الجمهورية العربية السورية
كلية الصيدلة
الجامعة السورية الخاصة

دور أيونات المغنيزيوم في تطور وعلاج سرطان القولون والمستقيم: مراجعة شاملة لعوامل الخطر، المؤشرات الحيوية، والتطبيقات السريرية

The role of magnesium ions in development and treatment of colorectal cancer: a comprehensive review of risk factors, biomarkers, and clinical applications

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد الطالبات

غريس نشأت المهنا **صباح داهود ماردیني**

إشراف الدكتور

عبد الحكيم نتوف

2025-2026 م

فهرس المواضيع:

العنوان	رقم الصفحة
1. المقدمة:	5
2. عوامل خطر تطور سرطان القولون والمستقيم (CRC):	7
3. مراحل تطور سرطان القولون والمستقيم (CRC):	9
1.3. تصنيف مراحل سرطان القولون والمستقيم:	10
4. استراتيجيات تشخيص سرطان القولون والمستقيم (CRC):	12
1.4. أعراض سرطان القولون والمستقيم:	12
2.4. المؤشرات الحيوية الكيميائية والجزيئية:	13
3.4. تشخيص سرطان القولون والمستقيم عبر الطرق النانوية الجزيئية:	15
4.4. المؤشرات الحيوية الكروموسومية لسرطان القولون والمستقيم:	16
5.4. الميتاجينوميات البرازية:	17
6.4. مؤشرات حيوية أخرى:	18
7.4. دراسات التصوير:	19
5. المغنيزيوم وتكوين الأورام السرطانية (Carcinogenesis):	23
6. دور المغنيزيوم في علاج السرطان:	25
7. آليات العلاج بأيونات المغنيزيوم في معالجة الأورام:	27
1.7. تأثير أيونات المغنيزيوم على وظيفة الميتوكوندريا:	27
2.7. أيونات المغنيزيوم والالتهاب:	31
3.7. تنظيم المغنيزيوم لموت الخلايا السرطانية المبرمج (Apoptosis):	31
8. المغنيزيوم كمكمل علاجي في إدارة مضاعفات السرطان وعلاجه:	32
9. المغنيزيوم وخطر الإصابة بالسرطان:	39
10. آفاق استخدام أيونات المغنيزيوم في علاج الأورام:	45
1.10. التطبيقات السريرية للمغنيزيوم في علاج السرطان:	45
2.10. أدوار أخرى لأيونات المغنيزيوم في علاج السرطان:	45
استبيان حول الوعي بسرطان القولون والمستقيم ودور المغنيزيوم	47
الحالة السريرية	52

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة الانكليزية	الاختصار	باللغة العربية
AMP-activated protein kinase	AMPK	كيناز البروتين المنشط بـ AMP
Adenosine triphosphate	ATP	ثلاثي فوسفات الأدينوسين
Breast cancer	BC	سرطان الثدي
Carcinoembryonic antigen	CEA	المستضد السرطاني الجنيني
Cell-free DNA	cfDNA	الحمض النووي الخالي من الخلايا
Colorectal cancer	CRC	سرطان القولون والمستقيم
Computed tomography colonography	CTC	التصوير المقطعي للقولون
Circulating tumor cells	CTCs	الخلايا الورمية المنتشرة
Circulating tumor DNA	ctDNA	الحمض النووي الورمي المنتشر
Epidermal growth factor receptor	EGFR	مستقبل عامل نمو البشرة
Fecal immunochemical test	FIT	الفحص المناعي البرازي
Hepatocellular carcinoma	HCC	سرطان الخلايا الكبدية
Human epidermal growth factor receptor 2	HER–2	مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2
International Agency for Research on Cancer	IARC	الوكالة الدولية لأبحاث السرطان
Long non-coding RNA	lncRNA	الحمض النووي الريبوزي الطويل غير المشفر
Loss of heterozygosity	LOH	فقدان التغاير الجيني
Magnetic resonance imaging	MRI	التصوير بالرنين المغناطيسي
Mammalian target of rapamycin	mTOR	الهدف الثديي للراباميسين
Polymerase chain reaction	PCR	تفاعل البوليميراز المتسلسل
Positron emission tomography	PET	التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني
Quantum dots	QDs	النقاط الكمومية
Reactive oxygen species	ROS	أنواع الأكسجين التفاعلية
Short-chain fatty acids	SCFAs	الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة
Tumor, Node, Metastasis	TNM	الورم، العقدة، النقيلة
Tumor necrosis factor	TNF	عامل نخر الورم
Transrectal ultrasound	TRU	التصوير بالموجات فوق الصوتية عبر المستقيم
Vascular endothelial growth factor	VEGF	عامل نمو البطانة الوعائية
Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells	NF-κB	العامل النووي المعزز لسلاسل كابا الخفيفة في الخلايا البائية النشطة

فهرس الأشكال والجداول:

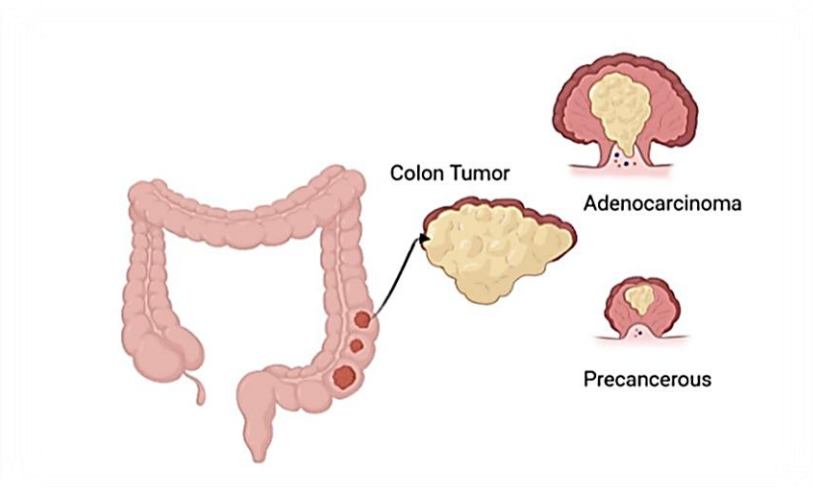
الشكل:	رقم الصفحة
الشكل (1): رسم توضيحي لتطور سرطان القولون.	6
الشكل (2): الانتشار العالمي لأنواع السرطان المختلفة بين البشر	7
الشكل (3): المعدلات العالمية المُقدَّرة للإصابة بسرطان القولون لعام 2020.	8
الشكل (4): رسم توضيحي لنمو الورم عبر الطبقة المخاطية للقولون	10
الشكل (5): رسم توضيحي لوجود خلايا ورم سرطاني في القولون	12
الشكل (6): الطرق الجراحية (الباضعة) والطرق غير الباضعة، في تشخيص سرطان القولون	13
الشكل (7): تصوير الخلايا السرطانية باستخدام طرق الاستهداف النشط والسلبي	20
الشكل (8): التطبيق المحتمل لأيونات المغنيزيوم في علاج السرطان.	30
الشكل (9): العلاقات المتبادلة بين المغنيزيوم (Mg++) وحالات السرطان المختلفة.	32
الشكل (10): العلاقة بين انخفاض أيونات المغنيزيوم والسرطانات.	46
الجدول (1): الطرق التشخيصية الجزيئية لسرطان القولون والمستقيم.	14
الجدول (2): الجينات الأكثر أهمية المطلوبة لتطور السرطان ومواقعها.	15
الجدول (3): الجسيمات النانوية المُستخدمة لتحسين التصوير الطبي.	21

1. المقدمة Introduction:

يُصنَّف سرطان القولون والمستقيم (CRC) كثالث أكثر أنواع السرطان تشخيصاً بعد سرطان الثدي والرئة، ويحتل المرتبة الثانية كأكثر سبب للوفيات المرتبطة بالسرطان [1]. يتم تشخيص هذا النوع من السرطان لدى الذكور أكثر من الإناث [2]. قد يظهر في القولون أو الشرج أو المستقيم، ويُشار إلى جميع هذه الأنواع بمصطلح "سرطان القولون" أو "سرطان القولون والمستقيم". وفقاً للوكالة الدولية لأبحاث السرطان (IARC)، من المتوقع أن يرتفع العبء العالمي لسرطان القولون والمستقيم بنسبة 56% بين عامي 2020و2040، بما يعادل أكثر من 3 ملايين حالة سنوياً، مع توقُّع زيادة الوفيات بنسبة 69% لتصل إلى نحو 1,6 مليون حالة وفاة بحلول 2040، وستكون هذه الزيادة أكثر وضوحاً في المجتمعات ذات مؤشر التنمية البشرية المرتفع [3].

بشكل عام، يتطور سرطان القولون عندما تتعرض المادة الوراثية (DNA) في الخلايا السليمة لطفرات جينية. يحمل DNA التعليمات التي تتحكم في وظائف الخلية. يمر المرض بأربع مراحل: في المرحلتين الأولى والثانية، تنقسم الخلايا السليمة بشكل طبيعي للحفاظ على وظائف جدار القولون. أما في المرحلة الثالثة، تستمر الخلايا السرطانية في التكاثر رغم عدم الحاجة إلى المزيد من الخلايا بسبب تلف DNA، مما يؤدي إلى تكوُّن ورم يغزو الأنسجة المجاورة ويصل إلى العقد اللمفاوية القريبة (كما هو موضح في الشكل 1). وفي المرحلتين الثالثة والرابعة، تنتشر الخلايا السرطانية إلى أجزاء أخرى من الجسم من خلال النقائل السرطانية (Metastasis) [4].

تتزايد معدلات الإصابة بهذا السرطان عالمياً كل عام، خاصة في الدول الغربية، بسبب تداخل عوامل متعددة مثل العوامل الجينية/الوراثية، والبيئية، وأنماط الحياة. على سبيل المثال، تشير جمعية السرطان الأمريكية إلى أن التاريخ العائلي والجينات المرتبطة بأمراض مثل السكري والسمنة تزيد من خطر الإصابة، ويزداد خطر الإصابة أيضاً لدى الأشخاص الذين لا يمارسون النشاط البدني ويتناولون اللحوم الحمراء بانتظام. كما قد تزيد عوامل مثل العمل ليلاً، والتدخين، والإفراط في شرب الكحول من احتمالية الوفاة بهذا النوع من السرطان [5].

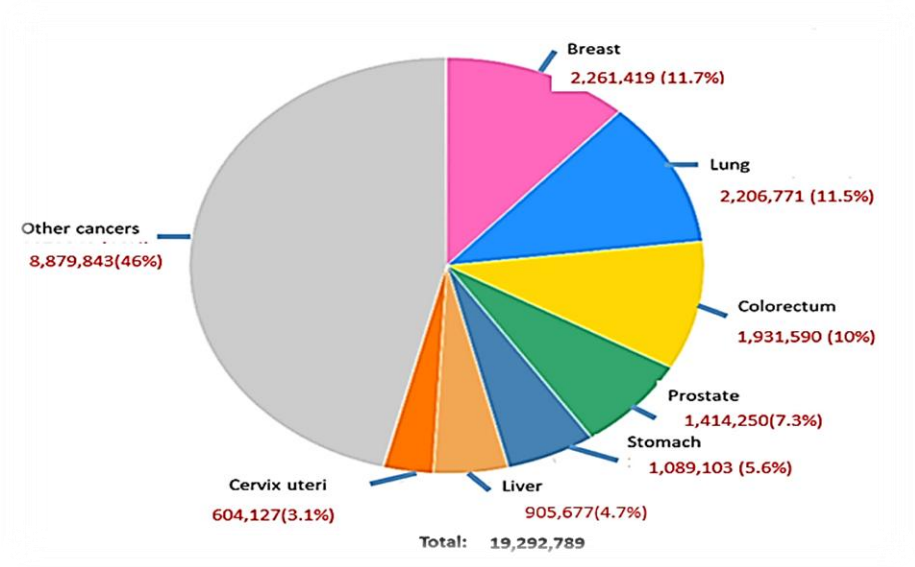


الشكل (1): رسم توضيحي لتطور سرطان القولون.

يمكن علاج سرطان القولون والمستقيم (CRC) بسهولة إذا تم اكتشافه في مراحله المبكرة؛ ومع ذلك، قد تحتاج بعض الحالات إلى 15 عاماً للتطور، بينما تتطور حالات أخرى بسرعة أكبر. يزيد التشخيص المبكر في المراحل 0 أو I أو II من فرصة البقاء على قيد الحياة إلى أكثر من80%، بينما تنخفض هذه الفرصة إلى أقل من 10% في الحالات المتأخرة (المرحلتين III أو IV) عند انتشار النقائل السرطانية (Metastasis) [6].

تشمل طرق التشخيص المستخدمة: تنظير القولون، وفحوص البراز، واختبار الدم الخفي، والفحوص المناعية البرازية. تعمل العديد من الدراسات على تقليل الاعتماد على تنظير القولون بسبب تكلفته العالية ومخاطره المحتملة مثل ثقب القولون، أو النزيف داخل البطن، أو بسبب حدوث الالتهابات. يوجد أنواع عديدة من سرطانات القولون، أشهرها الأدينوكارسينوما (Adenocarcinoma) التي تُنتج المخاط في القولون أو المستقيم).

أما الأنواع الأقل شيوعاً فتشمل: الأورام اللمفاوية (Lymphomas) في العقد اللمفاوية، والأورام السرطانية (Carcinoids) التي تنشأ من الخلايا المنتجة للهرمونات، والساركومة (Sarcomas) في الأنسجة الرخوة، وأورام أنسجة وعضلات المعدة والأمعاء (Gastrointestinal stromal tumors) [7].



الشكل (2): الانتشار العالمي لأنواع السرطان المختلفة بين البشر

2. عوامل خطر تطور سرطان القولون والمستقيم (CRC):

يُعتبر سرطان القولون والمستقيم ثاني أكثر أنواع السرطان شيوعاً لدى الذكور والإناث، مع وجود دراسات تُشير إلى تأثر الذكور بشكل أكبر من الإناث. يزداد خطر الإصابة بهذا السرطان بشكل ملحوظ بعد سن 50 عاماً، بينما تبدأ النسبة في الارتفاع من سن 40عاماً [8]. هناك العديد من عوامل الخطر التي تساهم في تطور المرض، وأهمها التاريخ العائلي والتاريخ الطبي للمريض. يُزيد العامل الجيني من احتمالية الإصابة، ويعتمد ذلك على عدد الأقارب المصابين ودرجة قرابتهم [9].

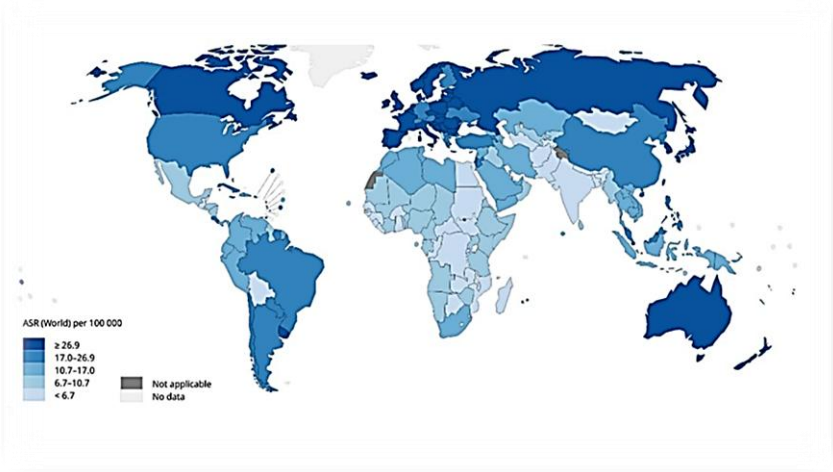
كما يلعب التاريخ الطبي للإصابة بأمراض الأمعاء الالتهابية (مثل التهاب القولون التقرحي أو داء كرون) دوراً في زيادة الخطر. بالإضافة إلى ذلك، فإن المرضى الذين خضعوا لعلاجات سرطانية سابقة أو يعانون من السكري أكثر عُرضة للإصابة، ويحتاجون إلى فحوص دورية. وجدت دراسات يابانية وكورية أن الطول يُعد أحد عوامل الخطر لدى الجنسين [10]، بينما ربطت دراسات أخرى بين السمنة وزيادة الوزن وارتفاع احتمالية الإصابة. هناك أيضاً ارتباط بين النظام الغذائي ونمط الحياة مع سرطان القولون والمستقيم؛ فاستهلاك كميات كبيرة من اللحوم الحمراء يرفع الخطر، بينما قد تؤدي التمارين المنتظمة إلى تأخير الإصابة [11].

بالإضافة لذلك، يزيد شرب الكحول والتدخين من حدة المضاعفات ومعدل الوفيات المرتبطة بالسرطان. وفقاً للوكالة الدولية لأبحاث السرطان (IARC) التابعة لمنظمة الصحة العالمية (WHO)، يُظهر الشكل 3 زيادة كبيرة في حالات سرطان القولون والمستقيم في المناطق الشمالية والجنوبية البعيدة من العالم مقارنة بالمناطق الوسطى، بينما سجلت مناطق أفريقيا والهند أقل النسب [12]. تزداد معدلات الإصابة مع التقدم في العمر، لكن حوالي 40٪ من الحالات تُشخص بعد سن 75 عاماً [14,13].

يتم تشخيص حوالي 40٪ من المرضى في المرحلتين الأولى والثانية، و 40٪ في المرحلة الثالثة، و 20 ٪ في المرحلة الرابعة [15,16]. يزداد الخطر لدى المرضى الذين لديهم زوائد لحمية قولونية Colonic Polyps (هي نتوءات أو زوائد غير طبيعية تنمو على البطانة الداخلية للقولون أو المستقيم.) أو إصابة أحد الأقارب المقربين بالسرطان أو الزوائد اللحمية القولونية [17,18].

كما ترفع الأمراض الالتهابية المزمنة للأمعاء (مثل التهاب القولون التقرحي وداء كرون) من احتمالية الإصابة، حيث يُقدَّر خطر الإصابة بالسرطان لدى هؤلاء المرضى بنحو 15–20٪ بعد 30 عاماً، خاصة عند وجود التهاب القولون التقرحي [19]. يُظهر التدخين تأثيره السلبي عبر زيادة خطر الإصابة بسرطاني القولون والمستقيم ومعدل الوفيات الناجمة عنهما [20].

في المقابل، قد يكون للنشاط البدني [21]، وتناول الأسبرين يومياً [22]، ومكملات فيتامين د مع الكالسيوم تأثير وقائي [23]. كما تشير بعض الدراسات إلى أن زيادة استهلاك الخضار والفواكه مع تقليل اللحوم قد يخفض خطر الإصابة، خاصة في الجانب الأيسر من القولون.



الشكل (3): المعدلات العالمية المُقدَّرة للإصابة بسرطان القولون لعام 2020.

3.مراحل تطور سرطان القولون والمستقيم (CRC):

يتم تصنيف مراحل تطور سرطان القولون إلى ثلاث مراحل رئيسية (من 0 إلى IV) تُعرف مجتمعةً بنظامTNM، وهو نظام أعدَّه الاتحاد الدولي لمكافحة السرطان (Union for International Cancer Control) واعتمدته لاحقاً لجنة السرطان المشتركة الأمريكية [12].

يعتمد هذا النظام على ثلاث معايير:

❖ الورم الأولي (Tumor – T): حجم الورم ومدى اختراقه لجدار القولون.

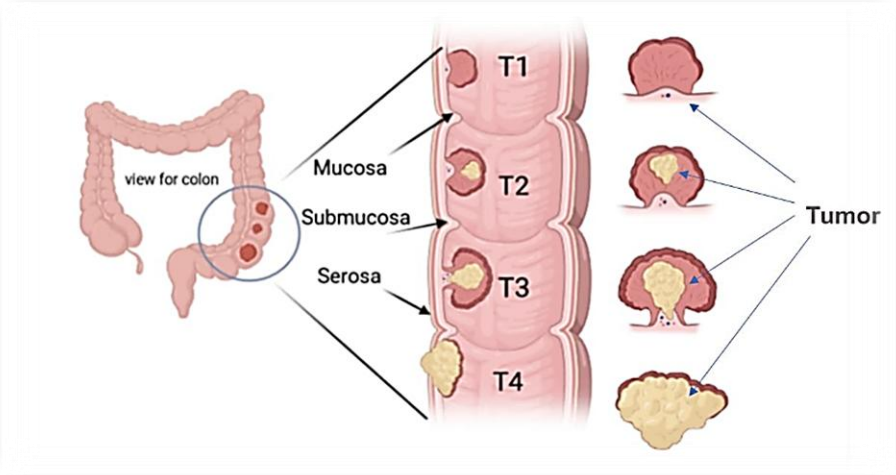
لا يوجد ورم أولي.	**T0**
الورم محدود في الطبقة المخاطية (الطبقة الداخلية).	**Tis**
اختراق الورم للطبقة تحت المخاطية.	**T1**
اختراق الورم للطبقة العضلية.	**T2**
اختراق الورم للطبقة المصلية (الخارجية).	**T3**
غزو الأعضاء المجاورة (مثل المثانة) أو الغشاء البريتوني الحشوي.	**T4**

❖ انتشاره إلى العقد اللمفاوية (Node – N): عدد العقد المصابة.

لا يوجد انتشار إلى العقد اللمفاوية.	N0
انتشار إلى 1–3 عقد لمفاوية قريبة.	N1
انتشار إلى 4 عقد لمفاوية أو أكثر.	N2

❖ وجود نقائل (Metastasis – M): انتشار السرطان إلى أعضاء بعيدة (مثل الكبد أو الرئتين).

M0	لا يوجد نقائل بعيدة.
M1	انتشار إلى عضو بعيد واحد (مثل الكبد أو الرئتين).
M2	انتشار إلى عضوين بعيدين أو أكثر.
M3	انتشار واسع عبر الغشاء البريتواني.



الشكل (4): رسم توضيحي لنمو الورم عبر الطبقة المخاطية للقولون، والمراحل المختلفة لسرطان القولون والمستقيم(T1 ، T2، T3،T4 وفقاً لنظام TNM)

1.3. تصنيف مراحل سرطان القولون والمستقيم:

❖ **المرحلة 0 (Tis, N0, M0):**

المرحلة الأولية المبكرة جداً، حيث يقتصر الورم على الطبقة المخاطية (الداخلية) للقولون دون نمو خارجها.

❖ **المرحلة 1 (T1–T2, N0, M0):**

يخترق الورم الطبقة تحت المخاطية (Submucosa) أو العضلية دون انتشاره إلى العقد اللمفاوية.

❖ **المرحلة 2:**

يتطور الورم دون انتشاره إلى العقد اللمفاوية، وتنقسم إلى:

- **A2** (T3, N0, M0): يصل إلى الطبقات الخارجية للقولون دون اختراقها بالكامل.
- **B2** (T4a, N0, M0) : يصل إلى الغشاء البريتوني الحشوي
- **C2** (T4b, N0, M0): يغزو الأعضاء أو الأنسجة المجاورة .

❖ **المرحلة 3:**

- **A3** (T1-T2, N1, M0): ينتشر الورم إلى العقد اللمفاوية القريبة.
- **B3** (T3-T4, N1, M0): يصيب الورم 3–4 عقد لمفاوية أو أكثر.
- **C3** (any T, N2, M0): يخترق الورم الطبقات العضلية ويصيب 4 عقد لمفاوية أو أكثر في المنطقة المصابة.

❖ **المرحلة 4:**

- **A4** (any T, any N, M1): ينتشر الورم إلى عضو بعيد واحد كالكبد أو الرئتين.
- **B4** (Any T, Any N, M2): يصل إلى الورم عضوين بعيدين أو أكثر.
- **C4** (Any T, Any N, M3): ينتشر الورم عبر الغشاء البريتواني بأكمله.

