الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الجراحة

شعبة الجراحة العامة

فعالية المعالجة الكيماوية والشعاعية قبل الجراحة للسرطانة الغدية المتوضعة في الوصل المستقيمي الشرجي في الحفاظ على المعصرات

أطروحة مقدمة لنيل درجة الدكتوراة في الجراحة العامة

إعداد طالب الدكتوراه

غيث طلال البلال

إشراف:

أ.د. محمد الأحمد

الأستاذ الدكتور في شعبة الجراحة العامة-

قسم الجراحة في كلية الطب البشري-

جامعة دمشق

2024 م

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة Approval

نوقشت هذه الرسالة الموسومة بعنوان (فعالية المعالجة الكيماوية والشعاعية قبل الجراحة السرطانة الغدية المتوضعة في الوصل المستقيمي الشرجي في الحفاظ على المعصرات) في جلسة علنية يوم الأحد بتاريخ 2024/4/21، وبعد الاضطلاع على النسخة المعدلة المقدمة من قبل طالب الدكتوراة: **غيث البلال** تبين أنه تقيد بالملاحظات كلها، وأجريت التصويبات المطلوبة كلها، **وأجيزت من قبل أعضاء لجنة التحكيم التالية أسماؤهم:**

أ.د محمد الأحمد

أ.د. حمود حامد

أ.د. أحمد الحاج

أ.د. ماهر سيفو

م.د. مضر بكور

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصا أو مضمونا خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة اقتبس من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع:

غيث البلال

شهادة مشرف

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة أو الأطروحة نتيجة عمل قام به المرشح **غيث البلال** تحت إشراف الأستاذ الدكتور **محمد الأحمد** في جامعة دمشق-كلية الطب البشري- قسم الجراحة- شعبة الجراحة العامة، وأية مراجع أخرى بحثت في هذه الرسالة موثقة في النص.

المشرف:

أ.د. محمد الأحمد

الإهداء

إلى سندي وعمادي، ..... أبي

إلى الأيدي الطاهرة والحضن الدافئ .... أمي

إلى شريكة الدربي ومليكتي ..... زوجتي الغالية

إلى حامل الراية وأمل المستقبل .... إبني أمير

إلى رفاق الدرب وشركاء النجاح والأيام الصعبة..... أصدقائي الأعزاء

شكر وتقدير Acknowledgment

الأستاذ الدكتور محمد الأحمد

المشرف على هذا البحث، الأستاذ المتميز والمتواضع وصاحب الفضل، من أعطاني من وقته وعلمه الكثير، ولم يبخل بأية معلومة أو ملاحظة، لكم مني كل الحب والتقدير، وخالص الشكر على إشرافكم ومتابعتكم لهذا الجهد المتواضع، مع تمنياتي لكم بدوام التوفيق والتألق كما عودتمونا دائماً.

فهرس المحتويات Table of contents

القسم	الصفحة
الجزء التمهيدي	1
1- المقدمة	1
2- مشكلة البحث	2
3- تساؤلات البحث	2
4- فرضيات البحث	3
5- مسلمات البحث	3
6- هدف البحث	3
7- أهمية البحث	3
8- حدود البحث	4
9- منهج البحث وأدواته	4
10- الدراسات المرجعية	6
11- مكونات البحث	9
الجزء الأول: القسم النظري	11
الفصل الأول: لمحة تشريحية وفزيولوجية حول المستقيم والشرج	12
1-1- تمهيد	12
1-2- لمحة جنينية	13
1-3- لمحة تشريحية	15
1-4- لمحة فزيولوجية	23

الفصل الثاني: لمحة عامة حول سرطان المستقيم والشرج	**24**
2-1- السرطان المستقيمي الشرجي	**24**
2-2- السرطان المستقيمي- الشرجي الحدي	**25**
2-3- عوامل الخطر	**25**
1. القصة العائلية والتاريخ الطبي	**26**
2. أدواء الأمعاء الالتهابية (داء كرون وداء الأمعاء التقرحي)	**27**
3. البوليبات الكولونية	**28**
4. الداء السكري	**28**
5. استئصال المرارة	**29**
6. نمط الحياة	**29**
7. الحمية الفقيرة بالخضار والفواكه	**30**
8. البدانة	**31**
9. النشاط الفيزيائي	**31**
10.التدخين	**31**
11. الكحولية	**32**
12.العمر	**32**
13.العرق والجنس	**32**
2-4- التظاهرات السريرية	**33**
2-5- الفحص السريري	**34**
2-6- أهمية التصنيف المرحلي في سرطان الكولون والمستقيم	**34**
2-7- وسائل التشخيص والتصنيف المرحلي	**35**

