 >
الإندوستاتين	1.68 ± 30.46	3.42 ± 50.24	0.001 >

الجدول 5: مستويات الإندوستاتين وعوامل تولّد الأوعية في مصول مرضى الأنماط النسيجية المختلفة للسرطان (المتوسط ± الخطأ القياسي) مقدرةً بالبيكوغرام/مل[1].

المَعلم المُقيس	السرطانة الغدية	سرطانة الخلايا الحرشفية	السرطانة كبيرة الخلايا
عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ	10.68 ± 599.26	68.32 ± 523.4	83.46 ± 509.00
عامل النموّ المحوّل–بيتا–1	2.08 ± 45.21	4.699 ± 50.41	2.23 ± 52.20
عامل نموّ الأرومة الليفية الأساسية	2.48 ± 20.68	1.14 ± 19.12	2.56 ± 18.95
الإندوستاتين	1.68 ± 50.58	8.696 ± 52.97	8.306 ± 52.12

[1] لم توضح المقارنات بين القيم أي فارقٍ ذي دلالة إحصائيّة، فقد كانت قيم P كلها أكبر من 0.05.

الجدول 6: مستويات الإندوستاتين وعوامل تولّد الأوعية في السوائل الجنبيّة لمرضى الأنماط النسيجية المختلفة للسرطان (المتوسط ± الخطأ القياسي) مقدرةً بالبيكوغرام/مل[1].

المَعلم المُقيس	السرطانة الغدية	سرطانة الخلايا الحرشفية	السرطانة كبيرة الخلايا
عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ	124.25 ± 1246.46	120.34 ± 989.86	98.20 ± 1124.16
عامل النموّ المحوّل–بيتا–1	5.21 ± 76.18	5.24 ± 77.33	3.43 ± 75.98
عامل نموّ الأرومة الليفية الأساسية	4.12 ± 24.60	2.62 ± 22.65	4.18 ± 23.12
الإندوستاتين	4.63 ± 65.80	5.12 ± 61.54	6.63 ± 59.42

[1] لم توضح المقارنات بين القيم أي فارقٍ ذي دلالة إحصائيّة، فقد كانت قيم P كلها أكبر من 0.05.

الجدول 7: معاملِات الارتباط (r) بين الواصمات المختلفة المدروسة في المصول وسوائل الجنب عند مرضى سرطان الرئة.		
الواصمات المرتبطة	**في المصل**	**في السائل الجنبيّ**
الإندوستاتين وعامل النموّ البطانيّ الوعائيّ	***0.58**	*****0.44**
الإندوستاتين وعامل النموّ المحوّل-بيتا-1	***0.52**	***0.43**
الإندوستاتين وعامل نموّ الأرومة الليفية الأساسية	***0.40**	***0.46**
عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ وعامل النموّ المحوّل-بيتا-1	***0.45**	***0.44**
عامل النموّ البطانيّ الوعائيّ وعامل نموّ الأرومة الليفية الأساسية	****0.62**	*****0.91**
عامل النموّ المحوّل-بيتا-1وعامل نموّ الأرومة الليفية الأساسية	**0.24**	**0.77**
***: P أقل من 0.05؛ **: P أقل من 0.001؛ ***: P أقل من 0.0001.**		

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق: 2006/9/26.
تاريخ قبوله للنشر:2006/12/21.