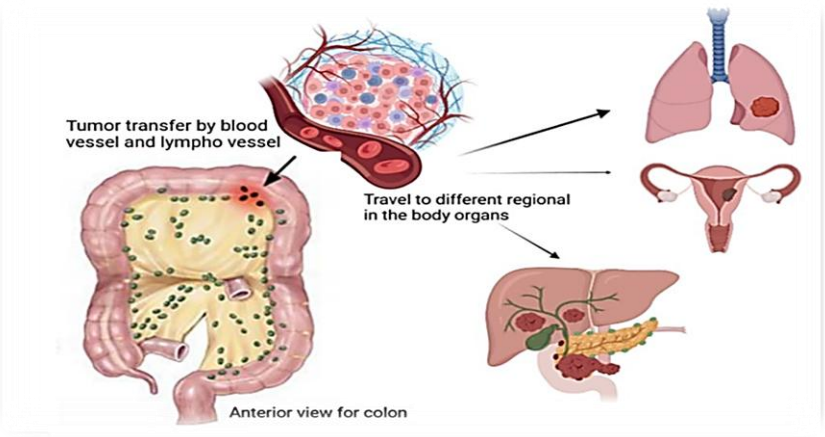
أما بالنسبة للتصنيف النسيجي، يُحدَّد مدى تشابه الخلايا السرطانية مع الخلايا الطبيعية تحت المجهر، ويُصنَّف الورم من الدرجة 1 الأقل عدوانية، تشبه الخلايا الطبيعية إلى الدرجة الرابعة الأكثر عدوانية، وتتميز بنموها السريع. تُشير الدرجات العالية إلى نمو أسرع وتطور أشرس للمرض [24].

❖ الدرجة 1 (منخفضة): الخلايا تشبه الخلايا الطبيعية، نمو بطيء.

❖ الدرجة 2 (متوسطة): اختلاف معتدل في الشكل.

❖ الدرجة 3 (عالية): خلايا شديدة الاختلاف، نمو سريع.

❖ الدرجة 4 (غير متمايزة): خلايا شاذة تمامًا، عدوانية جدًا.



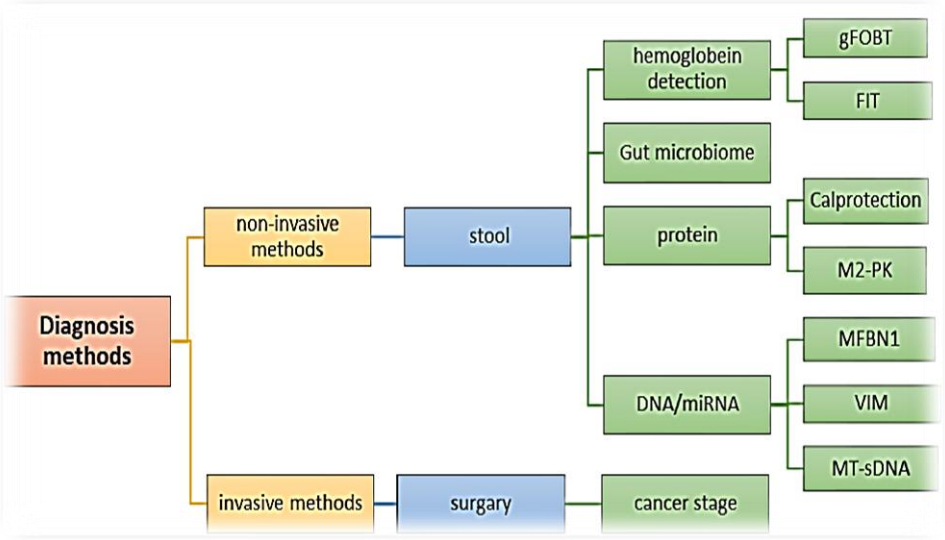
الشكل(5) : رسم توضيحي لوجود خلايا ورم سرطاني في القولون، حيث يمكنها الانتقال إلى مناطق مختلفة من جسم الإنسان مثل الرئتين، الكبد، والمبيضين.

4.استراتيجيات تشخيص سرطان القولون والمستقيم(CRC) :

تُستخدم عدة طرق لاكتشاف الورم في مراحله المبكرة (كما هو موضح في **الشكل** 6) .رغم صعوبة الاعتماد على عينات الدم وحدها لتشخيصCRC ، إلا أن هناك أساليب تشخيصية متعددة تشمل طرقاً غير جراحية مثل الفحوص المخبرية بالإضافة إلى الطرق التصويرية والجراحية مثل التنظير. تُساعد الطرق المتقدمة مثل التوصيف الجيني والجزيئي للورم في التشخيص، لكنها ما تزال مرتبطة بتحديات مثل ضعف دقة التشخيص في بعض الحالات، في الممارسة السريرية، تُستخدم المؤشرات الحيوية (مثل تحاليل الحمض النووي) والتشخيص الجزيئي (مثل تحليل miRNA لاكتشاف المرض بدقة عالية).

1.4. أعراض سرطان القولون والمستقيم:

تشمل الأعراض العامة لدى المرضى: تغيرات في عادات التبرز، ونزيف شرجي، ودم في البراز، وآلام بطنية، وتشنجات، وفقدان وزن غير مبرر، أو إرهاق. يُعد الكشف المبكر عن سرطان القولون عاملاً شديد الأهمية لزيادة فرص النجاح في العلاج، غالباً لا تظهر أعراض شديدة في المراحل الأولى. أكثر الأعراض شيوعاً تشمل النزيف الشرجي، أو براز داكن اللون، أو دم في البراز، وتغيرات مفاجئة في نمط التبرز مثل الإمساك [25].



الشكل (6): الطرق الجراحية (الباضعة) والطرق غير الباضعة، في تشخيص سرطان القولون

2.4. المؤشرات الحيوية الكيميائية والجزيئية:

تُستخدم عدة أنواع من المؤشرات الحيوية والجزيئات الكيميائية في تشخيص سرطان القولون والمستقيم، مثل البروتينات، والحمض النووي الخاص بالورم، والخلايا المشتقة من الورم، وmiRNA، وCEA، وM2-PK. يمكن اكتشاف هذه المركبات الجزيئية في سوائل الجسم مثل البول، والسائل النخاعي، وسوائل الاستسقاء في البطن، والانصباب الجنبي، والدم، والبراز، وبعض الخزعات السائلة التي تحتوي على خلايا خبيثة. تُعد هذه الطريقة التشخيصية أفضل من فحص الدم الخفي في البراز أو الفحص المناعي البرازي؛ نظراً لسرعة نتائجها، وكونها غير باضعة، وبسبب تكلفتها المنخفضة نسبياً، مع تمتعها بحساسية ونوعية أعلى في الكشف عن المؤشرات الحيوية الجزيئية [26].

بالإضافة لذلك يتم التشخيص من خلال الكشف عن الخلايا الورمية المنتشرة Circulating Tumor Cells – CTCs وهي خلايا سرطانية توجد في مجرى الدم أو حول الورم. تُعد هذه الخلايا أحد المؤشرات الحيوية المُستخدمة للكشف عن السرطان أو تقييم فعالية العلاجات [27].

الجدول (1): الطرق التشخيصية الجزيئية لسرطان القولون والمستقيم.

المؤشرات الجزيئية	الوصف	طرق التشخيص	المرجع
CEA المستضد السرطاني الجنيني	بروتين في الدم	يتم قياسه باستخدام فحص دم. يشير ارتفاع مستوى CEA إلى وجود سرطان القولون.	[27]
الكالبروتكتين	**بروتين في البراز**	طريقة فحص غير باضعة. قد يشير ارتفاع مستوى البروتين في البراز عن المعدل الطبيعي إلى وجود سرطان القولون والمستقيم.	[27]
M2–PK	وهو إنزيم يرتفع مستواه عادة في دم المرضى المصابين بسرطان القولون.	يتم قياسه باستخدام فحص الدم. يشير ارتفاع مستوى M2–PK إلى وجود سرطان القولون.	[27]
S100A12	بروتين موجود في الدم	يتم قياسه باستخدام فحص دم. قد يشير ارتفاع مستوى S100A12 إلى وجود سرطان القولون.	[27]
Microsatellite instability (MSI)	وهو عبارة عن تغيير جيني.	وهو فحص جيني لأنسجة الورم. وجود MSI قد يشير إلى ارتفاع احتمالية الإصابة بسرطان القولون.	[27]
KRAS طفرات	هذا هو التغيير الجيني الموجود في حوالي 40٪ من حالات سرطان القولون.	يتم تشخيصه من خلال الفحص الجيني لأنسجة الورم. وجود طفرة في جين KRAS قد يشير إلى ارتفاع احتمالية الإصابة بسرطان القولون.	[27]

3.4. تشخيص سرطان القولون والمستقيم عبر الطرق النانوية الجزيئية:

ثبت وجود اختلال في تنظيم بعض الـ miRNAs مثلmiR-18a ، miR-21، miR-155، miR-221 , miR-375 في عدة أنواع من السرطانات، بما في ذلك سرطانات الثدي، الرئة، القولون، البنكرياس، البروستاتا، المعدة، المبيض، المريء، والكبد [28]. تعتمد بعض المؤشرات الحيوية للكشف عن السرطان على مؤشرات الحمض النووي (DNA) الموجودة في عينات الدم أو البراز، مثل اختبار الحمض النووي المناعي البرازي .كما تتوفر فحوص تعتمد على عينات الدم للكشف عن البروتينات والبروتينات السكرية تتوفر العديد من اختبارات المؤشرات الحيوية في الدم التي تستهدف البروتينات والبروتينات السكرية مثل الميوسينات (Mucins) وهي بروتينات سكرية تُفرزها الخلايا الظهارية (Epithelial Cells) لتشكيل طبقة واقية.

ترتبط مستوياتها غير الطبيعية بسرطانات مثل سرطان القولون والبنكرياس، بالإضافة إلى اختبارات الحمض النووي الخالي من الخلايا (cfDNA) وهي عبارة عن شدف من ال DNA تتحرر من الخلايا الميتة أو السرطانية إلى مجرى الدم. يُستخدم الاختبار لاكتشاف الطفرات الجينية أو التغيرات الورمية (مثل طفرات KRAS في سرطان القولون) [29].

قد تُستخدم جينات محددة ضرورية لعملية التحول السرطاني كإشارات للكشف عن هذه الأورام إذا وُجدت في البراز أو الأنسجة [30].

الجدول (2): الجينات الأكثر أهمية المطلوبة لتطور السرطان ومواقعها [30].

العينة	الموقع الكروموسومي
البراز	5q21, 17p13, and 12p
الأنسجة	17p13, 3p22, 2q31–33, 2p21, 18q21, 20q11, 18q21, 2p21, 7p22, and 3p21
المفرزات القولونية والحمض النووي القولوني	12p

الحمض النووي الورمي (ctDNA): يُعد أحد الطرق التشخيصية للكشف عن السرطان، حيث تُشير المستويات المرتفعة من **الحمض النووي الخالي من الخلايا (cfDNA) (بين 180 و200) إلى وجود ورم. يُعزى وجود هذا الحمض النووي أو النيوكليوسومات في الدم إلى اختلال تنظيم إنزيمات الكاسباز (Caspases) [26]. رغم أن تركيزه قد يرتفع في حالات مثل السكتات الدماغية، إلا أنه مؤشر موثوق لتشخيص سرطان القولون والمستقيم وتقييم فعالية العلاج [31].

الـ miRNA في الدوران (c–miRNA): يُستخدم حديثاً كطريقة تشخيصية غير باضعة لسرطان القولون والمستقيم [32]. يلعب دوراً في تنظيم دورة الخلية، واختلال وظائفه يرتبط بأمراض مثل السرطان. توجد تراكيز أعلى من الـ miRNA في البلازما مقارنة بالمصل. تُستخدم الأنواع التي تزيد أو تقل بشكل ملحوظ (مثل miRNA 230 مرتبطة بتحول الغشاء المخاطي المعوي من الحالة الحميدة إلى السرطانية) كمؤشرات سريرية [33].

متيلة جين SEPT9: من أهم المؤشرات الحيوية الدموية للكشف عن سرطان القولون، وتُستخدم لتحديد مرحلة المرض. تتراوح دقتها بين 57% إلى 64% في المراحل المبكرة (0–I)، بينما تزداد في الحالات المتقدمة [34].

الـ RNA الطويل غير المشفر (lncRNA): يوجد في جميع سوائل الجسم (مثل الدم، البلازما، البول)، وينقسم إلى نوعين:

- ❖ الـ RNA الصغير غير المشفر (حوالي 200 نوكليوتيد)، مثل الـ miRNA وsiRNA.
- ❖ الـ RNA الطويل غير المشفر (أكثر من 200 نوكليوتيد)، والذي يؤثر على الخلايا السرطانية عبر آليات متعددة. ترتبط بعض أنواعه بمراحل تطور السرطان، لكن هذه الطريقة مكلفة وتستغرق وقتاً طويلاً ودقة نتائجها محدودة.

4.4. المؤشرات الحيوية الكروموسومية لسرطان القولون والمستقيم:

يُعد فقدان التغاير الجيني (Loss of Heterozygosity – LOH) في منطقة كروموسوم 18 qأمراً شائعًا في المراحل المتأخرة من تطور سرطان القولون، وهو يرتبط عكسيًا مع عدم استقرار MSI.

أظهرت الدراسات أن فقدان التغاير الجيني في كروموسوم q18 يتنبأ بفترات بقاء أقصر لمرضى سرطان القولون والمستقيم، في حين يرتبط الوضع MSI–high بإنذار أفضل [35].

فقدان التغاير الجيني (LOH) في كروموسوم q18:

- ❖ يُستخدم كعلامة حيوية لاتخاذ القرارات العلاجية، حيث أظهرت دراسات أن العلاج الكيميائي لا يؤدي إلى الشفاء التام في الحالات ذات LOH.
- ❖ يُعتبر مؤشرًا لضرورة استخدام علاجات مُستهدفة أو مُكثفة.

طفرة P53 (في المنطقة p1317 من الكروموسوم):

- ❖ المرضى الحاملون لهذه الطفرة غالبًا ما يستجيبون بشكل أفضل للعلاج الكيميائي مقارنة بالجراحة وحدها [36].
- ❖ تُسهم الطفرة في زيادة عدوانية الورم ومقاومته للعلاجات التقليدية.

العلاقة بين LOH و MSI:

العلامة	التأثير على الإنذار	الاستجابة للعلاج
LOHفي q18	إنذار أسوأ (بقاء أقصر)	مقاومة نسبية للعلاج الكيميائي
MSI–high	إنذار أفضل	استجابة جيدة للعلاج المناعي

5.4. الميتاجينوميات البرازية:

التحاليل الميتاجينومية هي تقنيات تُستخدم لدراسة المادة الجينية (DNA/RNA) المُستخلصة مباشرةً من عينات بيئية أو سريرية (مثل البراز،أو أنسجة الجسم) دون الحاجة إلى زراعة الميكروبات في المختبر. تهدف لفهم التنوع الوظيفي والتركيبي للميكروبات في بيئاتها الطبيعية.عادةً ما يكون الفحص البرازي أول اختبار يطلبه الأطباء للكشف عن الدم في العينة. هناك نوعان من الفحوص: اختبار الدم الخفي (Gfobt) الذي يكشف عن وجود الدم في البراز، والفحص المناعي البرازي (FIT) الأكثر دقةً لكونه يكتشف الهيموجلوبين في العينة [7].

حديثاً، اختُبرت دراسات الميتاجينوميات البرازية باستخدام بيانات لتأكيد فعالية مؤشرات الميكروبيوم التشخيصية عبر مجموعات سكانية مختلفة، حيث تم تحديد 29 نوعاً بكتيرياً رئيسياً مرتبطاً بزيادة خطر سرطان القولون والمستقيم. أثبتت العلامات الميكروبية فعاليتها كطريقة تشخيصية مبكرة للسرطان، وقد تساهم في تقليل الوفيات المرتبطة به.

أظهرت دراسات أخرى زيادة في نسب بكتيريا مثل Parvimonas micraSolobacterium moorei وPeptostreptococcus stomatitis في ميكروبيوم براز المرضى. تم تأكيد هذا الأمر عبر تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) وتم اكتشاف زيادة ملحوظة في بكتيريا Fusobacterium nucleatum في عينات براز وأنسجة المرضى، بالإضافة إلى ذلك تم إجراء تحاليل ميتاجينومية أظهرت تركيزاً عالياً للجينات البكتيرية المرتبطة بزيادة شدة الورم. كشفت دراسات مقارنة بين عينات مرضى سرطان القولون وعينات شاهدة عن انتشار جينات الذيفانات (مثل enterotoxigenic B وETBF) بشكل أعلى، حيث رُصد جين bft (المُشفّر لذيفان B. fragilis) في الغشاء المخاطي والبراز، خاصة في المراحل المتأخرة من السرطان [14].

أما من ناحية المستقلبات فقد أظهرت دراسات حديثة أن اختلال توازن ميكروبيوم الأمعاء يؤدي إلى انخفاض تركيز الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة (SCFAs) التي تُنتج عادةً عن تخمير الكربوهيدرات في القولون وتلعب دوراً حيوياً في الحفاظ على توازن الأمعاء. يمكن أن يكون قياس هذه الأحماض في البراز مؤشراً حيوياً غير باضع لتشخيص أمراض الأمعاء، بما في ذلك السرطان.

6.4. مؤشرات حيوية أخرى:

كشفت أبحاث حديثة عن مؤشرات حيوية جديدة في القناة الهضمية قد تكون مفيدة في تشخيص وتوقع تطور سرطان القولون والمستقيم (CRC). ومع ذلك، هناك عدة تحديات في وجه استخدام المؤشرات الحيوية في التطبيقات السريرية. أولاً، في معظم الأحيان تكون حساسيتها في المراحل المبكرة لسرطان القولون ضعيفة جدًا. بالإضافة لذلك، يجب أن تكون العينات عالية الجودة، كما أن التكلفة مرتفعة للغاية [29]. إلا أن الطرق التشخيصية الجراحية باهظة الثمن وتنطوي على مخاطر صحية عديدة، مثل النزيف داخل البطن، وثقب القولون، والنزيف بعد استئصال السلائل، واحتمال الإصابة بالعدوى.

ومع ذلك، وقبل إجراء تشخيص جراحي، ينصح الأطباء عادةً باستخدام تنظير القولون والتصوير المقطعي المحوسب (CT) لتقييم القولون بأكمله بدقة. وبمجرد اكتشاف مشكلة، يُجرى التدخل الجراحي لتقييم مرحلة السرطان بشكل كامل ووضع خطة علاجية أفضل. إضافة إلى ذلك، هناك دراسات عديدة تتعلق ببعض المؤشرات الحيوية التنبؤية لدى مرضى سرطان القولون والمستقيم، مثل العلاج بمضادات مستقبل عامل النمو البشري (EGFR).

يؤثر هذا التحور الجيني على 37% من المرضى، وهو الأكثر شيوعًا في الأمراض الورمية، ويُعتبر ذا أهمية كبيرة في سرطان القولون والمستقيم، حيث يُستخدم كعامل تنبؤي للاستجابة للأجسام المضادة لل EGFR، فضلاً عن كونه عاملًا تنبؤيًا للعلاج. أما المؤشر الحيوي الآخر فيتعلق بالسمية المحتملة لعقار إيرينوتيكان (irinotecan).

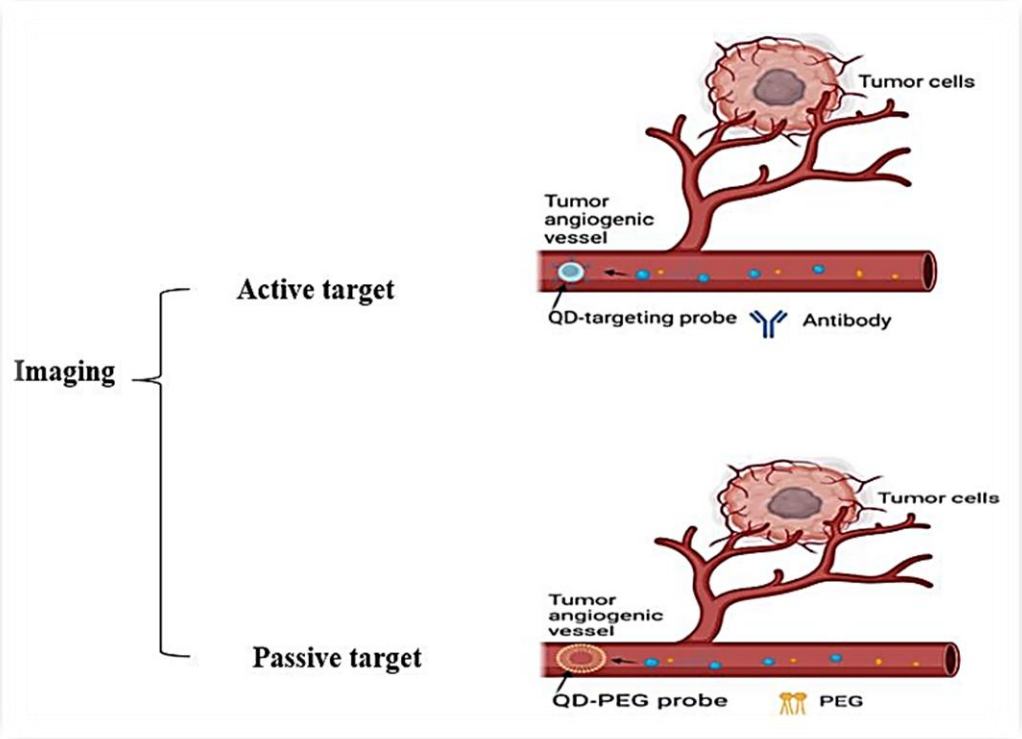
يُثبط هذا العامل تكاثر خلايا الموت المبرمج (الاستماتة)، ويُعتبر إنزيم UGT1A1 مؤشرًا حيويًا بالغ الأهمية للسمية المحتملة للإيرينوتيكان، إلا أنه لا يُظهر استجابةً كافيةً للعلاجات. أما فيما يخص المؤشرات الحيوية للعلاج الموجه لعامل نمو البطانة الوعائية (VEGF)، فقد تم طرح أدوية مضادة لتكوين الأوعية الدموية، مثل بيفاسيزوماب (bevacizumab) وريجورافينيب (regorafenib) وأفلبرسيبت (aflibercept). ومع ذلك، لا توجد دراسات تثبت فاعليتها كعوامل تنبؤية.

7.4. دراسات التصوير:

يتم تشخيص سرطان القولون والمستقيم (CRC) باستخدام مجموعة من أساليب التصوير، بما في ذلك التصوير بالموجات فوق الصوتية عبر المستقيم (TRU)، والتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)، والتصوير المقطعي للقولون (CTC). تساعد أدوات التصوير مثل التصوير المقطعي المحوسب (CT)، والتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)، والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) في تحديد مرحلة المرض من خلال تقييم حجم السرطان، ومدى غزوه للأنسجة المجاورة، وانتشاره إلى العقد اللمفاوية، وإمكانية انتقاله إلى مواقع بعيدة. تُساهم هذه المعلومات في اتخاذ قرارات العلاج. يمكن الاستفادة من التقنيات في التقييم الجراحي للكشف المبكر ومقارنة النتائج قبل العلاج أو بعده.

كما يمكّن التصوير الدقيق أطباء الأورام والجراحين من التخطيط للعلاج الإشعاعي أو الكيميائي قبل الجراحة بدقة أكبر، مثل اختيار مجال الجرعة الإشعاعية المناسبة، أو تحديد الجدول الزمني الأمثل للعلاج الكيميائي.

ومع ذلك، تظل هذه التقنيات أقل دقة في اكتشاف السلائل الصغيرة، وقد تعطي نتائج إيجابية خاطئة في تحديد المرحلة السريرية لدى مرضى سرطان القولون والمستقيم. في بعض التطبيقات الطبية، تُستخدم جسيمات نانوية مثل Fe3O4، وα–Fe2O3، وγ–Fe2O3، وPNA، وAuNPs، حيث تم تحديد جسيمات مختلفة في الجدول 4 يمكن اعتبارها مرشحة مناسبة. على سبيل المثال، تُعد جسيمات Fe3O4 (الماغنتيت)، وα–Fe2O3 (الهيماتيت)، وγ–Fe2O3 (الماغيميت) النانوية خيارات قابلة للتطبيق في تقنيات مثل الفحص المجهري الإلكتروني الماسح بانبعاث الحقل (FESEM)، ومطيافية الأشعة الضوئية السينية (XPS)، ومطيافية تشتت الطاقة للأشعة السينية (EDX)، ومطيافية حيود الأشعة السينية (XRD)، ومطيافية الأشعة تحت الحمراء بتحويل فوريه للكشف عن السرطان [37]. تم توضيح هذه التقنيات وفوائد استخدام بعض الجسيمات النانوية في التصوير.