1. الفحص السريري والاستجواب	35
2. التنظير الهضمي السفلي	36
3. التصوير المقطعي المحوسب	36
4. المرنان المغناطيسي	37
5. التصوير بالأمواج فوق صوتية عبر الشرج	38
6. التصوير بالقذف البوزتروني	38
الفصل الثالث: التصنيف المرحلي لسرطان المستقيم والشرج	**40**
3-1- التصنيف المرحلي	40
3-2- التدبير اعتمادا على المرحلة	42
• الاستئصال الموضع	42
• الاستئصال الجذري	43
توصيات المجتمع الأوروبي لعلم الأورام الطبي ESMO	**46**
• استراتيجيات العلاج للورم بمرحلة III	46
- الورم بمرحلة II	47
الفصل الرابع: العلاج المساعد قبل أو بعد الجراحة	**48**
4-1- تمهيد	48
4-2- التوجه لاستخدام العلاج المساعد	48
4-3- أنماط العلاج المساعد	50
توصيات الممارسة السريرية للمجتمع الأمريكي لجراحي الكولون والمستقيم في العلاج المساعدالعلاج المساعد ASCRS	51
4-3-2- العلاج المساعد المضاف	53
4-3-3- العلاج المساعد متوسط الدرجة	54

4-4- العلاج المساعد ما بعد الجراحة	**54**
❖ **العلاج الكيماوي**	**54**
❖ **العلاج الشعاعي**	**55**
4-5- توقيت التداخل	**57**
الفصل الخامس: الإجراءات الجراحية	**58**
أولا: البتر البطني العجاني (Abdominoperineal resection(APR:	**58**
الجزء الأول: المرحلة البطنية:	59
الجزء الثاني: المرحلة العجانية	60
ثانيا: استئصال المستقيم الأمامي المنخفض(Low Anterior resection(ULA :	**63**
ثالثا: استئصال مساريقا المستقيم عبر الشرج Transanal Total Mesorectal Excision(TA TME):	**65**
رابعاً: النتائج الورمية والوظيفية oncologic and functional outcomes:	**70**
الفصل السادس: المراقبة والنكس	**72**
6-1- تمهيد	**72**
6-2- تقييم وتصنيف الخطر	**73**
6-3- المراقبة	**74**
6-4- المراقبة حسب المرحلة	**76**
الجزء الثاني: القسم العملي	**78**
الفصل الأول: أهداف البحث وتصميمه وطرائق إجراءه	**79**
1-1- خلفية البحث	**79**
1-2- هدف البحث	**79**

3-1- تساؤولات البحث	79
4-1- عينة الدراسة	80
5-1- مواد وطرائق	81
6-1- الاعتبارات الأخلاقية	85
7-1- حجم العينة	86
8-1- مفاهيم واعتبارات	86
9-1- التحليل الإحصائي	89
الموافقة المستنيرة	91
استمارة البحث ونوعية الحياة والاستمساك	95-93
الفصل الثاني: النتائج	**96**
2-1- تمهيد	96
2-2- النتائج	96
1-2-2- دراسة العمر والجنس في عينة الدراسة	97
2-2-2- توزع المرضى وفقا للأعراض السريرية والمراضة المرافقة :	97
2-2-3- توزع المرضى وفق TNM	98
2-2-4- نتائج العلاج المساعد NCRT وفق الدراسة النسيجية للعينة المستأصلة	99
2-2-5- دراسة نوعية الحياة الكلية قبل وبعد التداخل بـ 12 شهر	101
2-2-6- دراسة نوعية الحياة بعد التداخل بـ12 شهرا بين نمطي الجراحة	101
2-2-7- دراسة العوامل التي أثرت في نوعية الحياة قبل التداخل	102
2-2-8- دراسة العوامل التي أثرت في نوعية الحياة ما بعد التداخل بـ12 شهر	103
2-2-9- تحليل درجة تراجع الورم	104