الشكل (7): رسم توضيحي لتصوير الخلايا السرطانية باستخدام طرق الاستهداف النشط (الأجسام المضادة – Antibodies) والاستهداف السلبي (PEG).

الجدول (3): الجسيمات النانوية المُستخدمة لتحسين التصوير الطبي.

الجزيئات النانوية	طريقة التصوير	الفوائد	النتائج
Peanut agglutinin (PNA)	الفلورة	اكتشاف أنسجة سرطان القولون والمستقيم صغيرة الحجم في المرحلة المبكرة	تصوير أفضل للأغشية المخاطية ولخلايا سرطان القولون والمستقيم
maghemite Fe_2O_3 and γ-Fe_2O_3	مطيافية رامان	إمكانية كبيرة لتشخيص سرطان القولون والمستقيم	
AuNPs	مطيافية رامان (SERS)	يتم التفريق بين الخلايا الطبيعية والمصل السرطاني	تحسين الرؤية والكشف عن المصل السرطاني
Quantum dots (QDs)	الفلورة	تصدر من الأطوال الموجية المرئية إلى الأشعة تحت الحمراء عند الإثارة	تصوير أفضل للخلايا السرطانية
Raman scattering (RS) and fiber optic probes		القدرة على العمل في الأعضاء المجوفة وتشخيص سرطان القولون والمستقيم	تقنية تعتمد على خلية واحدة مع تصوير أفضل للسرطان
H2O2	الفلورة	الكشف عن الخلايا السرطانية في الدوران	استهداف الورم والتصوير بشكل أفضل
Element barium	X-ray	المساعدة في تحسين جودة صور الأشعة السينية	محلول الباريوم يغطي بطانة القولون

يُستخدم التصوير المقطعي للقولون للكشف عن السرطانات والحالات الأخرى التي تؤثر على القولون. كما يتم البحث عن زوائد كبيرة، مثل الزوائد اللحمية، داخل المستقيم والقولون لدى المرضى. تُعد الزوائد اللحمية نمواً على بطانة القولون قد تتحول أحيانًا إلى سرطانات [38].

8.4. تنظير القولون:

يُعتبر تنظير القولون الطريقة التشخيصية الرئيسية لاكتشاف سرطان القولون. فهو يسمح للطبيب برؤية داخل القولون باستخدام كاميرا أو أخذ عينة نسيجية لإرسالها إلى المختبر لتحليلها وتحديد ما إذا كانت سرطانية أو ما قبل سرطانية أو غير سرطانية. وهو مفيد جداً لتحديد مرحلة السرطان ونوعه والمنطقة المصابة. في بعض الحالات، يمكن إزالة الورم عبر المنظار. توجد أيضاً أنواع مختلفة من تنظير القولون، بما في ذلك تنظير السيني، الذي يفحص الجزء الأخير من القولون فقط باستخدام أنبوب مرن مزود بإضاءة. مع ذلك، هناك مخاطر صحية مرتبطة بتنظير القولون، ويُصنف كطريقة جراحية باضعة. تشمل هذه المخاطر نزيفاً من موقع أخذ الخزعة أو إزالة النسيج، أو أحياناً تمزقاً أو ثقباً في جدار القولون أو المستقيم أثناء الإجراء [39].

كفحص وقائي، يوصي الأطباء بإجراء تنظير القولون كل خمس سنوات، خاصة للأفراد فوق 45 عاماً ولذوي التاريخ العائلي لسرطان القولون. كما قد يتم استخدام تنظير الكبسولة للقولون (Colon Capsule Endoscopy) وهو إجراء تشخيصي غير جراحي يُستخدم لفحص القولون والأمعاء الغليظة باستخدام كبسولة صغيرة بحجم حبة الدواء تحتوي على كاميرا مدمجة.

تُعتبر بديلًا لتنظير القولون التقليدي في بعض الحالات، خاصةً للمرضى الذين لا يستطيعون تحمل التنظير التقليدي بسبب الألم أو المخاطر الصحية. تحتوي الكبسولة على كاميرا دقيقة، مصدر ضوء، وبطارية وتلتقط آلاف الصور أثناء مرورها عبر الجهاز الهضمي ثم تُرسل الصور لاسلكيًا إلى جهاز تسجيل يرتديه المريض على خصره. تخرج الكبسولة مع البراز خلال 8–12 ساعة ثم تُحلل الصور بواسطة برامج حاسوبية متخصصة. لكن عند إجراء هذه الطريقة لا يمكن أخذ خزعات أو استئصال الزوائد اللحمية وقد لا يتم الانتباه لبعض الآفات الصغيرة مقارنة بالتنظير التقليدي. بالإضافة لتكلفتها العالية [40–43].

5. المغنيزيوم وتكوين الأورام السرطانية (Carcinogenesis):

يلعب المغنيزيوم دورًا محوريًا في العديد من التفاعلات الكيميائية الحيوية في الجسم، وتمتد أهميته لتشمل أبحاث وعلاج السرطان. تُعد العلاقة بين المغنيزيوم وتكوين الأورام السرطانية وبيولوجيا السرطان معقدة بشكل ملحوظ ولا تزال بحاجة إلى مزيد من الدراسة، مع وجود نتائج متضاربة وردت من العديد من الدراسات التجريبية والوبائية والسريرية [44].

قد يؤدي نقص المغنيزيوم إلى تأثيرات مضادة للأورام ومؤيدة للورم على حد سواء. أظهرت دراسات ما قبل سريرية أن الخلايا السرطانية في المختبر تميل إلى تراكم المغنيزيوم، وأن المستويات المرتفعة داخل الخلايا منه قد تمنح ميزة استقلابية، مما يساهم في تغييرات الحمض النووي (DNA) ويعزز اكتساب النمط الظاهري الخالد (immortal phenotype) [45].

يكون للمستويات المنخفضة من المغنيزيوم تأثيرات متناقضة، فهي تحد من تكوين الأورام وتعززه في آن واحد، حيث قد يحدث تثبيط لنمو الورم الأولي على الرغم من زيادة القدرة على الانتشار.

منذ ما يقرب من عقدين من الزمن، أظهرت دراسات أن استنزاف المغنيزيوم قد يثبط نمو الأورام الصلبة ويزيد بشكل متناقض من تكوين النقائل السرطانية (metastasis) عبر تعزيز التصاق الخلايا السرطانية نتيجة لتغير التعبير عن جزيئات الالتصاق السطحية. ومنذ ذلك الحين، تبيّن أن المغنيزيوم يؤثر على وظيفة القنوات الأيونية الغشائية في الورم مقارنة بالأنسجة الطبيعية [46].

يؤدي زيادة التعبير وتغير عمر النصف للناقلات/القنوات إلى خلق تركيز مرتفع ومستمر داخل الخلايا لأيونات محددة، مثل الكالسيوم والكلور، مما يمكن أن ينشط تحلل البروتينات، ويعزز القدرة الغازية للخلايا الخبيثة من خلال تحلل المصفوفة خارج الخلية، وهي خطوة ضرورية لتكوين النقائل. قد تثبط التراكيز العالية من الكالسيوم داخل الخلايا السرطانية أيضًا المناعة ضد الورم، كما أن المغنيزيوم، كونه مضادًا فيزيولوجياً أساسيًا داخل الخلايا للكالسيوم، قد يثبط عملية تكوين الأورام السرطانية [47].

يمكن للمغنيزيوم أن يثبط عملية تكوين الأورام السرطانية بطريقة تعتمد على تركيزه داخل الخلايا. يمكن إثبات هذه الظاهرة من خلال حقيقة أن الحيوانات التي تعاني من نقص المغنيزيوم تكون أكثر عرضة لخطر الإصابة بالسرطانات، وأن معظم مرضى السرطان يعانون من نقص المغنيزيوم.

من ناحية أخرى، فإن المستوى الأمثل من المغنيزيوم يقلل من خطر الإصابة بالسرطان عن طريق حماية الخلايا من تلف الحمض النووي (DNA) الناجم عن الجذور الحرة. يقلل المغنيزيوم من الطفرات في الخلايا في المختبر، كما أن الخلايا غير المنقسمة بنشاط، مثل الخلايا قبل السرطانية، هي الأكثر عرضة للمستويات المنخفضة من المغنيزيوم.

يقلل المغنيزيوم أيضًا من تكوين الأورام، ويبطئ تطورها، ويقلل من نشاط الأكتين، وحركة الخلايا، وغزو الخلايا السرطانية [48]. ترتبط المستويات المنخفضة من المغنيزيوم بسوء إنذار السرطان وتؤدي إلى تفاقم الالتهاب الجهازي. تؤدي زيادة تركيز المغنيزيوم خارج الخلية إلى تحفيز موت الخلايا السرطانية المبرمج (apoptosis)؛ ومع ذلك، فإن تناول مكملات المغنيزيوم لا يتسبب في موت الخلية السرطانية. بل إنه سيسرع من نمو الخلية السرطانية لأنها تحتاج إلى الطاقة لكي تموت.

يتحكم المغنيزيوم وأيونات الكالسيوم في مجموعة متنوعة وأساسية من العمليات الخلوية، مثل نسخ الجينات، وتكاثر الخلايا، والاستقلاب، والتحول الورمي (neoplastic transformation)، وتكوين الأوعية الدموية (angiogenesis)، والقدرة على الانتشار، والاستجابة المناعية، والعلاج [49]. يعمل المغنيزيوم كعامل مساعد للعديد من الإنزيمات، بما في ذلك تلك المشاركة في دفاعات الجسم المضادة للأكسدة وآليات إصلاح الحمض النووي (DNA).

من خلال دعم هذه العمليات، يمكن للمغنيزيوم نظريًا أن يقلل من الإجهاد التأكسدي وعدم الاستقرار الجيني في تطور السرطان. ارتبط نقص المغنيزيوم بالالتهاب وزيادة الجذور الحرة، حيث يمكن للوسائط الالتهابية والجذور الحرة أن تسبب تلفًا تأكسديًا للحمض النووي وتكوين الأورام.

بالإضافة إلى ذلك، يشارك المغنيزيوم في وظيفة الميتوكوندريا، وموت الخلايا المبرمج (apoptosis)، والمقاومة للعلاج. يُعد تغير التعبير و/أو نشاط قنوات المغنيزيوم أمرًا شائعًا في الخلايا السرطانية وأنسجة الأورام البشرية. في الجسم الحي، يمكن لنقص المغنيزيوم والالتهاب الناتج عنه أن يحفزا تأثيرات مضادة ومؤيدة للورم.

التغيرات في التعبير عن قناة المغنيزيوم الظهارية TRPM7 شائعة في الخلايا السرطانية وأنسجة الأورام البشرية. يرتبط نقص المغنيزيوم بتكاثر الخلايا السرطانية و/أو هجرتها. قد يلعب TRPM7 دورًا أساسيًا بسبب وظيفته القنوية التي تتوسط دخول أيونات الكالسيوم والمغنيزيوم ونشاطه الكينازي، مما يحتمل أن ينظم انقباض الأكتوميوزين (actomyosin contractility) [50].

يلعب المغنيزيوم دورًا أساسيًا في إنتاج الطاقة من خلال عمله كعامل مساعد لمعظم إنزيمات تحلل السكر (glycolysis)، ومسار تصنيع السيرين (serine synthesis pathway)، ودورة حمض الليمون (tricarboxylic acid cycle). يُعد الغلوكوز الركيزة الأساسية للطاقة للخلايا السرطانية، والتي يمكنها إعادة برمجة عملية الاستقلاب لديها بهدف النمو. أظهرت النتائج الحديثة أن فوسفاتازات الكبد (PRL−1, −2, −3) تلعب دورًا في التسرطن وإعادة البرمجة الاستقلابية التي يتوسطها توازن المغنيزيوم، حيث تحول تفضيل مصدر الطاقة نحو استهلاك الغلوكوز وتغذي مسار السيرين/الغلايسين وتنظم مركب كيناز PI3/الهدف الثديي للراباميسين (mtor) [51].

بشكل عام، يُعتقد أن المستويات الكافية من المغنيزيوم تساعد في الحفاظ على وظيفة الخلايا الطبيعية ويمكن أن تؤدي دورًا وقائيًا محتملاً ضد تطور بعض أنواع السرطان.

6. دور المغنيزيوم في علاج السرطان:

تُعد أيونات المغنيزيوم (Mg2+) رابع أكثر العناصر وفرة في جسم الإنسان، وثاني أكثر الكاتيونات انتشارًا في البيئات الخلوية بعد أيونات البوتاسيوم، وهي تشارك بنشاط في العمليات الفيزيولوجية الحيوية. فهي تنظم التفاعلات الإنزيمية المشاركة في تركيب المواد، مما يؤثر على نمو الخلايا وتمايزها واستقلاب الطاقة ونقل الاستثارة في الخلايا العصبية واستثارة القلب [52].

يتم تسهيل ذلك بواسطة بروتينات نقل أيونات المغنيزيوم، حيث يتراوح التركيز الطبيعي للمغنيزيوم في البلازما بين 0.75 و0.85 ملمول/لتر. يمكن لعوامل مثل المدخول الغذائي والإطراح الكلوي والتخزين في العضلات الهيكلية أن تؤثر على توازن المغنيزيوم. بصفته مضادًا لأيونات الكالسيوم، فإن نقص أيونات المغنيزيوم في الخلايا العصبية يؤدي إلى زيادة نشاط مستقبل حمض ن−ميثيل−د−أسبارتيك (NMDA)، مما يسبب دخولًا مفرطًا لأيونات الكالسيوم وإنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) وتلف الميتوكوندريا. ترتبط هذه الاستثارة العصبية المتزايدة بالعديد من الأمراض، بما في ذلك مرض باركنسون ومرض الزهايمر والصداع النصفي والقلق والاكتئاب [53].

نظرًا للدور الحاسم الذي يلعبه المغنيزيوم في الوظائف الفيزيولوجية، بدأ بعض الباحثين في النظر في العلاقة بين المغنيزيوم والسرطان. ومن المثير للاهتمام أنه بالإضافة إلى أيونات المغنيزيوم، يُعتقد أيضًا أن بعض أيونات المعادن الأخرى ترتبط ارتباطًا وثيقًا بالعلاج المضاد للسرطان.

وجدت دراسة حديثة من الصين أن الحديد يعزز إصلاح تلف الحمض النووي (DNA)، مما يعزز بالتالي مقاومة البلاتين في سرطان المبيض؛ وبالتالي، قد يبرز استنزاف الحديد كإتجاه جديد لعلاج سرطان المبيض [54].

وبالمثل، يمكن للنحاس أن يحفز الإجهاد التأكسدي، ويثبط نظام اليوبيكويتين-بروتيازوم (ubiquitin-proteasome system)، ويعزز موت الخلايا السرطانية من خلال آليات مثل "موت الخلايا النحاسي" (cuproptosis) [55]. بالإضافة لذلك، يمكن أن يعمل النحاس كناقل نانوي (nanocarrier) لتوصيل الأدوية العلاجية، مما يمارس فعالية مضادة للأورام. لذلك، من المعقول التكهن بأن المغنيزيوم قد يحمل أيضًا إمكانات كبيرة في العلاج المضاد للسرطان.

في عام 1969، نجح Bois وزملاؤه [56] في تحفيز ظهور اللمفوما التوتية (thymic lymphoma) في الفئران من خلال نظام غذائي ناقص بالمغنيزيوم. وفي عام 1989، أكد Kurata وزملاؤه [57] أن إضافة المغنيزيوم إلى الغذاء يقلل بشكل فعال من حدوث سرطان الكبد، في حين أن النظام الغذائي الناقص بالمغنيزيوم يمكن أن يحفز تكوين الأورام.

لقد ثبت أن زيادة تناول المغنيزيوم في الغذاء (400 ملغ/يوم) يقلل من حدوث سرطان القولون والمستقيم لدى النساء بعد انقطاع الطمث، كما أن ارتفاع مستويات المغنيزيوم في الدم يرتبط سلبًا بخطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم. بالإضافة لذلك، أشارت الأبحاث الحديثة التي أجراها Lötscher وزملاؤه [58]، والمنشورة في مجلة Cell، إلى أن الفئران التي تغذت على نظام غذائي ناقص بالمغنيزيوم أظهرت فعالية منخفضة بشكل ملحوظ للعلاج المناعي بالخلايا التائية (CAR-T) ضد الأورام، كما أن مرضى لمفوما الخلايا البائية (B-cell lymphoma) الذين يعانون من انخفاض مستويات المغنيزيوم في مصل الدم كانت لديهم فترة بقاء أقصر.

بصفته عاملاً مساعدًا لأنزيمات إصلاح الحمض النووي (DNA repair enzymes)، يلعب المغنيزيوم دورًا حاسمًا في الحفاظ على الاستقرار الجيني (genomic stability) وتنظيم تكاثر الخلايا وتمايزها وموتها المبرمج (apoptosis). قد يؤدي نقص المغنيزيوم إلى الإخلال باستقرار الحمض النووي، مما يساهم في نشوء الورم وسوء الإنذار. أفاد فريق البحث التابع للدكتور يان (Yan) أن غليسينات المغنيزيوم (magnesium glycinate) يثبط تكاثر خلايا سرطان الكبد عن طريق إعاقة مسار بروتين كيناز المنشط بالميتوجين (MAPK signaling pathway) في المختبر (in vitro) [59].

بالإضافة إلى ذلك، يمكن لمكملات المغنيزيوم أن تثبط نسخ الجينات المرتبطة بتكاثر خلايا سرطان الكبد من خلال نزع الفسفرة (dephosphorylating) من البروتينين p–Smad2/3 وإعاقة مسار إشارات عامل النمو المحول β (TGF–β signaling pathway) [60].

وفي الوقت نفسه، تلعب أيونات المغنيزيوم دورًا تنظيميًا حاسمًا في وظيفة الميتوكوندريا. وفقًا للبحث الذي أجراه Koning وزملاؤه [61]، يمكن لكبريتات المغنيزيوم أن تحمي السلسلة التنفسية للميتوكوندريا، مع تقليل توليد أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) والعوامل الالتهابية في الوقت نفسه.

بالإضافة إلى ذلك، فإن غليسيرهيزينات المغنيزيوم (magnesium glycyrrhizinate) فعالة في الحفاظ على جهد غشاء الميتوكوندريا (mitochondrial membrane potential) وبنيتها، مع التخفيف في الوقت ذاته من تلف الحمض النووي للميتوكوندريا (mtDNA). نظرًا للدور المحوري الذي يلعبه الإجهاد التأكسدي للميتوكوندريا وتلف الحمض النووي للميتوكوندريا في تطور الورم [62]، فإن أيونات المغنيزيوم واعدة كهدف علاجي جديد للسرطان. من المتوقع أن يوفر المزيد من التحقيق في آلياتها المحتملة في العلاج المضاد للسرطان سبلًا علاجية جديدة وأملًا لمرضى السرطان.

7. آليات العلاج بأيونات المغنيزيوم في معالجة الأورام:

1.7. تأثير أيونات المغنيزيوم على وظيفة الميتوكوندريا:

يتم تنظيم توزيع أيونات المغنيزيوم داخل الخلية بشكل أساسي بواسطة عائلات مختلفة من ناقلات أيونات المغنيزيوم. يُعد بروتين Mrs2 وبروتين A3 الناقلين الرئيسيين للمغنيزيوم على غشاء الميتوكوندريا. في عام 2016، لاحظ Mastrototaro وزملاؤه لأول مرة أن الفرط في التعبير الجيني لـ A3 في خلايا الكلى الجنينية البشرية أدى إلى زيادة بنسبة 60% في تدفق أيونات المغنيزيوم من الميتوكوندريا مقارنة بالخلايا الطبيعية.

يعمل A3 كمبادل للصوديوم/المغنيزيوم (Na+/Mg2+ exchanger)، ويعتمد تدفق أيونات المغنيزيوم إلى الخارج ليس فقط على تركيز أيونات الصوديوم بل أيضًا على درجة الحرارة. فعند درجة حرارة 16 درجة مئوية، يختفي تدفق الأيونات تقريبًا [63]. بالإضافة لذلك، قد يؤدي الفرط في التعبير الجيني لـ A3 إلى استنزاف أيونات المغنيزيوم من الميتوكوندريا، مما قد يضعف التنفس الخلوي ويقلل من إنتاج ثلاثي فوسفات الأدينوسين (ATP) في الميتوكوندريا [64].

تُعد الشبكة الإندوبلازمية (endoplasmic reticulum) والميتوكوندريا مواقع تخزين مهمة لأيونات المغنيزيوم داخل الخلايا، ويعمل ناقل آخر لأيونات المغنيزيوم في الميتوكوندريا، وهو بروتين Mrs2، كمرسال يسهل نقل أيونات المغنيزيوم بين هذين العضيين. تحت تحفيز اللاكتات (lactate stimulation)، يمكن لـ Mrs2 نقل أيونات المغنيزيوم من الشبكة الإندوبلازمية إلى الميتوكوندريا، مما يحفز بشكل إضافي إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) في الميتوكوندريا [65].

إن نظام تنظيم أيونات المغنيزيوم في الميتوكوندريا، والمتألف من بروتيني A3 وMrs2، يسمح للخلايا بتعديل مستويات أيونات المغنيزيوم داخل الميتوكوندريا بمرونة في ظل ظروف فيزيولوجية وبيئية مختلفة، وذلك لتلبية الاحتياجات الاستقلابية للخلية. توفر وظائف وآليات تنظيم كل من Mrs2 وA3 ضمانات أساسية للحفاظ على توازن الطاقة الخلوي والاستقلاب الطبيعي، مما يؤكد على أدوارهما التي لا غنى عنها في بقاء الخلية والحفاظ على وظائفها.

1.1.6. تأثير أيونات المغنيزيوم على استقلاب الطاقة في الميتوكوندريا:

في عام 2016، اكتشف Ha وزملاؤه [66] أن زيادة المغنيزيوم تزيد بشكل فعال من نشاط إنزيمات الميتوكوندريا والتعبير عن الحمض النووي للميتوكوندريا (mtDNA) في الخلايا الشحمية (adipocytes)، مما يشير إلى دور تنظيمي محتمل لأيونات المغنيزيوم في مقاومة السمنة.

بصفته عاملاً مساعدًا حاسمًا للعديد من الإنزيمات الرئيسية في مسارات استقلاب الغلوكوز، تلعب أيونات المغنيزيوم دورًا تنظيميًا مهمًا في استقلاب الطاقة في الميتوكوندريا. يمكن لأيونات المغنيزيوم الحرة أن تحفز بشكل غير مباشر نزع الفسفرة (dephosphorylation) من إنزيم نازع هيدروجين البيروفات (PDH) بواسطة فوسفاتاز نازع هيدروجين البيروفات.

وهذا بدوره يؤثر على تخليق ثلاثي فوسفات الأدينوسين (ATP) من خلال تعزيز نشاط الإنزيم في دورة حمض الستريك، وهو مركب نازع هيدروجين ألفا–كيتوغلوتارات (OGDC)، مما ينظم في النهاية استقلاب الطاقة الخلوية [67].

2.1.6. تأثير أيونات المغنيزيوم على الإجهاد التأكسدي:

في كل من البيئات مفرطة التوتر (hypertonic) ومنخفضة التوتر (hypotonic)، تلعب أيونات المغنيزيوم وأيونات البوتاسيوم دورًا وقائيًا في نفاذية الغشاء الخارجي للميتوكوندريا، مما يحافظ بشكل فعال على نشاط الميتوكوندريا [68]. على العكس من ذلك، فإن نقص المغنيزيوم يثبط بروتين نقل المغنيزيوم على غشاء الميتوكوندريا (Mrs2) [69].

ونتيجة لذلك، ينخفض محتوى أيونات المغنيزيوم داخل الميتوكوندريا، مما يؤدي إلى انخفاض نشاط السلسلة التنفسية (electron transport chain)، وزيادة أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) في الميتوكوندريا، وتثبيط الإنزيمات الرئيسية المضادة للأكسدة، وما يتبع ذلك من بدء الإجهاد التأكسدي.

في الوقت نفسه، فإن نقص أيونات المغنيزيوم، التي تعاكس عمل أيونات الكالسيوم، يزيد من الحمل الزائد لأيونات الكالسيوم داخل الخلايا (intracellular calcium overload)، مما ينشط العديد من الكينازات والبروتينات المعتمدة على الكالسيوم، مثل إنزيم أكسيد النيتريك المخلق (nitric oxide synthase) والبروتينات الرابطة للكالسيوم المعتمدة على الكالسيوم، مما يزيد بشكل إضافي من إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) [70].

إضافة إلى ذلك، فإن الحمل الزائد لأنواع الأكسجين التفاعلية الناجم عن نقص المغنيزيوم ينشط عوامل نسخ (transcription factors) مثل العامل النووي المعزز لسلاسل كابا الخفيفة في الخلايا البائية النشطة (NF−κB)، والذي يحفز أكسدة الدهون (lipid peroxidation) ويحفز إفراز السيتوكينات المسببة للالتهاب ، بما في ذلك الإنترلوكين 1−(IL)، و IL−6، وعامل نخر الورم α−(TNF)، مما يؤدي إلى إثارة استجابات التهابية ويؤدي إلى تفاقم إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية [71]. لقد ثبت أن تناول مكملات كبريتات المغنيزيوم تحمي الخلايا العصبية الحديثة بشكل فعال من خلال الحفاظ على التنفس الميتوكوندري وتقليل إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية والالتهاب.

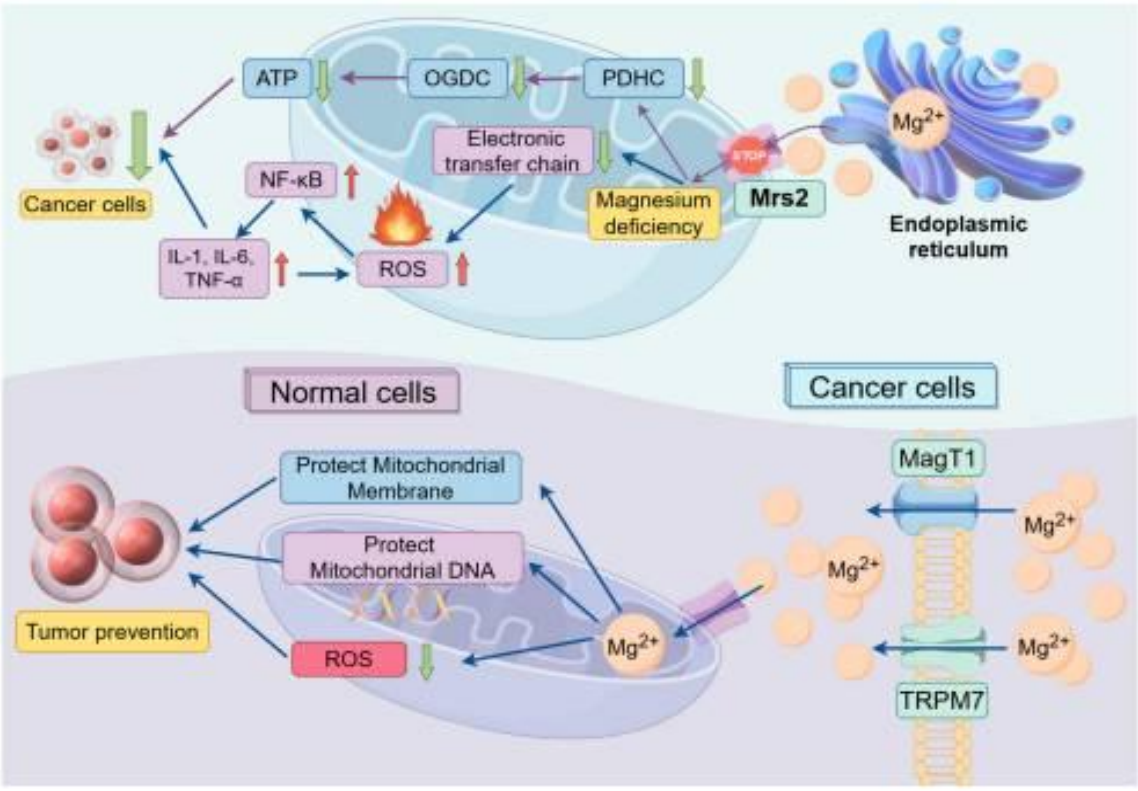
3.1.6. العلاقات بين وظيفة الميتوكوندريا والسرطان:

يشير تأثير واربورغ (Warburg effect) المعروف إلى أن الخلايا الورمية تفضل استخدام تحلل السكر (glycolysis) في استقلاب الغلوكوز، مما يشير إلى وجود ارتباط محتمل بين خلل وظيفة الميتوكوندريا والتسبب في السرطان. نظرًا للطاقة المحدودة التي يوفرها تحلل السكر، تحتاج الخلايا الورمية إلى زيادة نشاط الميتوكوندريا لتلبية متطلباتها من الطاقة [72].

أكد Hasumi [73] و Lang [74] وجود زيادة كبيرة في عدد الميتوكوندريا في ورم القواتم الخبيث، مصحوبة بزيادة ملحوظة في تواتر التنفس مقارنة بالخلايا الطبيعية.

لاحظ Cannino وزملاؤه [75] زيادة في عدد وحجم الميتوكوندريا في الخلايا الورمية، مع وجود اختلافات هيكلية ملحوظة عن تلك الموجودة في الميتوكوندريا الطبيعية، بما في ذلك الانتفاخ (swelling) والانكماش (shrinkage) وتغيرات في الغشاء الخارجي. تؤثر هذه التشوهات بشكل أكبر على وظيفة التنفس الميتوكوندري وتحفز تراكم اللاكتات (lactate).

لذلك، برزت الميتوكوندريا كأهداف علاجية جديدة للسرطان. يمكن للمغنيزيوم أن يثبط إمدادات الطاقة للخلايا السرطانية، ويعزز موت الخلايا المبرمج (apoptosis)، ويعيق تكاثر الورم وغزوه من خلال تثبيط نشاط السلسلة التنفسية للميتوكوندريا، وتحفيز الإفراط في إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، وإتلاف الحمض النووي للميتوكوندريا (mtDNA) ، والتداخل في المسارات الاستقلابية للخلايا السرطانية [76]. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لمكملات المغنيزيوم أن تحمي سلامة غشاء الميتوكوندريا للخلايا الطبيعية وتثبت الحمض النووي للميتوكوندريا، مما يقلل من إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية، وبالتالي يمنع الإجهاد التأكسدي والاستجابات الالتهابية، ويساهم في نهاية المطاف في الوقاية من الأورام.



الشكل (8): التطبيق المحتمل لأيونات المغنيزيوم في علاج السرطان.

2.7. أيونات المغنيزيوم والالتهاب:

تشارك أيونات المغنيزيوم في الاستجابات المناعية من خلال آليات متنوعة. يحافظ المغنيزيوم على الوظيفة الطبيعية للبروتينات السطحية للخلايا التائية (CD8+ T cells) CD8+ وينظم الاستجابات المناعية بوساطة الخلايا التائية، والتي تعتبر ضرورية للعلاج المناعي للسرطان.

بالإضافة إلى ذلك، يعتبر المغنيزيوم عاملاً مساعدًا أساسيًا لتخليق الغلوبولينات المناعية (immunoglobulins) ومحول C3 (C3 convertase) والتصاق الخلايا المناعية [77]. يمكن أن يؤدي نقص المغنيزيوم إلى زيادة الالتهاب المزمن؛ وتعزيز الإجهاد المناعي؛ ويؤدي إلى تنشيط عامل نخر الورم (TNF) والإنترلوكين-1 (IL-1) والإنترلوكين-6 (IL-6)، وبالتالي تحفيز تكاثر الورم. لذلك، فإن الحفاظ على مستويات كافية من المغنيزيوم أمر بالغ الأهمية لمرضى السرطان.

3.7. تنظيم المغنيزيوم لموت الخلايا السرطانية المبرمج (Apoptosis):

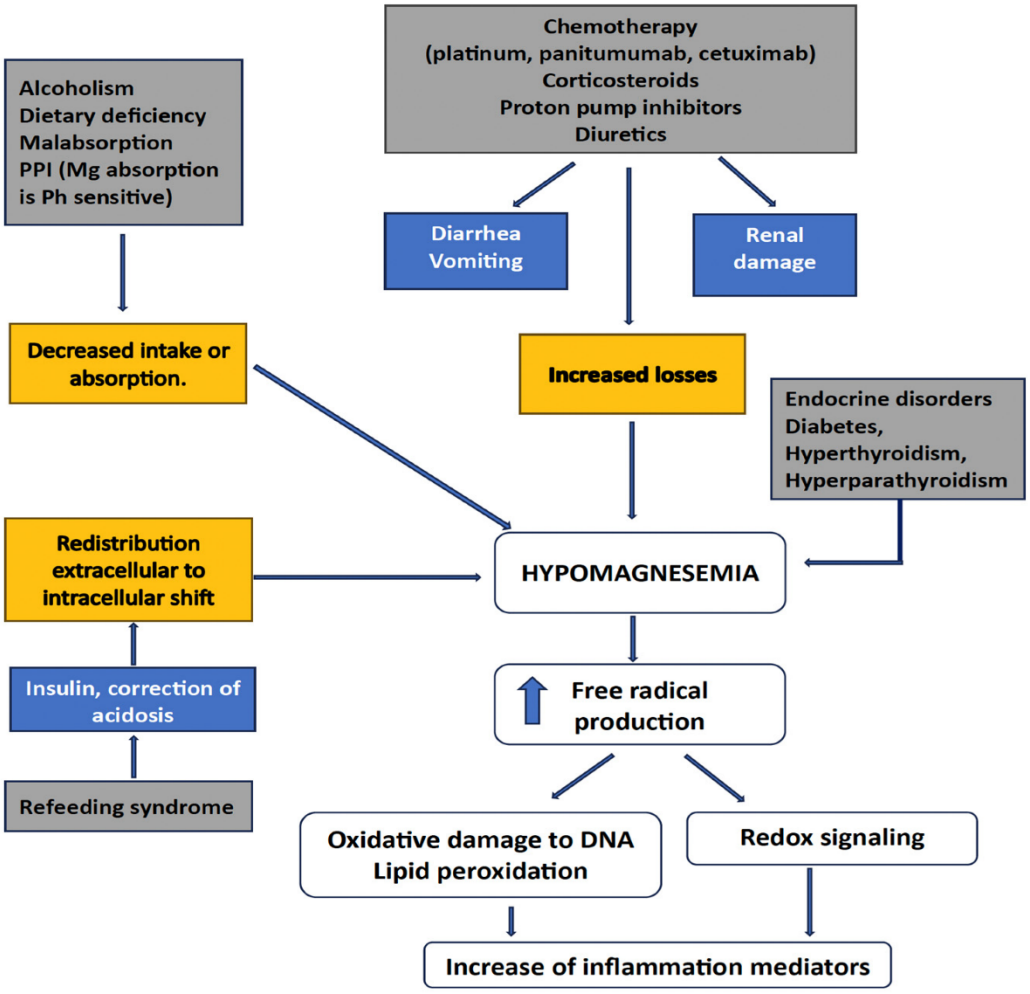
وفقًا لبحث أجراه Wei وزملاؤه [78]، يمكن للمغنيزيوم تنشيط مسار كيناز البروتين المنشط بـ 5'-أحادي فوسفات الأدينوسين (AMPK) / الهدف الثديي للراباميسين ULK1 / (mTOR)، وبالتالي المشاركة في تنشيط مسار الالتهام الذاتي (autophagy) وتحفيز موت الخلايا المبرمج في خلايا ساركوما العظام.

بالإضافة لذلك، نظرًا لأن المغنيزيوم يمكن أن يتحلل إلى أيونات مغنيزيوم وأيونات هيدروكسيد وغاز الهيدروجين، فإنه يمكن أن يسد دورة الخلية (cell cycle) جزئيًا، ويثبط تكاثر خلايا سرطان المرارة، ويحفز موت الخلايا المبرمج [79].

أكد بحث Yuan وزملاؤه [80] أيضًا أن أيزوجليسرهيزينات المغنيزيوم يمكن أن يثبط موت الخلايا المبرمج في خلايا سرطان المثانة ويمنع تطور سرطان المثانة عن طريق رفع تنظيم (upregulating) التعبير عن miR-26b وتعطيل مسار إشارات أكسيداز NADPH 4 (NOX4)/NF-κB/HIF-1α. في خلايا سرطان الثدي، تحفز الزيادة في المغنيزيوم داخل الخلايا بالمثل موت الخلايا المبرمج في خلايا MCF-7. لذلك، قد يمارس المغنيزيوم تأثيرات مضادة للأورام من خلال تحفيز موت الخلايا المبرمج.

8. المغنيزيوم كمكمل علاجي في إدارة مضاعفات السرطان وعلاجه:

يمكن لبعض العوامل المضادة للسرطان أن تسبب نقص مغنيزيوم الدم (hypomagnesemia)، مما يستلزم غالبًا تناول مكملات المغنيزيوم لتخفيف الأعراض ودعم الصحة العامة أثناء العلاج. ومع ذلك، لا يزال من غير المؤكد ما إذا كانت مكملات المغنيزيوم تساهم بشكل مباشر في فعالية علاج السرطان أو نتائجه. يوضح الشكل العلاقات المتبادلة بين نقص مغنيزيوم الدم والسمات المرتبطة بالسرطان.



الشكل (9): العلاقات المتبادلة بين المغنيزيوم (++Mg) وحالات السرطان المختلفة.

1.8. نقص مغنيزيوم الدم:

تُلاحظ اضطرابات الأيونات ثنائية التكافؤ بشكل متكرر لدى مرضى السرطان، وأبرزها نقص مغنيزيوم الدم، ونقص كالسيوم الدم، وفرط كالسيوم الدم، ونقص فوسفات الدم [81]. قد يكون هذا الخلل في توازن الكهارل مرتبطًا بكل من الآثار الجانبية للعلاج المضاد للسرطان وبالورم الخبيث الأساسي نفسه كمتلازمات نظيرة ورمية (paraneoplastic syndromes).

يؤثر اختلال توازن الكهارل سلبًا على نوعية حياة المرضى، مما يؤدي إلى مضاعفات قد تهدد الحياة وتتطلب دخول المستشفى، وعادةً ما تنطوي على إنذار سيئ. تشمل الأدوية المرتبطة بنقص مغنيزيوم الدم المضادات الحيوية (مثل الأمينوغليكوزيدات والأمفوتيريسين B)، ومدرات البول، والأدوية المضادة للأورام (أملاح البلاتين والأجسام المضادة لمستقبل عامل نمو البشرة (EGFR))، ومثبطات الكالسينيورين، ومثبطات مضخة البروتون. يُعد التعرف على نقص مغنيزيوم الدم وعلاجه والوقاية منه لدى المرضى الذين يتلقون عوامل مضادة للسرطان عالية الخطورة أمرًا إلزاميًا، وكذلك تطوير استراتيجيات علاجية ووقائية فعالة [82].

يمكن تصنيف أسباب نقص مغنيزيوم الدم وفقًا للآلية الفيزيولوجية المرضية التالية: انخفاض المدخول، والانتقال عبر الخلايا (transcellular shift)، وفقدان كلوي أو معدي معوي. في الواقع، قد تتعدد أسباب نقص مغنيزيوم الدم وتترافق في مريض السرطان، خاصة إذا كان مسنًا، كما هو الحال غالبًا اليوم، على سبيل المثال: انخفاض المدخول الغذائي للمغنيزيوم –وهو أمر شائع في الأنظمة الغذائية الغربية–، وزيادة الفقد الكلوي، وضعف الامتصاص المعوي الناتج عن حالات مرضية أو علاجية المنشأ مختلفة.

من الضروري تذكر أن نقص المغنيزيوم يمكن أن تكون له تداعيات مهمة بسبب زيادة إنتاج الوسائط الالتهابية وأنواع الأكسجين التفاعلية (reactive oxygen species) المؤدية إلى تلف تأكسدي في الحمض النووي (DNA)، وأكسدة الدهون (lipid peroxidation).

بالإضافة إلى ذلك، قد يعاني مرضى السرطان من عدوى انتهازية ومضاعفات قلبية وعائية، وبالتالي يتلقون أدوية يمكن أن تسبب أو تؤدي إلى تفاقم نقص مغنيزيوم الدم. بالإضافة لذلك، هناك العديد من العلاجات المضادة للسرطان المسؤولة مباشرة عن نقص مغنيزيوم الدم، بما في ذلك العلاج الكيميائي القائم على البلاتين، والأجسام المضادة وحيدة النسيلة المضادة لمستقبل عامل نمو البشرة (EGFR)، ومثبطات مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2 (HER–2)، ومثبطات الكالسينيورين [83].

يمكن لمؤشرات البول، مثل الإطراح الجزئي للمغنيزيوم (fractional excretion of Mg2+)، أن تساعد في تحديد المسببات. يختلف نهج إدارة نقص مغنيزيوم الدم بناءً على شدته والسبب الكامن وراءه. يجب الحصول على مستويات المغنيزيوم في المصل قبل البدء في العلاجات ومراقبتها بشكل روتيني طوال فترة العلاج.

ومع ذلك، أجرى Hsieh وزملاؤه مراجعة منهجية وتحليلًا تلويًا للتجارب بأثر رجعي التي تقارن نقص مغنيزيوم الدم بمستويات المغنيزيوم الطبيعية لدى 1723 مريضًا بسرطان القولون والمستقيم النقيلي (CRC) من النمط KRAS (wild-type KRAS). أظهر المرضى الذين يعانون من نقص مغنيزيوم الدم تحسنًا في البقاء على قيد الحياة دون تطور المرض، والبقاء على قيد الحياة بشكل عام [84]. كقاعدة عامة، تعتمد إدارة نقص مغنيزيوم الدم على شدة استنزاف المغنيزيوم والسياق السريري.

2.8. أملاح البلاتين:

لا تزال أملاح البلاتين حجر الزاوية في العديد من أنظمة العلاج الكيميائي. قد يؤدي استخدام أملاح البلاتين، وخاصة السيسبلاتين، إلى نقص مغنيزيوم الدم المصحوب بأعراض خطيرة وسمية كلوية كبيرة. أظهرت العديد من المراجعات المنهجية أن معاوضة السوائل وتناول مكملات المغنيزيوم الوريدية يمنعان نقص مغنيزيوم الدم والسمية الكلوية الناجمين عن السيسبلاتين، على الرغم من أن الجدول الزمني الأمثل لا يزال غير مؤكد [85].

3.8. الأجسام المضادة لمستقبل عامل نمو البشرة (EGFR):

يُعد نقص مغنيزيوم الدم أحد الآثار الجانبية المعروفة للأنظمة العلاجية المعتمدة على الأجسام المضادة لمستقبل عامل نمو البشرة (EGFR) مثل سيتوكسيماب أو بانيتومومب لعلاج سرطان القولون والمستقيم النقيلي (mCRC). بالإضافة لذلك، غالبًا ما يتم إعطاء هذه الأجسام المضادة وحيدة النسيلة مع الأوكساليبلاتين، وهو سبب محتمل آخر مساهم في النقص. من خلال منع التنشيط المعتمد على عامل نمو البشرة (EGF) لقناة TRPM6، وهي القناة الكاتيونية الأساسية المسؤولة عن الامتصاص عبر الخلايا للمغنيزيوم في الكلى والأمعاء، قد تؤدي هذه الأدوية المضادة لمستقبل EGFR إلى نقص مغنيزيوم الدم، والذي قد يؤثر على استجابة الورم للسيتوكسيماب [86].

أجرى Petrelli وزملاؤه مراجعة منهجية وتحليلاً تجميعيًا للدراسات المعشاة حول خطر نقص مغنيزيوم الدم المرتبط بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة لمستقبل EGFR [87]، وأفادوا بحدوث نقص بنسبة 17% بين المرضى المعالجين بعوامل مضادة لمستقبل EGFR، وهي زيادة ذات دلالة إحصائية مقارنة بمرضى المجموعة الشاهدة. يكون الخطر مرتفعًا بشكل خاص مع عقار بانيتومومب، والذي يرتبط أيضًا بحدوث أعلى للإسهال والجفاف.

4.8. مثبطات مضخة البروتون:

تُعد مثبطات مضخة البروتون (PPIs) من عوامل الخطر المحتملة للإصابة بنقص مغنيزيوم الدم حسب التقارير. قامت دراسة متعددة المراكز مع تحليل مطابق بتقييم تأثير مثبطات مضخة البروتون على خطر نقص مغنيزيوم الدم لدى 165 مريضًا بسرطان القولون والمستقيم النقيلي (mCRC) يتلقون علاجًا بالبانيتومومب [88]. كان معدل حدوث نقص مغنيزيوم الدم أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة مثبطات مضخة البروتون مقارنة بالمجموعة الشاهدة.

5.8. المكملات الغذائية بالمغنيزيوم:

قد يكون تناول كمية كافية من المغنيزيوم عبر الغذاء وقائيًا ضد نقص مغنيزيوم الدم المرتبط بالعلاج الكيميائي. أجرى Liu وزملاؤه نهجًا للتعويض الغذائي اليومي من خلال الأطعمة الغنية بالمغنيزيوم للحفاظ على مستويات كافية من المغنيزيوم أثناء العلاج القائم على البلاتين لسرطان المبيض [89]. من بين 26 مريضة تم تسجيلهن، اللواتي التزمن بالنظام الغذائي (بنسبة 76%) كان لديهن معدل حدوث أقل بشكل ملحوظ لنقص مغنيزيوم الدم وحاجة أقل للمغنيزيوم الوريدي مقارنة بغير الملتزمات.

6.8. السمية القلبية:

قد يتسبب العلاج الكيميائي والعلاجات الموجّهة الأحدث في حدوث مشاكل قلبية وعائية خطيرة. أجرى المسح الوطني للصحة والتغذية (National Health and Nutrition Examination Survey) متابعة لـ 1807 من الناجين من السرطان لمدة سبع سنوات.

بشكل عام، توفي 51% من المرضى بسبب السرطان و33% بسبب أمراض القلب [90]. تشمل السمية القلبية المحتملة للعوامل المضادة للسرطان متلازمة إطالة فترة QT (QT prolongation syndrome)، والتي ترتبط باضطرابات نظم قلبية قد تكون مميتة.

يتكون علاج مثل هذه الأحداث الضائرة من إعطاء كبريتات المغنيزيوم عن طريق الوريد وإجراء تقويم نظم القلب بالصدمة الكهربائية (electrical cardioversion). يلعب TRPM7 المعتمد على المغنيزيوم دورًا محتملاً في السمية القلبية لمثبطات التيروزين كيناز (tyrosine kinase inhibitors) أثناء علاج السرطان [91].

7.8. السمية الكلوية والحماية الكلوية من العلاج الكيميائي:

تُعد السمية الكلوية هي السمية المحددة للجرعة (dose–limiting toxicity) الأساسية للعديد من العوامل المضادة للأورام، وفي مقدمتها أملاح البلاتين. تُستخدم أنظمة مختلفة للإماهة (hydration) وبروتوكولات المكملات للوقاية من إصابة الكلى التي يسببها السيسبلاتين في الممارسة السريرية. ومع ذلك، فإن التوصيات المبنية على الأدلة بشأن أنظمة الإماهة المحددة محدودة.

قامت مراجعة منهجية بتقييم الدراسات السريرية التي استكشفت استراتيجيات الوقاية من السمية الكلوية الناجمة عن السيسبلاتين [92]. أظهرت أربع دراسات تم الإبلاغ عنها حول مكملات المغنيزيوم دورها في توفير الحماية الكلوية (nephroprotection). إلى جانب الإماهة وإدرار البول باستخدام المانيتول، فإن مكملات المغنيزيوم (بمقدار 8–16 ميلي مكافئ) مفيدة وأساسية لجميع المرضى للوقاية من السمية الكلوية التي يسببها السيسبلاتين.