2-2-10- تحليل البقيا	105
2-2-11- دراسة الاستمساك ضمن مجموعة الحفاظ على المعصرة N=41	107
2-2-12- الاختلاطات	109
الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية	**110**
3-1- لمحة عن دراسات المقارنة:	110
3-2- مقارنة نوعية الحياة:	111
3-2-1- دراسة نوعية الحياة الوظيفية:	112
3-2-2- دراسة نوعية الحياة العرضية	113
3-2-3- العوامل التي أثرت في نوعية الحياة بعد 12 شهر من التداخل	113
3-3- تحليل البقيا ومقارنتها مع الدراسات العالمية	114
3-4- مقارنة الاستمساك	115
الفصل الثالث: المناقشة	**117**
نوعية الحياة	119
البقيا	121
الاستمساك	122
الفصل الرابع: الخلاصة	**124**
1-1- تمهيد	124
1-2- الاستنتاجات	124
1-3- الصعوبات والمعوقات	125
1-4- التوصيات	125
المراجع	127

فهرس الجداول

الجدول1: التصنيف المرحلي وفق TNM لسرطان الكولون والمستقيم	41
الجدول2: توزع المرضى من حيث العمر والجنس	96
الجدول3: موجودات ما قبل التداخل: أعراض- مراضة -خواص الورم.	97
الجدول4: الدرجة النسيجية والتصنيف المرحلي السريريين.	98
الجدول5: موجودات ما بعد التداخل والتشريح المرضي	99
الجدول6: مقارنة نوعية الحياة الكلية قبل وبعد التداخل بـ 12 شهراً	101
الجدول 7: مقارنة نوعية الحياة الكلية	101
الجدول8: نوعية الحياة الكلية قبل التداخل مع خصائص الورم والمريض	102
الجدول9: ارتباط نوعية الحياة الكلية بعد التداخل مع خصائص الورم والمريض	103
الجدول10: مقارنة مرحلة الورم بعد وقبل تطبيق العلاج المساعد NCRT	104
الجدول11: تحليل الانحدار الخطي وحيدNon-Adjusted ومتعدد العوامل Adjustedللبقيا OS	105
الجدول 12: استمساك المعصرة الشرجية	108
الجدول13: الاختلاطات	109
الجدول14: ملخص للدراسات العالمية المقارنة	110
جدول15: مقارنة نوعية الحياة الكلية	111
جدول16: تحليل البقيا ومقارنتها	112
جدول17: مقارنة الاستمساك	115

فهرس الأشكال والمخططات	
الشكل1: التطور الجنيني للمستقيم والشرج.	**14**
الشكل2: المستقيم والانحناءات المستقيمية	**16**
الشكل3: العضلة رافعة الشرج وعضلات قاع الحوض	**18**
الشكل4: التروية الدموية والنزح الوريدي للمستقيم والشرج	**20**
مخطط1: علاقة البقيا الكلية مع مرحلة الورم وفقا للدراسة النسيجية pTNM	**106**
مخطط2: علاقة البقيا الكلية مع درجة تمايز الورم differentiation.	**107**
مخطط3: البقيا والبقيا الخالية من الورم حسب نوع الجراحة مقسمة حسب المجموعة العمرية.	**115**
مخطط 4: العلاقة استمساك- عمر.	**116**

جدول المصطلحات والاختصارات **Table of Abbreviations**	
الشرح	**الاختصار**
Colorectal carcinoma السرطان المستقيمي الشرجي	CRC
abdomionperineal resection البتر البطني العجاني	APR
Ultra low anterior resection استئصال المستقيم الأمامي المنخفض	ULA
neoadjuvant chemo-radiotherapy العلاج المساعد الكيماوي الشعاعي قبل الجراحة	NCRT
overall survival البقيا الكلية	OS
disease free survival البقيا الخالية من الورم	DFS
Low anterior syndrome متلازمة استئصال المستقيم المنخفض	LARS

(NCCN)	National Comprehensive Cancer Network الشبكة الوطنية للسرطان
AJCC	American Joint Committee on Cancer Staging اللجنة الرابطة على التصنيف السرطاني الأمريكية
PCR	pathologic complete response الاستجابة النسيجية التامة
QOL	Quality of life نوعية الحياة
DM	Diabetes mellitus الداء السكري
HTN	Hypertension فرط التوتر الشرياني
TNM	التصنيف المرحلي للورم
TME	total mesorectal excision استئصال مساريقا المستقيم التام
IAS	internal anal sphincter المعصرة الشرجية الباطنة
EAS	external anal sphincter المعصرة الشرجية الظاهرة
IARC	International Agency for Research on Cancer الوكالة الدولية للبحث على السرطان
IBD	Inflammatory Bowel Disease أدواء الأمعاء الالتهابية
NICE	National Institute for Health and Care Excellence المعهد الوطني للتميز في الصحة والرعاية
ASCRS	American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines الممارسة السريرية للمجتمع الأمريكي لجراحي الكولون والمستقيم
ESMO	European Society for Medical Oncology (ESMO) المجتمع الأوروبي لعلم الأورام الطبي

الملخص

خلفية البحث:

يعد السرطان المستقيمي–الشرجي ثالث أشيع تنشؤ عالمياً، إذ يشكل 10.2% من كل التنشؤات لدى الإنسان، وتصل نسبة توارده إلى 2.27% خلال 70 سنة من الحياة. وتزايدت نسب تشخيصه باضطراد خلال العقد السابق. مايزال الاستئصال التام بأشكاله المتنوعة حجر الزاوية في التدبير، لكن حديثاً تم إدخال العلاج المساعد ما قبل الجراحة أيضاً كخط أول للمرضى بأورام متقدمة الغزو النسيجي. رغم ضرورة الاستئصال التام لكن هناك ميل لدى كل من الجراح والمريض إلى الحفظ على استئصال كفؤ مع مراعاة الحفاظ على المعصرات لتقليل تأثر المريض وظيفيا.

هدف البحث:

حقق العلاج المساعد ما قبل الجراحة حديثا تحولاً في مفهوم جراحة الأورام المستقيمية حدية التوضع. وعليه يهدف بحثنا إلى دراسة دور العلاج المساعد المطبق في مستشفياتنا الجامعية قبل الجراحة في التوجه نحو جراحة أكثر حفاظاً على البنى (البتر المستقيمي الأمامي المنخفض) عوضاً عن التدبير التقليدي الأكثر بضعاً (البتر البطني العجاني) بعد تخفيض الدرجة النسيجية وبالتالي زيادة الحفاظ على المعصرات وظيفياً. عبر إخضاع المرضى للعلاج المساعد ما قبل الجراحة في الأورام الغدية المستقيمية– الشرجية في منطقة الوصل (الحدية) واختيار أحد الإجرائين بحسب الموجودات أثناء الجراحة، ثم مقارنة نتائج التقنيتين من ناحية القدرة على الحفاظ على المعصرات وتقليل النكس والحفاظ على البقيا وتأثر نوعية حياة المريض.

المواد والطرائق:

تصميم الدراسة: دراسة حشدية تقدمية تضمنت المرضى بورم غدي مستقيمي–شرجي حدي الذين خضعوا لإستئصال الورم بإحدى الطريقتين للجراحة المفتوحة: بتر بطني عجاني أو اسئصال مستقيم أمامي منخفض تاليا للعلاج المساعد ما قبل الجراحة في مستشفيي الأسد الجامعي والبيروني الجامعي بدمشق، خلال الفترة الزمنية 1–6–2021م و1–6–2022م ومتابعتهم لمدة 12 شهرا بعد الجراحة.

النتائج:

خلال متابعة على المدى القريب استمرت لمدة 12 شهراً، شملت دراستنا (43 ذكرا و23 أنثى)66 مريضاً بمتوسط عمري 59.5±10 سنوات (29–75). خضعوا لعلاج مساعد ما قبل الجراحة (شعاعي–كيماوي) ثم إجري استئصال للورم المستقيمي–الشرجي. خضع 25 منهم بتر بطني عجاني **abdomionperineal resection APR** (38%) وما تبقى 41 مريضاً (62%) لإستصال أمامي منخفض **ultra low anterior resection ULA**. توزع المرضى من ناحية العمر والجنس ومرحلة الورم النسيجية وكذلك تصنيفه **TNM** وحجم الورم ما قبل التداخل والأمراض المرافقة والأعراض وكذلك تقدير نوعية حياة المريض بشكل متجانس بين نمطي الجراحة. حيث حدثت الاستجابة لـ**NCRT** **neoadjuvant chemo-radiotherapy** حدثت الاستجابة الجزئية لـ**NCRT** بدراسة العينة النسيجية المستأصلة لدى 28%(19 مريضاً) واستجابة تامة لدى ربع مرضى العينة (17 مريضاً). استمرت مرحلة الورم نفسها لدى ربع عينة المرضى (17 مريضاً)، وتطورت مرحلة الورم لدى 19.7%(13 مريضاً). فيما يتعلق بحجم الورم: بلغ متوسطه بعد التدبير 2.6± 1.7سم كما لوحظ تناقصه بشكل مهم إحصائيا في كلا مجموعتي الجراحة (**P= 0.021, 0.011 ULA, APR**،على الترتيب)، وكان بشكل أهم ضمن المجموعة **ULA** مقارنة مع **APR**.