أظهرت مراجعة منهجية ثانية شملت 22 تجربة مضبوطة بالعلاج الوهمي استخلاص عدد المرضى، وجرعات السيسبلاتين والعامل الواقي، والمؤشرات النوعية (حدوث إصابة الكلى الحادة) والكمية (الكرياتينين في البلازما، ونيتروجين اليوريا في الدم، ومعدل الترشيح الكبيبي) لوظائف الكلى [93].

تُظهر النتائج تباينًا كبيرًا في القدرة الوقائية الكلوية لمختلف المنتجات التي تم تقييمها. من بين جميع المركبات التي تم اختبارها، وجد أن فقط كبريتات المغنيزيوم ومستخلص سيستون (cystone) يمارسان تأثيرات وقائية. أظهرت مراجعة منهجية أحدث تضمنت 11 دراسة استوفت معايير البحث أن مكملات المغنيزيوم توفر حماية كبيرة ضد السمية الكلوية الناجمة عن السيسبلاتين.

أظهرت دراسة أترابية (cohort study) متعددة المراكز حديثة شملت 13,719 مريضًا بالسرطان تلقوا المغنيزيوم وريديًا وقائيًا أن خطر إصابة الكلى الحادة المرتبطة بالسيسبلاتين كان أقل مقارنة بمن لم يتلقوا المكملات [94]. أفاد Tanzawa وزملاؤه أن الانخفاض المبكر في مستوى المغنيزيوم في مصل الدم لدى مرضى سرطان الرئة ذو الخلايا الحرشفية المتقدم المعالجين بالعلاج الكيميائي المناعي (chemo–immunotherapy) ارتبط بسوء الإنذار من حيث البقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض والبقاء على قيد الحياة بشكل عام، حتى بعد إجراء تحليلات متعددة المتغيرات (multivariate analyses) [95].

8.8. الوقاية الإشعاعية أثناء علاج السرطان:

قد يتسبب العلاج الإشعاعي في تلف الأنسجة المحيطة بالورم، مما يعطل الوظائف الفيزيولوجية الطبيعية. يمكن أن تتغير نوعية حياة المريض بشكل جذري بسبب أعراض مثل الإسهال، والزحير (tenesmus)، وسلس البراز، والنزيف المستقيمي، والتي غالبًا ما تنجم عن هذا التأثير الضار. قد يكون المرضى في بعض الأحيان أكثر عرضة للإصابة بنقص المغذيات الدقيقة وسوء التغذية الناتج عن نقص البروتين والطاقة (protein–calorie malnutrition).

بالإضافة إلى ذلك، يعد الحفاظ على مستويات كافية من فيتامين د، وفيتامين هـ، وفيتامين أ، والكالسيوم، والمغنيزيوم، والثيامين، والريبوفلافين، والنياسين أمرًا مطلوبًا كجزء من خطة غذائية أكثر شمولاً تتضمن الطاقة (28–31 كيلو سعرة حرارية/كغ/يوم، باستخدام معادلة هاريس–بنديكت (Harris–Benedict formula) المعدلة حسب وزن الجسم في المرضى الذين يعانون من السمنة)، والبروتين (20–30%)، والدهون (30–40%)، والكربوهيدرات (40–50%). يجب مراعاة عمر المريض وحالته التغذوية ووجود الأمراض المصاحبة عند تحديد احتياجاته الغذائية [96].

9.8. ألم السرطان:

يُستخدم المغنيزيوم بشكل متكرر يوميًا لتقليل شدة الألم واستهلاك المسكنات. ومع ذلك، فإن النتائج مقبولة بشكل جزئي فقط. حققت إحدى المراجعات في التجارب السريرية المعشاة حول فعالية العلاج بالمغنيزيوم على الألم واستهلاك المسكنات في آلام ما بعد الجراحة، وألم الكلى، والألم المزمن، والألم العصبي.

الدليل على فعالية المغنيزيوم في تقليل الألم واستهلاك المسكنات متواضع على المستوى العالمي. حددت الأدبيات بعض الثغرات، خاصة في المنهجية، وأمراض الروماتيزم، والسرطان [97]. تعاني النساء المصابات بسرطان الثدي (BC) اللواتي خضعن للعلاج الجراحي بشكل شائع من متلازمة الألم العصبي، وهي من المضاعفات الشائعة ولكنها منهكة وغالبًا ما تقلل من جودة حياة المريضات. في الآونة الأخيرة، دعمت الأدلة الناشئة التأثير العلاجي لإعطاء المغنيزيوم على الألم المزمن.

أجرى Ni وزملاؤه تجربة سريرية معشاة مزدوجة التعمية مضبوطة بالعلاج الوهمي على 109 مريضات تلقين إما مغنيزيوم–إل–ثريونات (L–threonate) عن طريق الفم (العدد = 48) أو علاجًا وهميًا (العدد = 61) لمدة 12 أسبوعًا [98]. تم تقييم حدوث الألم المزمن في فترات متابعة مدتها 3 و6 أشهر.

أبلغ ما يقرب من 31% من المرضى عن ألم مزمن بعد تناول مكملات المغنيزيوم و26% من المجموعة الشاهدة في متابعة الستة أشهر. لم تكن المكملات الفموية لمغنيزيوم–إل–ثريونات فعالة في منع تطور الألم المستمر لدى الناجيات من سرطان الثدي، ولا في توفير تسكين كافٍ للألم مقارنة بالعلاج الوهمي. ومع ذلك، تظهر البيانات تحسنًا في الألم والمزاج واضطراب النوم أو الوظيفة الإدراكية بعد 12 أسبوعًا من مكملات المغنيزيوم.

احتاج المرضى المعالجون بالمغنيزيوم الوريدي إلى كمية أقل بشكل ملحوظ من المخدرات للسيطرة على الألم في أيام ما بعد الجراحة، حتى لو لم تختلف معايير التعافي، بما في ذلك درجات الألم القصوى، والحركة بعد الجراحة، ومدة الإقامة في المستشفى، بشكل ملحوظ بين المجموعتين [99]. الاستخدام الاستباقي (Preemptive use) لكبريتات المغنيزيوم يقلل من درجات الألم بعد الجراحة.

10.8. الإمساك الناجم عن المواد الأفيونية:

الإمساك هو أحد الآثار الجانبية الهضمية الشائعة للعلاج بالمواد الأفيونية، حيث يصل معدل انتشاره إلى 59%، ويتم التعامل معه عادةً باستخدام المسهلات الأسموزية، والمسهلات المنشطة، ومضادات مستقبلات μ الأفيونية الطرفية، أو النالوكسون [100]. توصي الإرشادات الدولية باستخدام المسهلات القياسية مثل ماكروغول وهيدروكسيد المغنيزيوم للوقاية من الإمساك الناجم عن المواد الأفيونية.

حللت مراجعة منهجية وتحليل تلوي لاثنتين وعشرين تجربة الأدلة العلمية حول الاستراتيجيات الدوائية للوقاية من الإمساك الناجم عن المواد الأفيونية وعلاجه لدى مرضى السرطان. بشكل عام، فشلت البيانات في إظهار فروق واضحة في فعالية المسهلات [101]. أظهرت دراسة أترابية واحدة فائدة كبيرة لأكسيد المغنيزيوم مقارنة بعدم استخدام المسهلات. وجدت تجربة معشاة واحدة فائدة كبيرة للنالديميدين (naldemedine) مقارنة بأكسيد المغنيزيوم. استخدمت دراسة يابانية كبيرة بأثر رجعي قاعدة بيانات وطنية للمطالبات بالمستشفيات لمقارنة النالديميدين وأكسيد المغنيزيوم كمسهلات من الدرجة الأولى لدى مرضى السرطان الذين يخضعون للعلاج الأفيوني طويل الأمد، مع متابعة لمدة ≤ 6 أشهر بعد بدء المواد الأفيونية [102].

تجري حاليًا دراسة مفتوحة التسمية، معشاة، متعددة المراكز على 330 مريضًا يتعاطون المواد الأفيونية لتسكين الألم لفحص ما إذا كان هيدروكسيد المغنيزيوم ليس أقل (non–inferior) من الماكروغول في الوقاية من الإمساك الناجم عن المواد الأفيونية [103]. بشكل عام، من المرجح أن يكون كل من أكسيد المغنيزيوم والنالديميدين فعالين للوقاية من الإمساك الناجم عن المواد الأفيونية لدى مرضى السرطان، حتى لو كانت هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات قبل وضع توصيات سليمة للممارسة السريرية.

9. المغنيزيوم وخطر الإصابة بالسرطان:

قد يكون استهلاك المغنيزيوم من المصادر الغذائية مفيدًا في تقليل الوفيات الناجمة عن جميع الأسباب والسرطان، وبالتالي له أهمية عملية للصحة العامة. اقترحت بعض الدراسات الوبائية وجود علاقة ارتباط غير سببية (non–causative correlation) بين ارتفاع تناول المغنيزيوم الغذائي وانخفاض خطر الإصابة ببعض الأورام الخبيثة، مثل سرطان القولون والمستقيم (CRC) [104]. ارتبطت مستويات المغنيزيوم بزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي.

في سرطانات بطانة الرحم والمريء، لم يُعثر على علاقة خطر مع المغنيزيوم، بينما لوحظ وجود ارتباط ضعيف أو أقوى في سرطانات الرئة والغدة الدرقية. ارتبطت المستويات المرتفعة من المغنيزيوم في مصل الدم بشكل ملحوظ بانخفاض خطر الإصابة بسرطان الخلايا الكبدية (HCC) بين المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الدهني غير الكحولي. تعتمد كل هذه الدراسات غالبًا على استقصاءات غذائية وتحتاج إلى مزيد من الدقة. على الرغم من هذه القيود، تشير البيانات إلى الدور المفيد المحتمل للمغنيزيوم في الوقاية من السرطان.

أجرى Bagheri وزملاؤه تحليلاً تلويًا لتسع عشرة دراسة أترابية (prospective studies)، شملت 11,408 حالة وفاة مرتبطة بالسرطان، لفحص الارتباط بين إجمالي تناول المغنيزيوم، وتناوله كمكمل، وتناوله الغذائي مع خطر الوفيات الناجمة عن جميع الأسباب والسرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية، وتحديد علاقات الاستجابة للجرعة (dose–response relations) المشاركة في هذه الارتباطات [105].

ارتبط تناول المغنيزيوم الغذائي بانخفاض خطر الوفيات الناجمة عن جميع الأسباب والوفيات الناجمة عن السرطان. وأشار تحليل تلوي خطي للاستجابة للجرعة (linear dose–response meta–analysis) إلى أن كل زيادة إضافية في تناول المغنيزيوم الغذائي بمقدار 100 ملغ/يوم كانت مرتبطة بانخفاض خطر الوفيات الناجمة عن جميع الأسباب والسرطان بنسبة 6% و5% على التوالي.

في عام 2022، أصدرت فرقة العمل المعنية بالخدمات الوقائية الأمريكية تقريرًا عن تحليل تلوي كبير لتحديد دور مكملات الفيتامينات والمعادن في الوقاية الأولية من السرطان، شمل أربعًا وثمانين دراسة و739,803 مريضًا [106]. وجد أن استخدام الفيتامينات المتعددة ارتبط بشكل ملحوظ بانخفاض معدل الإصابة بأي نوع من السرطان في 4 تجارب سريرية معشاة ضمت 48,859 حالة وارتبط البيتا كاروتين بشكل ملحوظ بزيادة خطر الإصابة بسرطان والوفيات الناجمة عن أمراض القلب والأوعية الدموية [107].

1.9. سرطان القولون والمستقيم:

أشارت الدراسات الوبائية إلى أن تناول المغنيزيوم قد يرتبط بانخفاض خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم (CRC). أظهرت دراسة شملت 412,000 شخص من 12 دراسة أترابية (prospective studies) تمت متابعتهم لمدة 8–14 عامًا وجود علاقة عكسية بين تناول المغنيزيوم وخطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم لدى الرجال [108]. في الولايات المتحدة، يرتبط ارتفاع مستويات المغنيزيوم في مياه الشرب والعيش في الربع الأعلى (highest quartile) من حيث التركيز بانخفاض خطر الإصابة بجميع أنواع السرطان بشكل ملحوظ لدى كلا الجنسين.

أجرى باحثون سويديون تجربة أترابية سكانية (population–based prospective trial) على مجموعة مكونة من 61,433 امرأة، أظهرت وجود ارتباط عكسي بين تناول المغنيزيوم وخطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم، مما يشير إلى أن ارتفاع تناول المغنيزيوم قد يقلل من حدوث سرطان القولون والمستقيم لدى الإناث [109].

كشفت التحليلات التلوية للدراسات الأترابية أن ارتفاع تناول المغنيزيوم الغذائي كان مرتبطًا عكسيًا بخطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم. وُجد أن الارتفاع في تناول الكالسيوم والمغنيزيوم والبوتاسيوم عبر الغذاء يرتبط عكساً مع حدوث سرطان القولون والمستقيم في تحليل تلوي لدراسات الحالات والشواهد (case–control studies).

أجرى Chen وزملاؤه تحليلاً تلويًا لثماني دراسات أترابية (prospective studies) شملت 338,979 مشاركًا و8000 حالة من حالات سرطان القولون والمستقيم (CRC)، مما أظهر أن ارتفاع تناول المغنيزيوم قد يرتبط بانخفاض في خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم، وخاصة سرطان القولون [110]. كان الخطر النسبي الإجمالي (summary relative risk, RR) لأعلى فئة من تناول المغنيزيوم مقارنة بأدناها للإصابة بسرطان القولون والمستقيم هو 0.89.

تم تقييم الأدلة المستمدة من 80 تحليلًا تلويًا للتجارب التداخلية والرصدية (interventional and observational trials) للوقاية من سرطان القولون والمستقيم (CRC) باستخدام الأدوية والفيتامينات والمكملات والمتغيرات الغذائية في مراجعة أخرى. ارتبط كل من المغنيزيوم، والأسبرين، والعقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات، والفولات، والاستهلاك العالي للفواكه والخضروات والألياف ومنتجات الألبان بانخفاض معدل الإصابة بسرطان القولون والمستقيم [111].

2.9. سرطان المريء:

أظهرت دراسة كبيرة للحالات والشواهد (nested case–control study) اعتمدت على تقييم غذائي ذاتي التقرير عدم وجود ارتباطات بين النحاس والمغنيزيوم وخطر الإصابة بسرطان المريء. كان متوسط تركيز المغنيزيوم في مصل الدم 41.7 جزء في المليون (ppm) لدى مرضى سرطان المريء و50.0 جزء في المليون في مجموعة الشواهد، مع عدم وجود ارتباطات بين المغنيزيوم وخطر الإصابة بسرطان المريء سواء في نماذج التقسيم إلى ثلاث فئات (tertile models) أو في التقدير المستمر (continuous estimate) [112].

3.9. سرطان الرئة

لا يزال الجدل قائمًا حول ما إذا كانت مستويات المغنيزيوم في مصل الدم لدى مرضى سرطان الرئة أقل منها لدى الأصحاء. يشير تحليل تلوي أجراه Song وزملاؤه، شمل إحدى عشرة مقالة (707 حالات سرطان رئة و7595 من الأصحاء في مجموعة الشواهد)، إلى أن العلاقة بين مستويات المغنيزيوم في مصل الدم وسرطان الرئة ليست ذات صلة [113]، مع وجود مستويات مماثلة من المغنيزيوم في مصل الدم لدى المرضى والشواهد. استعرض Zhai وزملاؤه الدور المحتمل للمغنيزيوم في تقليل خطر الإصابة بسرطان الرئة، حيث أظهر هذا الكاتيون تأثيرات وقائية ضد فقدان وظائف الرئة [114].

4.9. سرطان الغدة الدرقية:

أفاد تحليل تلوي شمل 1291 مشاركًا بوجود ارتباط قوي بين سرطان الغدة الدرقية ومستويات الكاتيونات في مصل الدم، وكشف أن الأفراد المصابين بسرطان الغدة الدرقية لديهم مستويات مرتفعة من النحاس ولكن مستويات منخفضة من السيلينيوم والمغنيزيوم مقارنة بالأصحاء في مجموعة الشواهد [115].

5.9. سرطان الثدي (BC):

تزيد خلايا سرطان الثدي القابلة للحياة من التعبير عن قنوات نقل المغنيزيوم، مما يؤدي إلى رفع التركيز الخلوي لهذا المعدن. يساهم هذا في نمو الورم عن طريق زيادة الطلب على الطاقة. قام Kim وزملاؤه بالتحقيق في التأثيرات السببية لمستويات المغذيات الدقيقة على السرطان من خلال تطبيق طريقة التوزيع العشوائي المندلي [116]. تدعم النتائج وجود خطر متزايد للإصابة بسرطان الثدي مرتبط بمستويات المغنيزيوم.

تشير مراجعة حول التغيرات في توازن المغنيزيوم في سرطان الثدي إلى احتمال وجود تداخل مع تقدم سرطان الثدي [117]. أظهرت دراسة حالات وشواهد (case–control study) شملت 1050 مريضة و1229 من الشواهد أن ارتفاع تناول المغنيزيوم ارتبط بانخفاض خطر الإصابة بسرطان الثدي، ربما من خلال تأثيره على علامات الالتهاب مثل بروتين سي التفاعلي (CRP) والإنترلوكين-6 (IL-6). وُجد ارتباط إيجابي بين مستوى بروتين سي التفاعلي وخطر الإصابة بسرطان الثدي بينما لم يُظهر الإنترلوكين-6 أي ارتباط [118].

ومع ذلك، في مجموعة من 1170 امرأة مصابة بسرطان الثدي (BC)، ارتبط ارتفاع تناول المغنيزيوم الغذائي عكسيًا بالوفيات الناجمة عن جميع الأسباب، وبشكل أساسي بين النساء بعد انقطاع الطمث (postmenopausal women) اللواتي لديهن نسبة عالية من تناول الكالسيوم إلى المغنيزيوم (Ca:Mg intake ratio). لم تُلاحظ ارتباطات واضحة بين تناول الكالسيوم وإنذار المرض (prognosis) [119].

تشير النتائج إلى أن تناول المغنيزيوم وحده قد يحسن البقاء على قيد الحياة بشكل عام لمرضى سرطان الثدي. لدى النساء المصابات بسرطان الثدي، قد يؤدي انخفاض تركيزات المغنيزيوم في مصل الدم إلى إضعاف أنظمة الدفاع المضادة للأكسدة المشاركة في عملية تكوين الأورام، وذلك وفقًا لما تم تقييمه من خلال نشاط إنزيم ديسموتاز الفائق (superoxide dismutase activity) وعلاقته بمؤشرات الإجهاد التأكسدي. أظهرت Bezerra وزملاؤها أن النساء المصابات بسرطان الثدي لديهن متوسط تناول غذائي للمغنيزيوم ومستويات أقل في كريات الدم الحمراء (erythrocyte levels) مقارنة بالمجموعة الشاهدة [120].

6.9. سرطان عنق الرحم:

استكشفت دراسة المسح الوطني للصحة والتغذية الارتباطات الغذائية بين 215 امرأة مصابة بسرطان عنق الرحم و860 امرأة غير مصابة به [121]. طبقت الدراسة التحليل أحادي المتغير لتقدير ارتباط 29 متغيرًا بسرطان عنق الرحم، ثم حددت المتغيرات الأكثر صلة بسرطان عنق الرحم. من بين ستة متغيرات مشتركة تم فحصها (العمر، العرق، الألياف، المغنيزيوم، الكافيين، وفيتامين C)، ارتبط المغنيزيوم بسرطان عنق الرحم في التحليلات.

7.9. سرطان بطانة الرحم:

ترتبط السمنة وخطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم ارتباطًا قويًا. لذلك، قد تلعب العادات الغذائية دورًا أساسيًا في تطور هذا السرطان. أجرى Wang وزملاؤه دراسة باستخدام التوزيع العشوائي المندلي لاستكشاف تأثيرات 15 مغذيًا دقيقًا، بما في ذلك المغنيزيوم، وكذلك المدخول النسبي المصحح من المغذيات الكبيرة (البروتين، الكربوهيدرات، السكر، والدهون) على مخاطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم وأنواعه الفرعية [122].

وُجد أن مستويات فيتامين C المتنبأ بها وراثيًا كانت مرتبطة بشكل كبير بخطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم. كان هناك بعض المؤشرات على أن خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم تأثر بالمدخول النسبي من المغذيات الكبيرة (الدهون والسكر والكربوهيدرات) كما هو متوقع وراثيًا. لم يُلاحظ أي ارتباط مع المغنيزيوم أو ارتباطات مهمة أخرى.

8.9. سرطان الخلايا الكبدية (HCC):

يرتبط نقص المغنيزيوم بشكل شائع بأمراض الكبد، ويمكن أن يؤدي تناول مكملات المغنيزيوم إلى تحسين وظائف الكبد. قد ينجم نقص المغنيزيوم عن انخفاض المدخول الغذائي، أو زيادة الإفراز البولي، أو نقص ألبومين الدم (hypoalbuminemia)، أو تعطيل الهرمونات.

قد يؤدي انخفاض محتوى المغنيزيوم في مصل الدم وأنسجة الكبد إلى تعزيز تطور المرض بسبب خلل في وظيفة الميتوكوندريا، أو خلل في انتقال بروتين كيناز C، أو الاستجابات الالتهابية، أو الإجهاد التأكسدي، أو الاضطرابات الاستقلابية. في النماذج قبل السريرية، ارتبط التعبير العالي للحمض النووي الريبوزي الرسول (mRNA) والبروتين الخاص ببروتين فوسفاتاز H1 المعتمد على المغنيزيوم (PPM1H) بإنذار أفضل. قام PPM1H بتثبيط تكاثر وهجرة وغزو خلايا الورم الكبدي (hepatoma cell)، كما قام بتثبيط تكوين عقيدات سرطان الخلايا الكبدية [123].

البيانات الوبائية حول مستوى المغنيزيوم وعلاقته بسرطان الخلايا الكبدية (HCC) غير منتظمة. يُعد مرض الكبد الدهني غير الكحولي (Nonalcoholic fatty liver disease) عاملًا مساهمًا رئيسيًا في تزايد معدل الإصابة بسرطان الخلايا الكبدية. استكشف Yu وزملاؤه الارتباطات بين مستويات المغنيزيوم في مصل الدم وخطر الإصابة بسرطان الخلايا الكبدية لدى 26,053 مريضًا يعانون من مرض الكبد الدهني غير الكحولي [124].

بشكل عام، أصيب 395 مريضًا بسرطان الخلايا الكبدية بعد القياس الأول للمغنيزيوم في مصل الدم. كان لدى المرضى المصابين بمرض الكبد الدهني غير الكحولي والذين تطورت لديهم الإصابة بسرطان الخلايا الكبدية (HCC) متوسط مستويات مغنيزيوم في مصل الدم أقل بشكل ملحوظ (0.769 ± 0.131 ملمول/لتر) مقارنة بمن بقوا خاليين من السرطان (0.789 ± 0.125 ملمول/لتر).

يشير هذا الأمر إلى أن ارتفاع مستويات المغنيزيوم في مصل الدم يرتبط بشكل ملحوظ بانخفاض خطر الإصابة بسرطان الخلايا الكبدية في هذه الفئة من المرضى. أظهرت دراسة بأثر رجعي أن مستويات المغنيزيوم في مصل الدم كانت أقل بشكل ملحوظ لدى مرضى تليف الكبد المصابين بسرطان الخلايا الكبدية مقارنة بغير المصابين بالسرطان [125].

10. آفاق استخدام أيونات المغنيزيوم في علاج الأورام:

1.10. التطبيقات السريرية للمغنيزيوم في علاج السرطان:

في الوقت الحالي، تم استخدام أيونات المغنيزيوم كمواد زرع مضادة للأورام (anti-tumor implant materials) في العلاج التداخلي (interventional therapy). أثناء عملية التحلل (degradation)، يولد المغنيزيوم هيدروكسيد المغنيزيوم وغاز الهيدروجين وأيونات المغنيزيوم. يعمل هيدروكسيد المغنيزيوم على قلونة (alkalinizes) البيئة الدقيقة الحمضية للورم (acidic tumor microenvironment)، بينما يُظهر غاز الهيدروجين وأيونات المغنيزيوم تأثيرات كبيرة مضادة للالتهابات ومضادة للأكسدة [126].

يمكن لزيادة تركيز المغنيزيوم في الدم أن تثبط الإجهاد التأكسدي للميتوكوندريا، مما يكبح تكاثر الخلايا السرطانية وغزوها [127]. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لأيونات المغنيزيوم تعديل وظيفة الخلايا التائية (T cells)، مما يعزز تنشيط الاستجابات المناعية ويمنع نمو الورم.

من المؤسف أن التطبيق السريري للمغنيزيوم في علاج السرطان لا يزال محدودًا إلى حد ما، على الرغم من أن بعض التجارب السريرية قد أكدت آثاره المثبطة لتطور الورم. بصفتها "مفتاحًا" رئيسيًا في تنظيم نمو الورم، تستعد أيونات المغنيزيوم لتصبح هدفًا جديدًا للعلاج المضاد للسرطان وتحمل إمكانات واسعة للتطبيقات السريرية في المستقبل.

2.10. أدوار أخرى لأيونات المغنيزيوم في علاج السرطان:

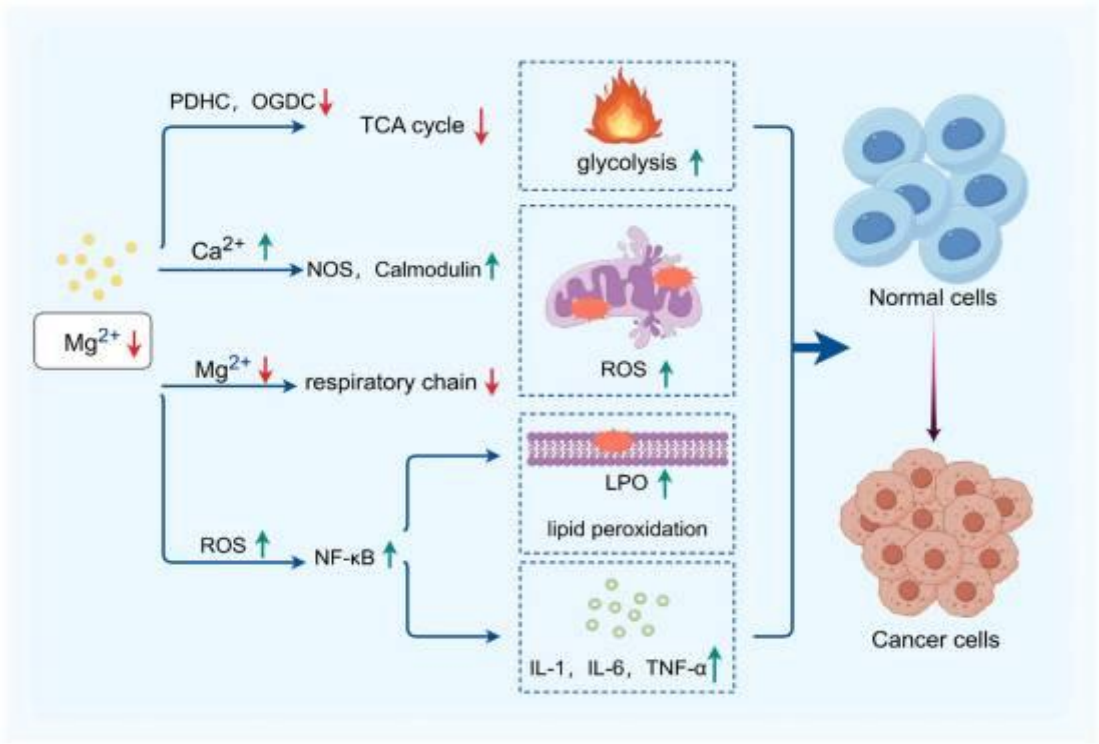
بالإضافة إلى تثبيط نمو الورم بشكل مباشر، يمكن استخدام المغنيزيوم في علاج مرضى السرطان لتسكين الألم، وكمضاد للتشنج، والوقاية من تجلط الدم (thrombosis prevention).

وفقًا لدراسة أجراها Na وزملاؤه [128]، فإن الحقن الوريدي لكبريتات المغنيزيوم أثناء العملية (intraoperatively) يمكن أن يقلل بشكل فعال من حالة فرط التخثر (hypercoagulable state) لدى المرضى الذين يخضعون لجراحة سرطان القولون والمستقيم بالمنظار (laparoscopic colorectal cancer surgery).

بالإضافة إلى ذلك، وجد Wu وزملاؤه [129] أن تناول مغنيزيوم-إل-ثريونات (magnesium-l-threonate) عن طريق الفم يمكن أن يعزز التأثير التسكيني للمواد الأفيونية (opioids)، ويقلل الجرعة المطلوبة من الأدوية الأفيونية، ويخفف من الإمساك الناجم عن المواد الأفيونية، وبالتالي يحسن نوعية الحياة للمرضى المصابين بالسرطان في مرحلة متقدمة.

بالنسبة للمرضى الذين يخضعون لعملية استئصال الثدي (mastectomy)، فإن إعطاء 250 مل من كبريتات المغنيزيوم بتركيز 50 ملغ/كغ قبل تحريض التخدير (anesthesia induction) يمكن أن يقلل من الاحتياجات التسكينية بعد العملية ويخفف الألم بعد الجراحة إلى حد ما [130].

بالإضافة لذلك، نظرًا لأن أيونات المغنيزيوم تخفف من تشنج العضلات الملساء (smooth muscle spasms)، فإن إعطاء كبريتات المغنيزيوم بعد العملية يمكن أن يساعد في تخفيف انزعاج المثانة المرتبط بالقثطرة (catheter-related bladder discomfort) لدى مرضى الجراحة [131].

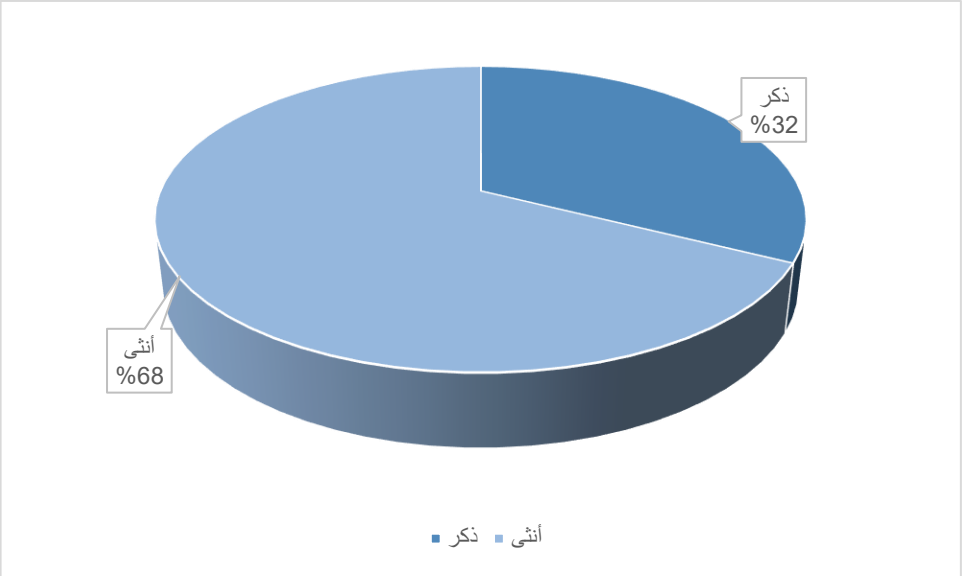


الشكل (10): العلاقة بين انخفاض أيونات المغنيزيوم والسرطانات.

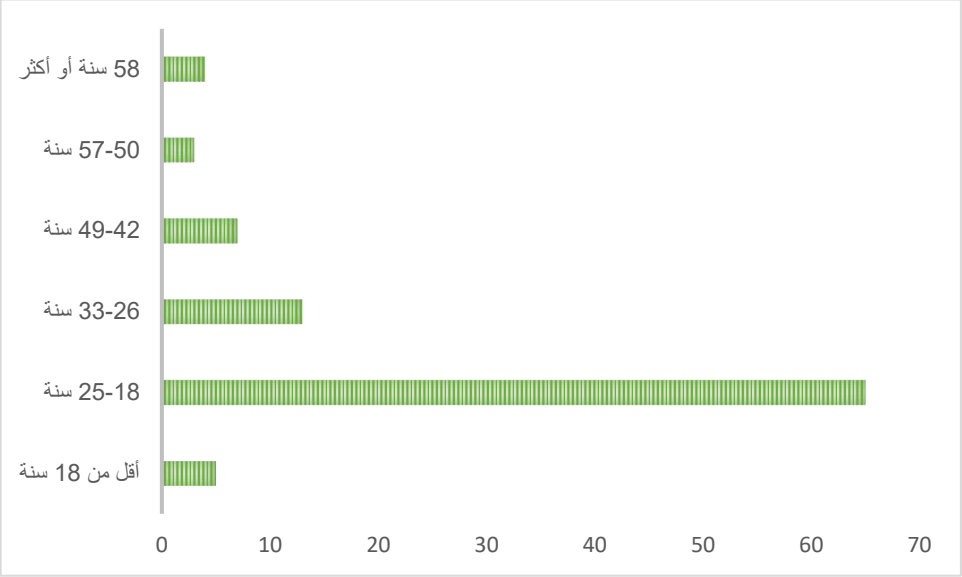
استبيان حول الوعي بسرطان القولون والمستقيم ودور المغنيزيوم

هدف هذا الاستبيان إلى جمع معلومات من المجتمع حول مدى الوعي بعوامل خطر سرطان القولون والمستقيم، وأعراضه، وطرق تشخيصه، ودور المغنيزيوم في الوقاية والعلاج. بلغ عدد المشاركين في الاستبيان 108 شخص وكانت النتائج كالتالي:

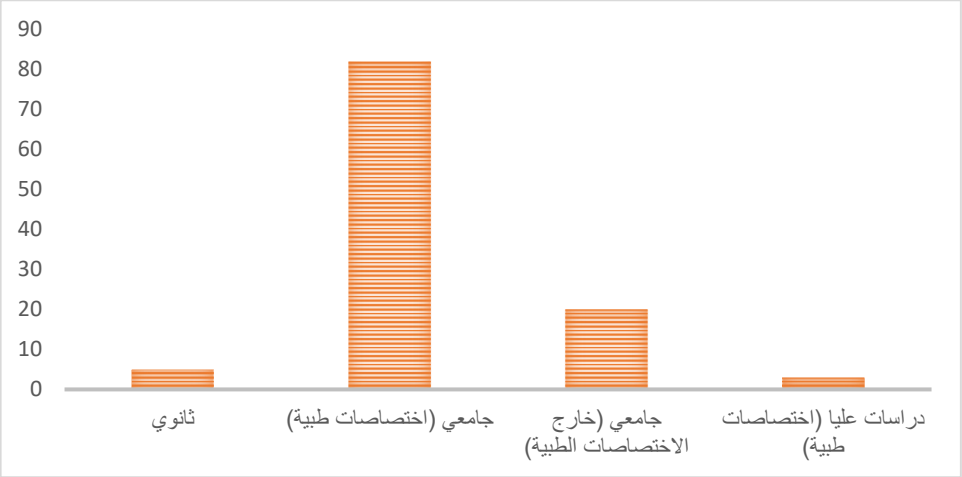
1. تقسيم عينة الاستبيان حسب الجنس:



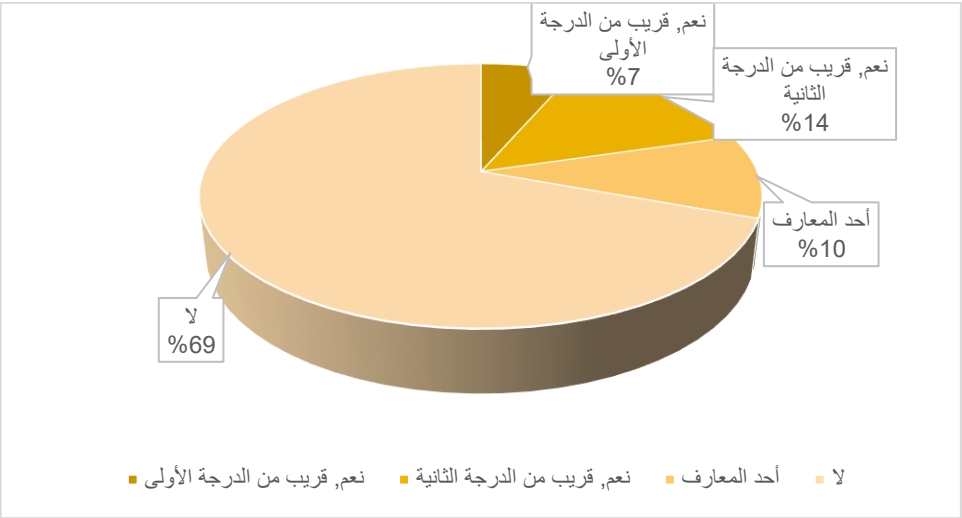
2. تقسيم عينة الاستبيان حسب العمر:



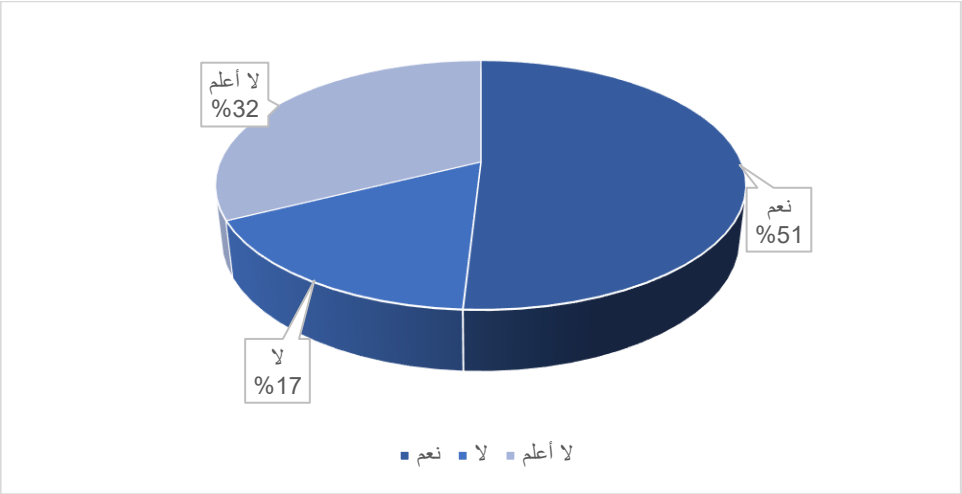
3. تقسيم عينة الاستبيان حسب الدرجة التعليمية:



4. هل أحد الأشخاص المحيطين بك مصاب بسرطان القولون والمستقيم؟



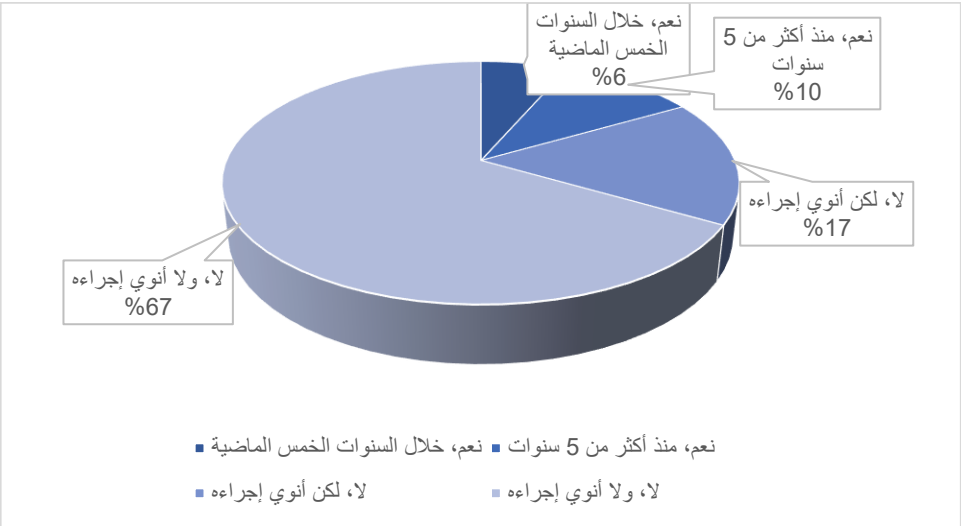
5. هل تعتقد أن سرطان القولون والمستقيم يمكن أن يتطور دون أعراض واضحة في المراحل المبكرة؟



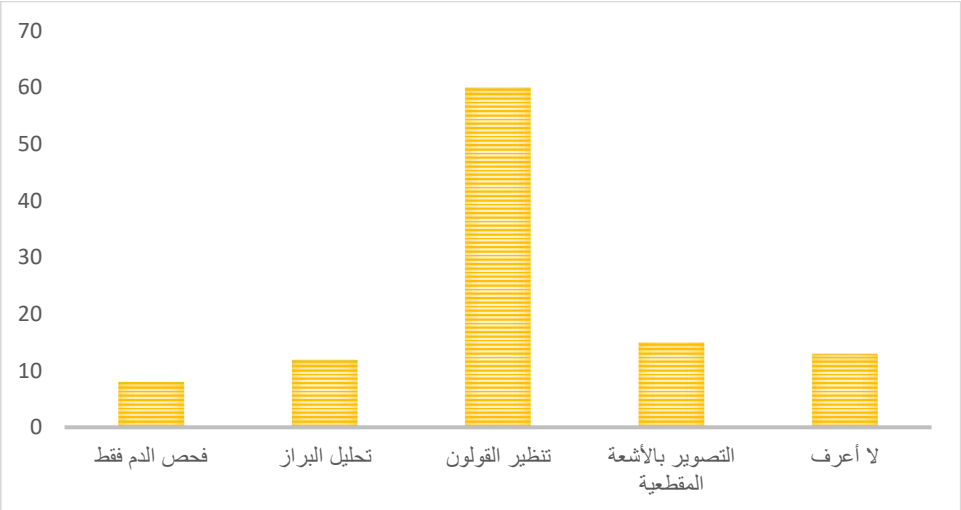
6. ما هي الأعراض التي تعتقد أنها قد تشير إلى سرطان القولون والمستقيم؟



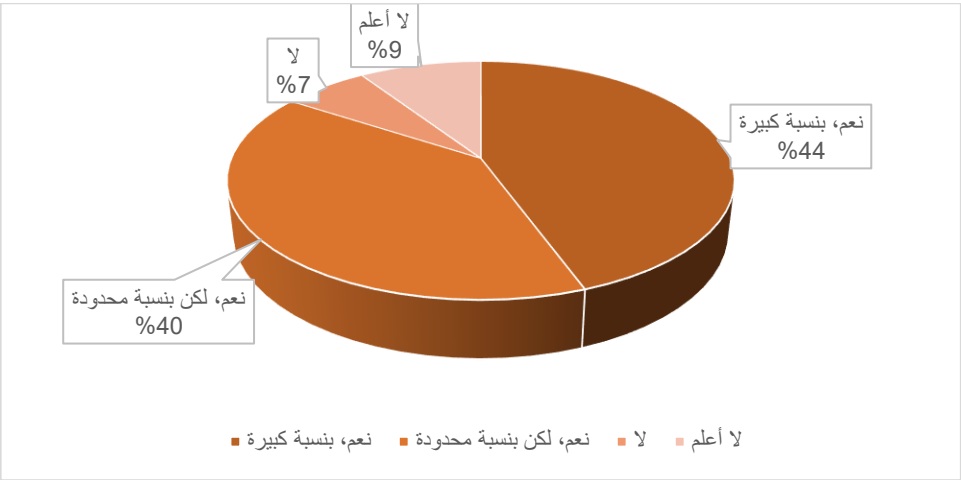
7. هل سبق لك أن أجريت فحص تنظير القولون؟



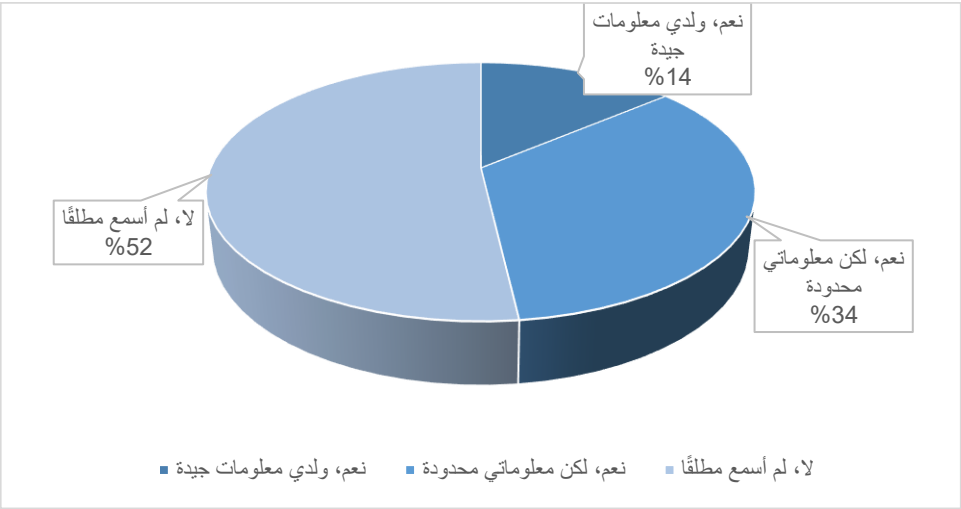
8. برأيك، ما هي أفضل طريقة للكشف المبكر عن سرطان القولون؟



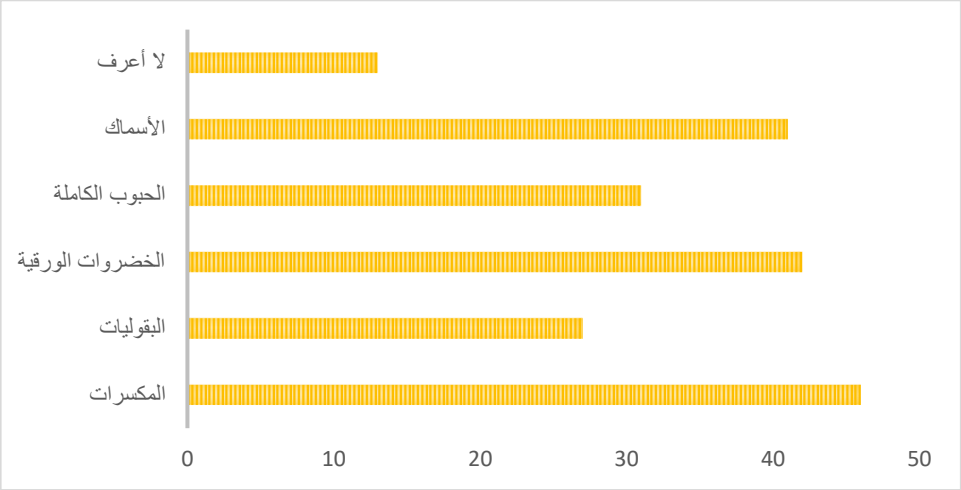
9. هل تعتقد أن سرطان القولون يمكن علاجه بنجاح إذا اكتُشف مبكرًا؟