قدر وسطي نوعية الحياة الكلية قبل التداخل 100/39 (2−83) وبعده 100/52(6−100) **(P=0.003)** ولوحظت أهمية إحصائية لتحسن نوعية الحياة بعد التداخل في العينة كاملة. لاحظنا عدم وجود فرق احصائي هام في نوعية الحياة الكلية **global QOL** بين نمطي الجراحة ضمن مجموعة دراستنا. فمن الناحية الوظيفية: ظهرت الأهمية الإحصائية في نظرة المريض لصورة الجسم **(P=0.023)** لصالح مجموعة **ULA**. ولوحظت أهمية طفيفة في نقطة النظرة المستقبلية للمريض أيضاً لصالح مجموعة **ULA (P=0.047)**. من الناحية العرضية: تبين أفضلية **ULA** مقارنة مع **APR** من ناحية الأعراض فيما يتعلق بإضطرابات التبول **P=0.023** أما الأعراض الهضمية كانت أسوأ في **ULA (P=0.013)**.

خلال المتابعة على مدى 12 شهرا حدثت الوفاة لدى 11 مريضاً16%(5 ضمن مجموعة **ULA** و6 ضمن **APR**) حدثت معظم الوفيات خلال 9 أشهر من التداخل وسطيا. بلغت البقيا الكلية في تمام فترة المتابعة 83%، وبلغ معدل البقيا الخالية من الورم 77% (11 وفاة، و4 مرضى استمروا على قيد الحياة دون تحقيق الشفاء). بسبب صغر حجم العينة تم إجراء تحليل البقيا عبر مقاييس الانحدار الخطي **linear regression analysis** ليتبين أن أرجحية البقيا الكلية **overall survival** ترتبط بكل من العمر ومرحلة الورم **TNM** ودرجة تمايز الورم **(P=0.006, 0.004, 0.006, 0.018** على الترتيب). فكلما كان العمر أصغر وتمايز الورم أفضل ومرحلته الورمية أقل ازدادت أرجحية البقيا. ولكنها لم ترتبط بنوع الجراحة.

- بلغ متوسط مقياس ويكسنر للاستمساك 6.08±6 ومقياس **LARS SCORE** 22±10 بعد 6 أشهر من إغلاق اليستومي الحماية. تضمنت العينة حوالي 85% باستمساك جيد لمتوسط ولم تتجاوز نسبة السلس الهام أو التام 15%.

الاستنتاج:

العلاج المساعد ماقبل الجراحة يقلل الحاجة إلى الجراحة التقليدية (البتر البطني العجاني) ويحسن نوعية حياة المريض كما يزيد من فرصة الحفاظ على معصرات وظيفية وبنتائج متماثلة مع الإجراءات الأكثر بضعا من ناحية البقيا.

كلمات رئيسة(مفتاحية):

السرطان المستقيمي الشرجي- الاستئصال الأمامي المنخفض- البتر البطني العجاني-نوعية الحياة- انخفاض مرحلة الورم- الاستمساك.

الجزء التمهيدي:

1-المقدمة:

اعتمدت الدراسات في الأدب الطبي حتى فترة قصيرة على البقيا والوفاة في تحديد النتائج عند تدبير مرضى السرطان بمستوى الوصل المستقيمي-الشرجي، ولكن النتائج الوظيفية ما بعد الجراحة وكذلك تأثير الإجراء المتبع في تعديل نمط الحياة ونوعيتها أيضاً يعد على درجة كبيرة من الأهمية تم تغافله لفترات طويلة من الزمن.(1) حديثا، بينت بعض الدراسات أن وجود التفميم **stoma** بحد ذاته عامل معيق لحياة المرضى ما بعد التداخل حتى لو ترافق مع الشفاء. (2,3) وعلى العكس بينت دراسات أخرى أن تحقيق الشفاء من السرطانة سريريا مدعما بالتشريح المرضي ما بعد الجراحة أدى لتكافؤ نوعية الحياة ما بين مرضى البتر البطني العجاني والإستئصال المحافظ على المعصرات(4,5) ولا تتعلق بالتفميم (6). وفي هذا السياق يجب ألّا نغفل تأثيرات أخرى تلعب دورا في تقييم نمط الحياة مثل العمر والحالة الإجتماعية والحالة النفسية للمريض وحالته الصحية العامة (الأمراض والمراضة المرافق للداء) واختلاطات الجراحة.

يعد العلاج المساعد ما قبل التداخل متضمنا المشاركة ما بين العلاج الشعاعي والكيماوي حديثا حجر زاوية في تدبير الأورام المستقيمية-الشرجية الغازية موضعيا،(7) وقد استخدم سابقاً لتقليل حجم الورم فقط أو منع النكس لكنه حالياُ وبحسب توصيات الشبكة الوطنية للسرطان **National Comprehensive Cancer Network(NCCN)** يجب أن يستخدم كأولوية خاصة في المرحلتين **II** و**III** من السرطنة. اقترحت العديد من المشعرات لتقييم فعالية هذا العلاج المساعد، لكن مايزال التصنيف **TNM** المقترح من اللجنة الرابطة على التصنيف السرطاني الأمريكية **American Joint Committee on Cancer Staging (AJCC)** عام 1987م وتعديلاته عام 2010م (8)العامل المستقل المرتبط بتحديد الإنذار والبقيا الخالية من الورم.(9)

2- مشكلة البحث:

مما لا يقبل الجدل أن التدبير الشافي في السرطانة هو الاستئصال، تكمن المشكلة في تحديد الاستئصال الكافي والكفؤ الذي يسهم في تحسين نوعية حياة المريض بالمقارنة بالاستئصال النسيجي الواسع بسبب التخوف من النكس، ويأتي التوجه إلى العلاج الأكثر محافظة على النسج مدعّما بالنتائج المشجعة للعلاج المساعد ما قبل التداخل. وانطلاقاً من ذلك تم الأخذ بعين الاعتبار البحث عن مشعرات تسهم في تحديد الإنذار والبقيا من خلال تقييم مدى استجابة المريض للعلاج المساعد وبالتالي التشجيع على العلاج المحافظ أو العودة إلى المربع الأول والاستئصال الواسع.

3-تساؤولات البحث:

1. هل يتوافق البروتوكول المتبع في مستشفيات جامعة دمشق مع المعدلات العالمية من جهة البقيا والبقيا الخالية من الداء والنكس.
2. هل للعلاج المساعد فائدة مرجوة في زيادة التوجه لاستئصال أكثر محافظة.
3. هل يوجد فروقات بين نمطي الجراحة (تقليدية/ المحافظة على المعصرات) من ناحية الاختلاطات والنكس والمعاوقة أثناء الحياة.
4. ما هي العوامل التي تسهم في تحسين نوعية حياة المريض الورمي. وما دور العلاج المساعد في ذلك.
5. هل توجد مشعرات تحدد فعالية العلاج المساعد وتحمل قيمة إنذارية يمكن الاعتماد عليها.

4-فرضيات البحث:

يفترض هذا البحث -بناء على الملاحظة السريرية- أنه في الأورام المستقيمية- الشرجية الغدية الحدية وبتطبيق العلاج المساعد ما قبل الجراحة يجب أن نشجع على استئصال أكثر محافظة على النسيج لمساهمته في تحسن نوعية حياة المريض الورمي دون التأثير على معدلات النكس والبقيا.

5- مسلمات البحث:

لا غنى عن الاستئصال الجراحي في تدبير الآفات السرطانية، واعتبر البتر البطني العجاني خطاً أولاً على مدى العقود السابقة، حديثاً تم التوجه إلى إجراء استئصال المستقيم الأمامي المنخفض كحل مفضل في حال يسمح التشريح بذلك وشرط إمكانية الاستئصال سليم حواف القطع. مع تطور العلاج الكيماوي والشعاعي وزيادة التوجه لتقليل حجم الورم وغزوه عبر العلاج المساعد ما قبل الجراحة ازداد عدد الجراحات الأكثر محافظة على النسيج كونها تحسن من نوعية حياة المريض ووظائفه الحياتية.

6-هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة أثر تطبيق العلاج المساعد الشعاعي الكيماوي قبل التداخل الجراحي في زيادة الحفاظ على البنى (إجراء جراحي أقل بضعا). وذلك عبر المقارنة ما بين نمطي الجراحة التقليدية/ المحافظة على المعصرات في تدبير الأورام الغدية في منطقة الوصل المستقيمي الشرجي الحدية.

7-أهمية البحث:

تكمن الأهمية في التحقق من فعالية العلاج المساعد ما قبل الجراحة في تحقيق تخفيض مرحلة الورم وبالتالي التحول بشكل أكبر إلى الاستئصال الأكثر محافظة على النسيج والمعصرات، وتأثيراته على نوعية حياة المريض وفعاليته الوظيفية.