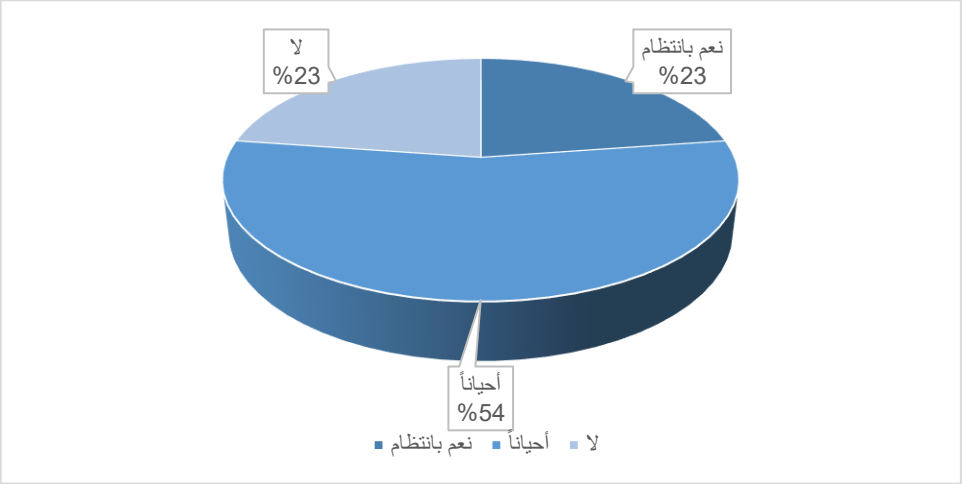
10. هل سمعت من قبل عن دور المغنيزيوم في الوقاية من السرطان أو علاجه؟



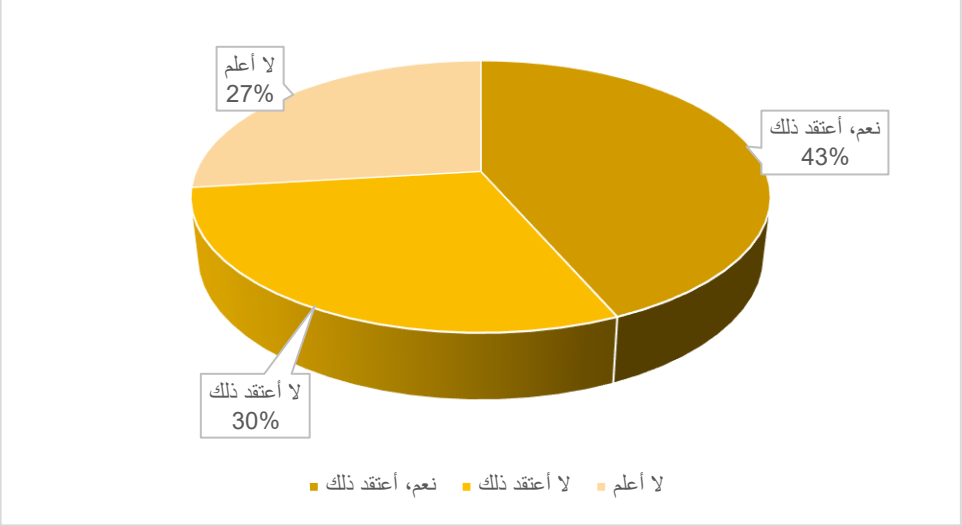
11. ما هي المصادر الغذائية التي تعتقد أنها غنية بالمغنيزيوم؟



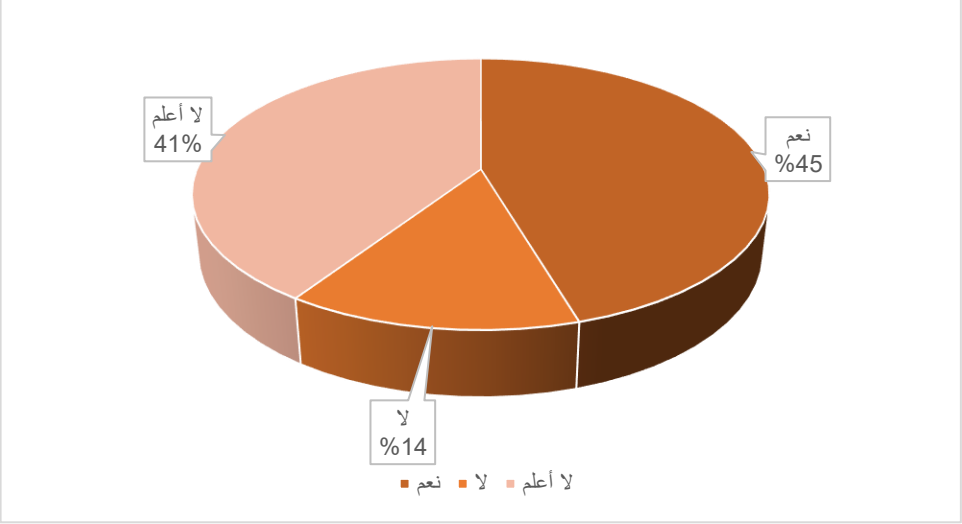
12. هل تتناول حاليًا مكملات غذائية تحتوي على المغنيزيوم؟



13. هل تعتقد أن نقص المغنيزيوم في الجسم يمكن أن يزيد من خطر الإصابة بالسرطان؟



14. برأيك هل يساعد تناول المغنيزيوم في علاج سرطان القولون والمستقيم؟



الحالة السريرية:

القصة السريرية:

رجل يبلغ من العمر 69 عامًا مصابًا بسرطان القولون الصاعد (Ascending colon cancer) ونقائل متعددة في الكبد، خضع للعلاج باستخدام سيتوكسيماب (Cetuximab) بالإضافة إلى إيرينوتيكان (Irinotecan) كعلاج كيميائي من الدرجة الثالثة.

بسبب أعراض انسداد الأمعاء مثل ألم البطن والإقياء، خضع لعملية استئصال نصف القولون الأيمن بمساعدة المنظار مع استئصال العقد اللمفاوية، يليها العلاج الكيميائي. أظهرت النتائج المرضية وجود ورم غدي متمايز بشكل جيد (well-differentiated adenocarcinoma).

تم تنفيذ العلاجات المتتابعة، شملت:

العلاج الكيميائي من الدرجة الأولى:

XELOX (كابيسيتابين 2000 ملغ/م²/يوم عن طريق الفم، مرتين يوميًا لمدة 14 يومًا ؛ أوكساليبلاتين 130 ملغ/م² في اليوم الأول) بالاشتراك مع بيفاسيزوماب (7.5 ملغ/كغ في اليوم الأول).

العلاج الكيميائي من الدرجة الثانية:

XELIRI (كابيسيتابين 2000 ملغ/م²/يوم عن طريق الفم، مرتين يوميًا لمدة 14 يومًا ؛ إيرينوتيكان 150 ملغ/م² في اليوم الأول).

العلاج الكيميائي من الدرجة الثالثة:

تم إدخال سيتوكسيماب (الجرعة الأولية 400 ملغ/م²، الجرعات اللاحقة 250 ملغ/م² أسبوعيًا) بالإضافة إلى إيرينوتيكان (150 ملغ/م² في الأيام 1 و15 و29) في دورات مدتها 7 أسابيع.

للتحضير المسبق لعقار سيتوكسيماب، تم إعطاء ديكساميثازون فوسفات الصوديوم (6.6 ملغ)، ودي-كلورفينيرامين ماليات (5 ملغ)، وفاموتيدين (20 ملغ) لمدة 30 دقيقة تقريبًا، بالإضافة إلى كبريتات المغنيزيوم (40 مكافئ).

تم فحص مستوى المغنيزيوم في مصل دم المريض في كل مرة للوقاية من نقص مغنيزيوم الدم الناجم عن علاج سيتوكسيماب. في البداية، لم تكن هناك حاجة إلى مكملات وقائية عن طريق الفم من أكسيد المغنيزيوم.

- عند الإعطاء السادس للسيتوكسيماب، انخفض مستوى المغنيزيوم في المصل إلى 1.6 ملغ/ديسيلتر (نقص مغنيزيوم الدم من الدرجة الأولى).
- عند الإعطاء الثاني عشر للسيتوكسيماب، انخفض مستوى المغنيزيوم في المصل إلى 0.9 ملغ/ديسيلتر (نقص مغنيزيوم الدم من الدرجة الثانية).
- تم إعطاء مكملات وريدية من كبريتات المغنيزيوم (20 مكافئ) في كل علاج على الرغم من عدم وجود أعراض سريرية.
- تم تخفيض جرعة السيتوكسيماب بالإضافة إلى الإيرينوتيكان إلى المستوى الثاني بسبب تثبيط نخاع العظم. ظل مستوى المغنيزيوم في المصل عند 0.9 ملغ/ديسيلتر، وأظهر مخطط كهربية القلب (ECG) إطالة من الدرجة الأولى لفترات QT أو QTc.
- استمر مستوى المغنيزيوم في المصل عند 0.9 ملغ/ديسيلتر، ولم تُلاحظ أي أعراض لنقص مغنيزيوم الدم حتى الإعطاء السابع عشر للسيتوكسيماب.

الحدث المفاجئ:

بعد العلاج، ومع ذلك، فقد المريض وعيه فجأة وسقط على الأرض عندما نهض من السرير. لم يستجب للمنبه اللفظي. كان شاحبًا مع أطراف باردة وبدون نبض كعبري، ولكن لم تُلاحظ أي أعراض متعلقة بالتسريب أو التفاعلات التحسسية. لم يكن هناك انهيار واضح يتبع تفاعلات جلدية أو أحداث تنفسية مثل انسداد المجرى الهوائي والوذمة. وتم إعطاء مكملات وريدية من كبريتات المغنيزيوم مرة أخرى.

متابعة الحالة:

استعاد المريض وعيه بعد دقيقتين من بداية فقدان الوعي المؤقت (LOC) دون أي أعراض أخرى مرتبطة بنقص مغنيزيوم الدم مثل الخمول، الرعاش، التكزز، والنوبات.

كانت العلامات الحيوية للمريض كما يلي:

- ضغط الدم: 74/128 ملم زئبق
- النبض: 52 نبضة/دقيقة

لم يُلاحظ أي نزف أو احتشاء في التصوير المقطعي المحوسب (CT). أظهر مخطط كهربية القلب (ECG) إحصارًا كاملاً لحزمة فرع اليمين مع نظم جيبي. لم تتغير فترات QT وQTc من الدرجة الأولى بشكل كبير قبل وبعد بداية فقدان الوعي.

أظهرت البيانات المخبرية فرط مغنيزيوم الدم (2.8 ملغ/ديسيلتر) بسبب الإعطاء الوقائي لكبريتات المغنيزيوم بعد التسريب بالتنقيط من سيتوكسيماب.

المتابعة والنتيجة:

بعد يوم واحد من بداية فقدان الوعي، كان مستوى المغنيزيوم في مصله 1.5 ملغ/ديسيلتر واختفت أعراضه السريرية تمامًا. ثم غادر المريض المستشفى.

لم يتم الكشف عن أي اضطراب نظم كبير بواسطة مخطط هولتر (Holter ECG) ؛ وبالتالي، تم استبعاد اضطراب النظم الانتيابي كسبب مرتبط بفقدان الوعي.

تم فحص مستوى المغنيزيوم في مصله بانتظام، وتم إعطاء مكملات وريدية (40 مكافئ من كبريتات المغنيزيوم) مرتين أسبوعيًا لمدة أسبوعين ثم مرة أسبوعيًا لمدة 5 أسابيع (إجمالي 9 مرات) في وحدة العيادات الخارجية.

بعد ذلك، تم إيقاف إعطاء سيتوكسيماب. عاد مستوى المغنيزيوم في المصل إلى المدى الطبيعي (1.7–2.5 ملغ/ديسيلتر) بعد حوالي 6 أسابيع.

كشفت فحوصات التصوير المقطعي المحوسب (CT) المتابعة عن:

- ❖ تضخم العقد اللمفاوية النقيلية في المنطقة فوق الترقوة اليسرى وحول الأبهر
- ❖ ظهور ورم خبيث جديد في الفقرات القطنية مما أظهر تطور في المرض.

تم إدخال ريجورافينيب (Regorafenib) و TAS-102(تريفلوريدين تيبيراسيل هيدروكلوريد) بشكل متتابع لمدة 6 أشهر.

بعد خمسة أشهر من العلاج الأخير بـ TAS-102، توفي المريض بسبب مرضه الأساسي، مما يعكس فترة بقاء إجمالية 4 سنوات و6 أشهر منذ بداية العلاج.

الدروس المستفادة من الحالة:

- ❖ مراقبة مستوى المغنيزيوم قبل كل جرعة من سيتوكسيماب أو بانيتوماب.
- ❖ عدم التردد في استخدام مكملات المغنيزيوم الوريدية لعلاج نقص المغنيزيوم العرضي، لكن احذر من التراكم والجرعات الزائدة.
- ❖ اعتبار فرط مغنيزيوم الدم سبب محتمل لفقدان الوعي المفاجئ لدى مرضى السرطان الذين يتلقون مكملات مغنيزيوم منتظمة.
- ❖ إذا استمرت الحاجة إلى مكملات مغنيزيوم عالية الجرعة لإبقاء المصل ضمن الحدود الطبيعية، يجب إعادة تقييم استمرار العلاج بمضادات EGFR.
- ❖ معظم حالات فرط مغنيزيوم الدم الخفيف إلى المتوسط تنعكس خلال 24 ساعة مع إيقاف المكملات وتعويض السوائل بشكل مناسب.
- ❖ حتى الأحداث الضائرة الخطيرة (مثل فقدان الوعي) قد لا تمنع بالضرورة تحقيق بقاء طويل الأمد إذا تم التعامل معها بشكل صحيح.

References

1. Olovo, C.V.; Huang, X.; Zheng, X. Faecal microbial biomarkers in early diagnosis of colorectal cancer. *J. Cell. Mol. Med.* 2021. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
2. Pavitra, E.; Dariya, B.; Srivani, G.; Kang, S.M.; Alam, A.; Sudhir, P.R.; Kamal, M.A.; Raju, G.S.R.; Han, Y.K.; Lakkakula, B.V.K.S.; et al. Engineered nanoparticles for imaging and drug delivery in colorectal cancer. *Semin. Cancer Biol.* 2021. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
3. International Agency for Research on Cancer (IARC-WHO) Cancer Today. Data visualization Tools for Exploring the Global Cancer Burden in 2020. Available online: https://gco.iarc.fr/today/ (accessed on 30 July 2023).
4. Yu, J.; Zhang, J.; Peng, T.; Fei, Z.; Jin, L.; Yang, M. Predictive Value of Circulating Tumor Cells in Prognosis of Stage III/IV Colorectal Cancer after Oxaliplatin-based First-line Chemotherapy. *In Vivo* 2022, *36*, 806–813. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
5. The American Cancer Society Medical and Editorial Content Team (ACSMECT). American Cancer Society. Cancer.Org. Available online: https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html (accessed on 29 June 2020).
6. O'Connell, J.B.; Maggard, M.A.; Ko, C.Y. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004, *96*, 1420–1425. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
7. Alana Biggers, M.M.B. *Signs and Symptoms of Colon Cancer (Also Known as Colorectal Cancer)*; Healthline: San Francisco, CA, USA, 2021. [Google Scholar]
8. Noone, A.M.; Howlader, N.; Krapcho, M.; Miller, D.; Brest, A.; Yu, M.; Ruhl, J.; Tatalovich, Z.; Mariotto, A.; Lewis, D.R.; et al. *SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2015*; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2019. Available online: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/ (accessed on 30 July 2023).
9. Sawicki, T.; Ruszkowska, M.; Danielewicz, A.; Niedźwiedzka, E.; Arłukowicz, T.; Przybyłowicz, K.E. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers* 2021, *13*, 2025. [Google Scholar] [CrossRef]
10. Shin, A.; Joo, J.; Bak, J.; Yang, H.R.; Kim, J.; Park, S.; Nam, B.H. Site-specific risk factors for colorectal cancer in a Korean population. *PLoS ONE* 2011, *6*, e23196. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
11. Chung, I.-M.; Subramanian, U.; Thirupathi, P.; Venkidasamy, B.; Samynathan, R.; Gangadhar, B.H.; Rajakumar, G.; Thiruvengadam, M. Resveratrol nanoparticles: A promising therapeutic advancement over native resveratrol. *Processes* 2020, *8*, 458. [Google Scholar] [CrossRef]
12. Board Cancer Net Editorial. Cancer.Net. Knowledge Conquers Cancer. 2022. Available online: https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/stages (accessed on 28 July 2023).
13. Haraldsdottir, S.; Einarsdottir, H.M.; Smaradottir, A.; Gunnlaugsson, A.; Halfdanarson, T.R. Krabbamein í ristli og endaþarmi [Colorectal cancer—review]. *Laeknabladid* 2014, *100*, 75–82. (In Icelandic) [Google Scholar] [CrossRef]
14. Howlader, N.; Noone, A.M.; Krapcho, M.; Neyman, N.; Aminou, R.; Waldron, W.; Altekruse, S.F.; Kosary, C.L.; Ruhl, J.; Tatalovich, Z.; et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009 (Vintage 2009 Populations)*; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2012. Available online: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/ (accessed on 28 July 2023).
15. Siegel, R.; Naishadham, D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* 2012, *62*, 10–29. [Google Scholar] [CrossRef]
16. Alexiusdottir, K.K.; Möller, P.H.; Snaebjornsson, P.; Jonasson, L.; Olafsdottir, E.J.; Björnsson, E.S.; Tryggvadottir, L.; Jonasson, J.G. Association of symptoms of colon

cancer patients with tumor location and TNM tumor stage. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012, *47*, 795–801. [Google Scholar] [CrossRef]
17. Winawer, S.J.; Zauber, A.G.; Gerdes, H.; O'Brien, M.J.; Gottlieb, L.S.; Sternberg, S.S.; Bond, J.H.; Waye, J.D.; Schapiro, M.; Panish, J.F.; et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. *N. Engl. J. Med.* 1996, *334*, 82–87. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
18. Atkin, W.S.; Morson, B.C.; Cuzick, J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N. Engl. J. Med.* 1992, *326*, 658–662. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
19. Farraye, F.A.; Odze, R.D.; Eaden, J.; Itzkowitz, S.H. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010, *138*, 746–774. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
20. Botteri, E.; Iodice, S.; Bagnardi, V.; Raimondi, S.; Lowenfels, A.B.; Maisonneuve, P. Smoking and colorectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2008, *300*, 2765–2778. [Google Scholar] [CrossRef]
21. Botteri, E.; Støer, N.C.; Sakshaug, S.; Graff-Iversen, S.; Vangen, S.; Hofvind, S.; de Lange, T.; Bagnardi, V.; Ursin, G.; Weiderpass, E. Menopausal hormone therapy and colorectal cancer: A linkage between nationwide registries in Norway. *BMJ Open* 2017, *7*, e017639. [Google Scholar] [CrossRef]
22. Rothwell, P.M.; Wilson, M.; Price, J.F.; Belch, J.F.; Meade, T.W.; Mehta, Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: A study of incident cancers during randomized controlled trials. *Lancet* 2012, *379*, 1591–1601. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
23. Park, Y.; Leitzmann, M.F.; Subar, A.F.; Hollenbeck, A.; Schatzkin, A. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch. Intern. Med.* 2009, *169*, 391–401. [Google Scholar] [CrossRef]
24. Selchick, F. *MaryAnn De Pietro, CRT*; Healthline: San Francisco, CA, USA, 2022; Available online: https://www.healthline.com/health/colorectal-cancer/stages-of-colon-cancer (accessed on 28 July 2023).
25. Villéger, R.; Lopès, A.; Veziant, J.; Gagnière, J.; Barnich, N.; Billard, E.; Boucher, D.; Bonnet, M. Microbial markers in colorectal cancer detection and/or prognosis. *World J. Gastroenterol.* 2018, *24*, 2327. [Google Scholar] [CrossRef]
26. Zygulska, A.L.; Pierzchalski, P. Novel Diagnostic Biomarkers in Colorectal Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, *23*, 852. [Google Scholar] [CrossRef]
27. Lech, G.; Słotwiński, R.; Słodkowski, M.; Krasnodębski, I.W. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances. *World J. Gastroenterol.* 2016, *22*, 1745–1755. [Google Scholar] [CrossRef]
28. Shajari, E.; Mollasalehi, H. Ribonucleic-acid-biomarker candidates for early-phase group detection of common cancers. *Genomics* 2020, *112*, 163–168. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
29. Bresalier, R.S.; Grady, W.M.; Markowitz, S.D.; Nielsen, H.J.; Batra, S.K.; Lampe, P.D. Biomarkers for Early Detection of Colorectal Cancer: The Early Detection Research Network, a Framework for Clinical Translation. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2020, *29*, 2431–2440. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
30. Srivastava, S.; Verma, M.; Henson, D.E. Biomarkers for Early Detection of Colon Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2001, *7*, 1118–1126. [Google Scholar] [PubMed]
31. Kim, V.N. MicroRNA biogenesis: Coordinated cropping and dicing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2005, *6*, 376–385. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
32. Marcuello, M.; Vymetalkova, V.; Neves, R.P.L.; Duran-Sanchon, S.; Vedeld, H.M.; Tham, E.; Gironella, M. Circulating biomarkers for early detection and clinical management of colorectal cancer. *Mol. Asp. Med.* 2019, *69*, 107–122. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
33. Bartley, A.N.; Yao, H.; Barkoh, B.A.; Ivan, C.; Mishra, B.M.; Rashid, A.; Hamilton, S.R. Complex Patterns of Altered MicroRNA Expression during the Adenoma-

Adenocarcinoma Sequence for Microsatellite-Stable Colorectal Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011, *17*, 7283–7293. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
34. Danese, E.; Montagnana, M.; Brentegani, C.; Lippi, G. Short-term stability of free metanephrines in plasma and whole blood. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020, *58*, 753–757. [Google Scholar] [CrossRef]
35. Ogino, S.; Nosho, K.; Irahara, N.; Shima, K.; Baba, Y.; Kirkner, G.J.; Fuchs, C.S. Prognostic Significance and Molecular Associations of 18q Loss of Heterozygosity: A Cohort Study of Microsatellite Stable Colorectal Cancers. *J. Clin. Oncol.* 2009, *27*, 4591–4598. [Google Scholar] [CrossRef]
36. Boyle, T.; Keegel, T.; Bull, F.; Heyworth, J.; Fritschi, L. Physical Activity and Risks of Proximal and Distal Colon Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012, *104*, 1548–1561. [Google Scholar] [CrossRef]
37. Bahari, A. Characteristics of Fe_3O_4, α-Fe_2O_3, and γ-Fe_2O_3 Nanoparticles as Suitable Candidates in the Field of Nanomedicine. *J. Supercond. Nov. Magn.* 2017, *30*, 2165–2174. [Google Scholar] [CrossRef]
38. Li, X.; Liu, L.; Li, S.; Wan, Y.; Chen, J.-X.; Tian, S.; Huang, Z.; Xiao, Y.-F.; Cui, X.; Xiang, C.; et al. Biodegradable π-Conjugated Oligomer Nanoparticles with High Photothermal Conversion Efficiency for Cancer Theranostics. *ACS Nano* 2019, *13*, 12901–12911. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
39. Mayo Clinic Team. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER). 1998–2022. Myoclonic. Available online: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/colon-cancer/symptoms-causes/syc-20353669 (accessed on 30 July 2023).
40. Nakajima, F.; Furumatsu, Y.; Yurugi, T.; Amari, Y.; Iida, T.; Fukui, T.; Kuramoto, T. Investigation of small intestinal lesions in dialysis patients using capsule endoscopy. *Hemodial. Int.* 2019, *23*, 77–80. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
41. Obaro, A.E.; Burling, D.N.; Plumb, A.A. Colon cancer screening with CT colonography: Logistics, cost-effectiveness, efficiency and progress. *Br. J. Radiol.* 2018, *91*, 20180307. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
42. Kleinschmidt, T.K.; Clements, A.; Parker, M.A.; Scarcliff, S.D. Retrospective Review of Multitarget Stool DNA as a Screening Test for Colorectal Cancer. *Am. Surg.* 2023, *89*, 603–606. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
43. Body, A.; Prenen, H.; Latham, S.; Lam, M.; Tipping-Smith, S.; Raghunath, A.; Segelov, E. The Role of Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Colon Cancer. *Cancer Manag. Res.* 2021, *13*, 2567–2579. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
44. Durlach, J.; Bara, M.; Guiet-Bara, A.; Collery, P. Relationship between magnesium, cancer, and carcinogenic or anti-cancer metals. Anti-Cancer Res. 1986, 6, 1353–1361. [Google Scholar] [PubMed]
45. Castiglioni, S.; Maier, J.A. Magnesium and cancer: A dangerous liaison. Magnes. Res. 2011, 24, S92–S100. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
46. Nasulewicz, A.; Wietrzyk, J.; Wolf, F.I.; Dzimira, S.; Madej, J.; Maier, J.A.; Rayssiguier, Y.; Mazur, A.; Opolski, A. Magnesium deficiency inhibits primary tumor growth but favors metastasis in mice. Biochim. Biophys. Acta 2004, 1739, 26–32. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
47. Karska, J.; Kowalski, S.; Saczko, J.; Moisescu, M.G.; Kulbacka, J. Mechanosensitive Ion Channels and Their Role in Cancer Cells. Membranes 2023, 13, 167. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
48. Cappadone, C.; Merolle, L.; Marraccini, C.; Farruggia, G.; Sargenti, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Iotti, S. Intracellular magnesium content decreases during mitochondria-mediated apoptosis induced by a new indole-derivative in human colon cancer cells. Magnes. Res. 2012, 25, 104–111. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
49. Anghileri, L.J. Magnesium, calcium, and cancer. Magnes. Res. 2009, 22, 247–255. [Google Scholar] [CrossRef]