8-حدود البحث:

- تشمل دراستنا تقنية الجراحة المفتوحة وفق نمطين فقط من الإجراء (بتر بطني عجاني/استئصال مستقيمي أمامي منخفض) ولم تتضمن أنماط أخرى ولا الجراحة التنظيرية.
- فترة المتابعة 12 شهرا فقط بسبب عدم القدرة على متابعة المرضى على المدى البعيد.
- لم تتضمن دراستنا تصويرا بالرنين المغناطيسي لتحديد أفضل لمرحلة الورم ما بعد العلاج المساعد وقبل التداخل الجراحي بسبب عدم توافره لدى غالبية المرضى.
- تضمنت الدراسة السرطانات الغدية فقط رغم أنها أشيع أورام هذه المنطقة، لكن ذلك انعكس على حجم العينة المدروسة.

9-منهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: دراسة حشدية تقدمية **cohort prospective study** شملت المرضى بسرطان غدي على مستوى الوصل المستقيمي-الشرجي ممن خضعوا لجراحة استئصال للورم إما البتر البطني العجاني **Abdominoperenial resection(APR)** أو استئصال المستقيم الأمامي المنخفض **Low-anterior resection(ULA)** بعد تلقي العلاج المساعد الكيماوي والشعاعي**NCRT** قبل التداخل خلال الفترة الزمنية 1-6-2021م و1-6-2022م وفق المعايير التالية.

معايير القبول:

- أن يكون الورم من نمط السرطانة الغدية **Adenocarcinoma**.
- درجة الورم **(Stage 2,3,) (T2-3-4 , any N , Mx)** ، أي لاتوجد نقائل بعيدة.
- العمر بين ال18 وال75 سنة.

- أن يكون الورم حدي التوضع: البعد عن حافة الشرج 4-5 سم.
- من وافق على الانخراط في الدراسة والتزم بالمتابعة ما بعدها.

معايير الاستبعاد:

- أورام المستقيم غير السرطانة الغدية.
- الاورام النقائلية.
- من لم يحقق الشرط العمري.
- من لم يحقق شرط الحدية (البعد عن حافة الشرج).
- رفض المريض.

المواد والطرائق:

بعد التحقق من معايير القبول والاستبعاد وأخذ موافقة المريض على الاشتراك في الدراسة تم إجراء التالي:

- ✓ أخذ القصة السريرية المفصلة تتضمن السوابق المرضية والجراحية والدوائية والقصة العائلية.
- ✓ الفحص السريري المتضمن: الألم والإيلام- النزف المستقيمي- المس الشرجي وتحديد بعد الورم عن حافة الشرج- شحوب الجلد والمخاطيات- إجراء تقييم لنوعية حياة المريض عبر استمارة مرفقة اعتمد فيها النظام الأوروبي **EORTC QLQ-CR38**.
- ✓ التحاليل المخبرية: تحضيرا للجراحة والتركيز على مشعرات فقر الدم.
- ✓ التشخيص: عبر التصوير بالأمواج فوق صوتية بالتنظير عبر الشرج- الطبقي المحوري.
- ✓ تحديد درجة الورم ومرحلته النسيجية وفق تصنيف **TNM**.
- ✓ جدولة المريض على نظام العلاج المساعد ماقبل الجراحة.

- ✓ قسم المرضى إلى مجموعتين: الأولى لتقنية البتر البطني العجاني **APR** والثانية لاستئصال المستقيم الأمامي المنخفض **ULA**. **حيث خضع مرضى كل مجموعة إلى الإجراء التالي:**

- **التقنية الجراحية في البتر البطني العجانيAbdominoperenial resection .**
- **التقنية الجراحية في استئصال المستقيم الأمامي المنخفض Low anterior resection.**