50. Wolf, F.I.; Trapani, V. Magnesium and its transporters in cancer: A novel paradigm in tumor development. Clin. Sci. 2012, 123, 417–427. [Google Scholar] [CrossRef]
51. Abdollahi, P.; Vandsemb, E.N.; Børset, M. Phosphatases of the regenerating liver are key regulators of metabolism in cancer cells—The role of Serine/Glycine metabolism. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 2022, 25, 50–55. [Google Scholar] [CrossRef]
52. de Baaij J.H., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Magnesium in man: Implications for health and disease. Physiol. Rev. 2015;95:1–46.
53. Fiorentini D., Cappadone C., Farruggia G., Prata C. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. Nutrients. 2021;13:1136.
54. Zhang Q., Chen C., Zou X., Wu W., Di Y., Li N., Fu A. Iron promotes ovarian cancer malignancy and advances platinum resistance by enhancing DNA repair via FTH1/FTL/POLQ/RAD51 axis. Cell Death Dis. 2024;15:329.
55. Lin Q., Fan H., Zou Y., Chen S. Research progress of copper and its compounds in anti-tumor therapy. Chin. J. Oncol. Prev. Treat. 2023;15:328–334.
56. Bois P., Sandborn E., Messier P. A study of thymic lymphosarcoma developing in magnesium-deficient rats. Cancer Res. 1969;29:763–775.
57. Auwercx J., Rybarczyk P., Kischel P., Dhennin-Duthille I., Chatelain D., Sevestre H., Van Seuningen I., Ouadid-Ahidouch H., Jonckheere N., Gautier M. Mg Transporters in Digestive Cancers. Nutrients. 2021;13:210.
58. Lötscher J., Martí I Líndez A., Kirchhammer N., Cribioli E., Giordano Attianese G., Trefny M., Lenz M., Rothschild S., Strati P., Künzli M., et al. Magnesium sensing via LFA-1 regulates CD8 T cell effector function. Cell. 2022;185:585–602.e529.
59. Liu Y., Li X., Zou Q., Liu L., Zhu X., Jia Q., Wang L., Yan R. Inhibitory effect of magnesium cantharidate on human hepatoma SMMC-7721 cell proliferation by blocking MAPK signaling pathway. Xi Bao Yu Fen. Zi Mian Yi Xue Za Zhi=Chin. J. Cell. Mol. Immunol. 2017;33:347–351.
60. Liu Y., Xu Y., Ma H., Wang B., Xu L., Zhang H., Song X., Gao L., Liang X., Ma C. Hepatitis B virus X protein amplifies TGF-β promotion on HCC motility through down-regulating PPM1a. Oncotarget. 2016;7:33125–33135.
61. Koning G., Leverin A., Nair S., Schwendimann L., Ek J., Carlsson Y., Gressens P., Thornton C., Wang X., Mallard C., et al. Magnesium induces preconditioning of the neonatal brain via profound mitochondrial protection. J. Cereb. Blood Flow. Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow. Metab. 2019;39:1038–1055.
62. Wang X., Zhu H., Hu J., Li H., Guo S., Chen B., Liu C., Wang G., Zhou F. Magnesium Isoglycyrrhizinate Reduces the Target-Binding Amount of Cisplatin to Mitochondrial DNA and Renal Injury through SIRT3. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:13093.
63. Mastrototaro L., Smorodchenko A., Aschenbach J., Kolisek M., Sponder G. Solute carrier 41A3 encodes for a mitochondrial Mg(2+) efflux system. Sci. Rep. 2016;6:27999.
64. Pilchova I., Klacanova K., Tatarkova Z., Kaplan P., Racay P. The Involvement of Mg in Regulation of Cellular and Mitochondrial Functions. Oxidative Med. Cell. Longev. 2017;2017:6797460.
65. Daw C., Ramachandran K., Enslow B., Maity S., Bursic B., Novello M., Rubannelsonkumar C., Mashal A., Ravichandran J., Bakewell T., et al. Lactate Elicits ER-Mitochondrial Mg Dynamics to Integrate Cellular Metabolism. Cell. 2020;183:474–489.e417.
66. Ha B., Moon D., Kim H., Shon Y. Magnesium and calcium-enriched deep-sea water promotes mitochondrial biogenesis by AMPK-activated signals pathway in 3T3-L1 preadipocytes. Biomed. Pharmacother.=Biomed. Pharmacother. 2016;83:477–484
67. Panov A., Scarpa A. Independent modulation of the activity of alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex by Ca2+ and Mg2+ Biochemistry. 1996;35:427–432.

68. Gorgoglione V., Laraspata D., La Piana G., Marzulli D., Lofrumento N. Protective effect of magnesium and potassium ions on the permeability of the external mitochondrial membrane. Arch. Biochem. Biophys. 2007;461:13–23.
69. Liu M., Dudley S. Magnesium, Oxidative Stress, Inflammation, and Cardiovascular Disease. Antioxidants. 2020;9:907. doi: 10.3390/antiox9100907. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
70. Mazur A., Maier J., Rock E., Gueux E., Nowacki W., Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response: Potential physiopathological implications. Arch. Biochem. Biophys. 2007;458:48–56
71. Xie C., Li X., Zhu J., Wu J., Geng S., Zhong C. Magnesium isoglycyrrhizinate suppresses LPS-induced inflammation and oxidative stress through inhibiting NF-κB and MAPK pathways in RAW264.7 cells. Bioorganic Med. Chem. 2019;27:516–524
72. Wang Y., Patti G. The Warburg effect: A signature of mitochondrial overload. Trends Cell Biol. 2023;33:1014–1020
73. Hasumi H., Baba M., Hasumi Y., Huang Y., Oh H., Hughes R., Klein M., Takikita S., Nagashima K., Schmidt L., et al. Regulation of mitochondrial oxidative metabolism by tumor suppressor FLCN. J. Natl. Cancer Inst. 2012;104:1750–1764.
74. Lang M., Vocke C., Merino M., Schmidt L., Linehan W. Mitochondrial DNA mutations distinguish bilateral multifocal renal oncocytomas from familial Birt-Hogg-Dubé tumors. Mod. Pathol. Off. J. United States Can. Acad. Pathol. Inc. 2015;28:1458–1469.
75. Cannino G., Ciscato F., Masgras I., Sánchez-Martín C., Rasola A. Metabolic Plasticity of Tumor Cell Mitochondria. Front. Oncol. 2018;8:333.
76. Lee J., Yesilkanal A., Wynne J., Frankenberger C., Liu J., Yan J., Elbaz M., Rabe D., Rustandy F., Tiwari P., et al. Effective breast cancer combination therapy targeting BACH1 and mitochondrial metabolism. Nature. 2019;568:254–258.
77. Caruso A., Vollmer J., Machacek M., Kortvely E. Modeling the activation of the alternative complement pathway and its effects on hemolysis in health and disease. PLoS Comput. Biol. 2020;16:e1008139.
78. Wei X., Tang Z., Wu H., Zuo X., Dong H., Tan L., Wang W., Liu Y., Wu Z., Shi L., et al. Biofunctional magnesium-coated Ti6Al4V scaffolds promote autophagy-dependent apoptosis in osteosarcoma by activating the AMPK/mTOR/ULK1 signaling pathway. Mater. Today Bio. 2021;12:100147.
79. Peng H., Fan K., Zan R., Gong Z.J., Sun W., Sun Y., Wang W., Jiang H., Lou J., Ni J., et al. Degradable magnesium implants inhibit gallbladder cancer. Acta Biomater. 2021;128:514–522.
80. Yuan Z., Guo G., Sun G., Li Q., Wang L., Qiao B. Magnesium isoglycyrrhizinate suppresses bladder cancer progression by modulating the miR-26b/Nox4 axis. Bioengineered. 2022;13:7986–7999.
81. Bonilla, M.; Workeneh, B.T.; Uppal, N.N. Hypomagnesemia in Patients with Cancer: The Forgotten Ion. Semin. Nephrol. 2022, 42, 151347. [Google Scholar] [CrossRef]
82. Liamis, G.; Hoorn, E.J.; Florentin, M.; Milionis, H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. Pharmacol. Res. Perspect. 2021, 9, e00829. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
83. Whang, R. Magnesium deficiency: Pathogenesis, prevalence, and clinical implications. Am. J. Med. 1987, 82, 24–29. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
84. Workeneh, B.T.; Uppal, N.N.; Jhaveri, K.D.; Rondon-Berrios, H. Hypomagnesemia in the Cancer Patient. Kidney 360 2020, 2, 154–166. [Google Scholar] [CrossRef]
85. Hsieh, M.C.; Wu, C.F.; Chen, C.W.; Shi, C.S.; Huang, W.S.; Kuan, F.C. Hypomagnesemia and clinical benefits of anti-EGFR monoclonal antibodies in wild-type KRAS metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Sci. Rep. 2018, 8, 2047. [Google Scholar] [CrossRef]

86. Li, J.; Wu, Y.; Chen, C.; Zhang, W.; Yue, L.; Liu, T. A systematic review for prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity using different hydration protocols and meta-analysis for magnesium hydrate supplementation. Clin. Exp. Nephrol. 2024, 28, 1–12. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
87. Fujii, H.; Iihara, H.; Suzuki, A.; Kobayashi, R.; Matsuhashi, N.; Takahashi, T.; Yoshida, K.; Itoh, Y. Hypomagnesemia is a reliable predictor for the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibodies used in combination with first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. Cancer Chemother. Pharmacol. 2016, 77, 1209–1215. [Google Scholar] [CrossRef]
88. Katsura, H.; Suga, Y.; Kubo, A.; Sugimura, H.; Kumatani, K.; Haruki, K.; Yonezawa, M.; Narita, A.; Ishijima, R.; Ikesue, H.; et al. Risk Evaluation of Proton Pump Inhibitors for Panitumumab-Related Hypomagnesemia in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Biol. Pharm. Bull. 2024, 47, 98–103. [Google Scholar] [CrossRef]
89. Liu, W.; Meyer, L.; Morse, M.; Li, Y.; Song, J.; Engle, R.; Lopez, G.; Narayanan, S.; Soliman, P.T.; Ramondetta, L.; et al. Dietary Magnesium Replacement for Prevention of Hypomagnesemia in Patients With Ovarian Cancer Receiving Carboplatin-Based Chemotherapy. JCO Oncol. Pract. 2024, 20, 517–524. [Google Scholar] [CrossRef]
90. Coppola, C.; Rienzo, A.; Piscopo, G.; Barbieri, A.; Arra, C.; Maurea, N. Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: Target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. Cancer Treat. Rev. 2018, 63, 135–143. [Google Scholar] [CrossRef]
91. Liu, Q.; Li, S.; Qiu, Y.; Zhang, J.; Rios, F.J.; Zou, Z.; Touyz, R.M. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors during cancer treatment: Potential involvement of TRPM7. Front. Cardiovasc. Med. 2023, 10, 1002438. [Google Scholar] [CrossRef]
92. Crona, D.J.; Faso, A.; Nishijima, T.F.; McGraw, K.A.; Galsky, M.D.; Milowsky, M.I. A Systematic Review of Strategies to Prevent Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. Oncologist 2017, 22, 609–619. [Google Scholar] [CrossRef]
93. Casanova, A.G.; Hernández-Sánchez, M.T.; López-Hernández, F.J.; Martínez-Salgado, C.; Prieto, M.; Vicente-Vicente, L.; Morales, A.I. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of clinically tested protectants of cisplatin nephrotoxicity. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2020, 76, 23–33. [Google Scholar] [CrossRef]
94. Gupta, S.; Glezerman, I.G.; Hirsch, J.S.; Chewcharat, A.; Wells, S.L.; Ortega, J.L.; Pirovano, M.; Kim, R.; Chen, K.L.; Jhaveri, K.D.; et al. Intravenous Magnesium and Cisplatin-Associated Acute Kidney Injury. JAMA Oncol. 2025, 24, e250756. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
95. Tanzawa, S.; Yoshioka, H.; Misumi, T.; Miyauchi, E.; Ninomiya, K.; Murata, Y.; Takeshita, M.; Kinoshita, F.; Fujishita, T.; Sugawara, S.; et al. Clinical impact of hypomagnesemia induced by necitumumab plus cisplatin and gemcitabine treatment in patients with advanced lung squamous cell carcinoma: A subanalysis of the NINJA study. Ther. Adv. Med. Oncol. 2025, 17, 17588359251318850. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
96. Castro-Eguiluz, D.; Leyva-Islas, J.A.; Luvian-Morales, J.; Martínez-Roque, V.; Sánchez-López, M.; Trejo-Durán, G.; Jiménez-Lima, R.; Leyva-Rendón, F.J. Nutrient Recommendations for Cancer Patients Treated with Pelvic Radiotherapy, with or without comorbidities. Rev. Investig. Clin. 2018, 70, 130–135. [Google Scholar] [CrossRef]
97. Morel, V.; Pickering, M.E.; Goubayon, J.; Djobo, M.; Macian, N.; Pickering, G. Magnesium for Pain Treatment in 2021? State of the Art. Nutrients 2021, 13, 1397. [Google Scholar] [CrossRef]
98. Ni, Y.; Deng, F.; Yu, S.; Zhang, J.; Zhang, X.; Huang, D.; Zhou, H. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Therapeutic Effect of Magnesium-

L-Threonate Supplementation for Persistent Pain After Breast Cancer Surgery. Breast Cancer 2023, 15, 495–504. [Google Scholar] [CrossRef]
99. Lu, Y.H.; Jeon, J.; Mahajan, L.; Yan, Y.; Weichman, K.E.; Ricci, J.A. Postoperative Magnesium Sulfate Repletion Decreases Narcotic Use in Abdominal-Based Free Flap Breast Reconstruction. J. Reconstr. Microsurg. 2024, 40, 559–565. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
100. Crockett, S.D.; Greer, K.B.; Heidelbaugh, J.J.; Falck-Ytter, Y.; Hanson, B.J.; Sultan, S. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. Gastroenterology 2019, 156, 218–226. [Google Scholar] [CrossRef]
101. Kistemaker, K.R.J.; Sijani, F.; Brinkman, D.J.; de Graeff, A.; Burchell, G.L.; Steegers, M.A.H.; van Zuylen, L. Pharmacological prevention and treatment of opioid-induced constipation in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat. Rev. 2024, 125, 102704. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
102. Kessoku, T.; Higashibata, T.; Morioka, Y.; Naya, N.; Koretaka, Y.; Ichikawa, Y.; Hisanaga, T.; Nakajima, A. Naldemedine and Magnesium Oxide as First-Line Medications for Opioid-Induced Constipation: A Comparative Database Study in Japanese Patients With Cancer Pain. Cureus 2024, 16, e55925. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
103. Kistemaker, K.R.J.; de Graeff, A.; Crul, M.; de Klerk, G.; van de Ven, P.M.; van der Meulen, M.P.; van Zuylen, L.; Steegers, M.A.H. Magnesium hydroxide versus macrogol/electrolytes in the prevention of opioid-induced constipation in incurable cancer patients: Study protocol for an open-label, randomized controlled trial (the OMAMA study). BMC Palliat. Care 2023, 22, 22. [Google Scholar] [CrossRef]
104. Auwercx, J.; Rybarczyk, P.; Kischel, P.; Dhennin-Duthille, I.; Chatelain, D.; Sevestre, H.; Van Seuningen, I.; Ouadid-Ahidouch, H.; Jonckheere, N.; Gautier, M. Mg2+ Transporters in Digestive Cancers. Nutrients 2021, 13, 210. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
105. Bagheri, A.; Naghshi, S.; Sadeghi, O.; Larijani, B.; Esmaillzadeh, A. Total, Dietary, and Supplemental Magnesium Intakes and Risk of All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Adv. Nutr. 2021, 12, 1196–1210. [Google Scholar] [CrossRef]
106. O'Connor, E.A.; Evans, C.V.; Ivlev, I.; Rushkin, M.C.; Thomas, R.G.; Martin, A.; Lin, J.S. Vitamin and Mineral Supplements for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2022, 327, 2334–2347. [Google Scholar] [CrossRef]
107. Kordiak, J.; Bielec, F.; Jabłoński, S.; Pastuszak-Lewandoska, D. Role of Beta-Carotene in Lung Cancer Primary Chemoprevention: A Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression. Nutrients 2022, 14, 1361. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
108. Meng, Y.; Sun, J.; Yu, J.; Wang, C.; Su, J. Dietary Intakes of Calcium, Iron, Magnesium, and Potassium Elements and the Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. Biol. Trace Elem. Res. 2019, 189, 325–335. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
109. Chen, G.C.; Pang, Z.; Liu, Q.F. Magnesium intake and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of prospective studies. Eur. J. Clin. Nutr. 2012, 66, 1182–1186. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
110. Larsson, S.C.; Bergkvist, L.; Wolk, A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. JAMA 2005, 293, 86–89. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

111. Chapelle, N.; Martel, M.; Toes-Zoutendijk, E.; Barkun, A.N.; Bardou, M. Recent advances in clinical practice: Colorectal cancer chemoprevention in the average-risk population. Gut 2020, 69, 2244–2255. [Google Scholar] [CrossRef]
112. Hashemian, M.; Poustchi, H.; Sharafkhah, M.; Pourshams, A.; Mohammadi-Nasrabadi, F.; Hekmatdoost, A.; Malekzadeh, R. Iron, Copper, and Magnesium Concentration in Hair and Risk of Esophageal Cancer: A Nested Case-Control Study. Arch. Iran. Med. 2023, 26, 665–670. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
113. Song, X.; Zhong, X.; Tang, K.; Wu, G.; Jiang, Y. Serum magnesium levels and lung cancer risk: A meta-analysis. World J. Surg. Oncol. 2018, 16, 137. [Google Scholar] [CrossRef]
114. Zhai, T.; Li, S.; Hu, W.; Li, D.; Leng, S. Potential Micronutrients and Phytochemicals against the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer. Nutrients 2018, 10, 813. [Google Scholar] [CrossRef]
115. Shen, F.; Cai, W.S.; Li, J.L.; Feng, Z.; Cao, J.; Xu, B. The Association Between Serum Levels of Selenium, Copper, and Magnesium with Thyroid Cancer: A Meta-analysis. Biol. Trace Elem. Res. 2015, 167, 225–235. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
116. Mendes, P.M.V.; Bezerra, D.L.C.; Dos Santos, L.R.; de Oliveira Santos, R.; de Sousa Melo, S.R.; Morais, J.B.S.; Severo, J.S.; Vieira, S.C.; do Nascimento Marreiro, D. Magnesium in Breast Cancer: What Is Its Influence on the Progression of This Disease? Biol. Trace Elem. Res. 2018, 184, 334–339. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
117. Kim, J.Y.; Song, M.; Kim, M.S.; Natarajan, P.; Do, R.; Myung, W.; Won, H.H. An atlas of associations between 14 micronutrients and 22 cancer outcomes: Mendelian randomization analyses. BMC Med. 2023, 21, 316. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
118. Huang, W.Q.; Long, W.Q.; Mo, X.F.; Zhang, N.Q.; Luo, H.; Lin, F.Y.; Huang, J.; Zhang, C.X. Direct and indirect associations between dietary magnesium intake and breast cancer risk. Sci. Rep. 2019, 9, 5764. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
119. Tao, M.H.; Dai, Q.; Millen, A.E.; Nie, J.; Edge, S.B.; Trevisan, M.; Shields, P.G.; Freudenheim, J.L. Associations of intakes of magnesium and calcium and survival among women with breast cancer: Results from Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) Study. Am. J. Cancer Res. 2015, 6, 105–113. [Google Scholar] [PubMed] [PubMed Central]
120. Bezerra, D.L.C.; Mendes, P.M.V.; Melo, S.R.S.; Dos Santos, L.R.; Santos, R.O.; Vieira, S.C.; Henriques, G.S.; Freitas, B.J.E.S.A.; Marreiro, D.D.N. Hypomagnesemia and Its Relationship with Oxidative Stress Markers in Women with Breast Cancer. Biol. Trace Elem. Res. 2021, 199, 4466–4474. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
121. Xu, L.; Tan, Y.; Xiang, P.; Luo, Y.; Peng, J.; Xiao, H.; Liu, F. Diet-Related Risk Factors for Cervical Cancer: Data from National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2018. Nutr. Cancer 2023, 75, 1892–1899. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
122. Wang, X.; Glubb, D.M.; O'Mara, T.A. Dietary Factors and Endometrial Cancer Risk: A Mendelian Randomization Study. Nutrients 2023, 15, 603. [Google Scholar] [CrossRef]
123. Liu, M.; Yang, H.; Mao, Y. Magnesium and liver disease. Ann. Transl. Med. 2019, 7, 578. [Google Scholar] [CrossRef]
124. Yang, X.; Guo, J.; Li, W.; Li, C.; Zhu, X.; Liu, Y.; Wu, X. PPM1H is down-regulated by ATF6 and dephosphorylates p-RPS6KB1 to inhibit progression of hepatocellular carcinoma. Mol. Ther. Nucleic Acids 2023, 33, 164–179. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
125. Yu, Y.C.; Paragomi, P.; Wang, R.; Liang, F.; Luu, H.N.; Behari, J.; Yuan, J.M. High serum magnesium is associated with lower risk of hepatocellular carcinoma among patients with nonalcoholic fatty liver disease. Cancer 2023, 129, 2341–2347. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]

126. Zan R., Wang H., Cai W., Ni J., Luthringer-Feyerabend B., Wang W., Peng H., Ji W., Yan J., Xia J., et al. Controlled release of hydrogen by implantation of magnesium induces P53-mediated tumor cells apoptosis. Bioact. Mater. 2022;9:385–396.
127. Xu B., Song Y., Yang K., Li Y., Chen B., Liao X., Jia Q. Magnesium metal and its corrosion products: Promising materials for tumor interventional therapy. J. Magnes. Alloys. 2023;11:763–775.
128. Na H.S., Shin H.J., Kang S.B., Hwang J.W., Do S.H. Effects of magnesium sulphate on coagulation after laparoscopic colorectal cancer surgery, measured by rotational thromboelastometry (ROTEM(R)) Anaesthesia. 2014;69:1314–1321.
129. Wu S., Jin T., Ma B., Ji Y., Huang X., Wang P., Liu X., Krylov B.V., Liu X., Ma K. Oral application of magnesium-L-threonate enhances analgesia and reduces the dosage of opioids needed in advanced cancer patients-A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Cancer Med. 2023;12:4343–4351
130. Hatice Akbudak I., Yilmaz S., Ilhan S., Yuksel Tanriverdi S., Erdem E. The effect of preemptive magnesium sulfate on postoperative pain in patients undergoing mastectomy: A clinical trial. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2023;27:7907–7913
131. Park J.Y., Hong J.H., Kim D.H., Yu J., Hwang J.H., Kim Y.K. Magnesium and Bladder Discomfort after Transurethral Resection of Bladder Tumor: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. Anesthesiology. 2020;133:64–77.