- ✓ **سجلت الأحداث خلال العمل الجراحي إن وجدت وتمت المتابعة ما بعد الجراحة وفق التالي:**
- ✓ تم إجراء دراسة نسيجية لجميع العينات المستئصلة مع تحديد درجة الغزو مجهريا والنقائل إلى العقد اللمفاوية ضمن العينة وتحديد المرحلة **TNM** النسيجية.
- ✓ تقييم درجة استمساك المعصرة الشرجية ضمن مجموعة **ULA** وفق مشعر **Wexner** ، ومشعر متلازمة البتر الأمامي المنخفض **LARS SCORE** (**Low Anterior Syndrome Score**).
- ✓ إعادة تقييم نوعية حياة المريض وفقا للمقياس الأوروبي **EORTC QLQ-CR38** بعد 12 شهراً من التداخل.
- ✓ تدوين المعلومات والبيانات وفقا لاستمارة خاصة بكل مريض خاصة بالبحث، واستخدام برنامج **IBM SPSS** واستخلاص النتائج.
- ✓ **مقارنة النتائج مع نتائج الدراسات العالمية.**
- ✓ **وضع توصيات على ضوء الاستنتاجات التي توصلت إليها الدراسة.**

10- الدراسات المرجعية:

10-1- Gawad.W et al (10): دراسة حشدية تراجعية أجريت في مصر لمرضى بسرطان مستقيمي منخفض التوضع ما بين عامي 2008-2013 ونشرت عام 2015م. تضمنت 111 مريضاً تعرضوا لعلاج

مساعد شعاعي وكيماوي قبل التداخل الجراحي (إما محافظ على المعصرات أو ببتر بطني عجاني) من بينهم 61 مريضاً بحفاظ على المعصرات. وتمت المقارنة ما ين المجموعتين من ناحية البقيا.

10-2- Russell et al (4): أجريت في الولايات المتحدة الأمريكية وهي دراسة معشاة نشرت عام 2015م تضمنت تعشية المرضى بسرطان كولون لأربعة أنماط من العلاج الشعاعي والكيماوي **NCRT**، تضمنت 987 مشاركا خضع 62% منهم لاستئصال محافظ على المعصرات و38% لبتر بطني عجاني. قارنت بين نوعي الجراحة من حيث نوعية الحياة وفق النظام الأوروبي **EORTC QLQ-CR38**.

10-3- Partel et al (11): دراسة حشدية تراجعية أجريت في أستراليا بين عامي 2004-2015 ونشرت عام 2020م. تضمنت 280 مريضاً بسرطان كولون على مسافة أقل من 6سم من حافة الشرج مع تعرضوا لعلاج مساعد قبل الجراحة **NCRT**. 56% من العينة أجروا جراحة محافظة على المعصرات و43% بتر بطني عجاني. قارنت بين المجموعتين من ناحية البقيا.

10-4- Nahas S.C et al (12): دراسة حشدية تراجعية أجريت في البرازيل تضمنت 148 مريضاً مابين عامي 2002-2012م ونشرت عام 2020م. وقدم العلاج المساعد ما قبل الجراحة لما نسبته 86% من العينة. أجري بعدها إما **LA** 42% أو **APR** 58%. وأجريت المقارنة بينهما بشكل رئيس فيما يخص البقيا.

10-5- Kang. S et al (5): دراسة حشدية تقدمية متعددة المراكز أجريت في كوريا ما بين عامي 2011-2016م ونشرت عام 2021م، تضمنت 342 مريضاً بسرطان مستقيم منخفض التوضع، وتعرضوا للعلاج المساعد الشعاعي الكيماوي قبل التداخل فيما نسبته 70% من العينة ككل. خضع المرضى لجراحة محافظة على المعصرات فيما نسبته 78% مقابل 21% فقط تعرضوا لبتر بطني عجاني. تمت المقارنة ما بين المجموعتين من ناحية نوعية الحياة وفق عدة نظم منها النظام الأوروبي **EORTC QLQ-CR38**.

10-6- Kyong.s et al (13): دراسة حشدية تراجعية أجريت في كوريا ما بين عامي 2008-2014م ونشرت عام 2021م، تضمنت 183 مريضاً بسرطان مستقيم منخفض التوضع ممن تعرضوا لعلاج مساعد **NCRT** قبل التداخل، وأجريت الجراحة إما محافظة على المعصرات **LA** (104مريضاً) أو**APR** (79مريضاً). قارنت هذه الدراسة بين المجموعتين من ناحية البقيا.

10-7- Khaled M et al (14): دراسة حشدية تقدمية أجريت في مصر ونشرت عام 2015م، تناولت المرضى بسرطان مستقيم منخفضة التوضع ممن تعرضوا لعلاج مساعد **NCRT** قبل التداخل. قسم المرضى إلى مجموعتين حسب التداخل الجراحي إما **LA** أو **APR**. تمت دراسة الاستمساك قبل وبعد التداخل حسب مشعر وكسنر ضمن مجموعة **LA**.

10-8- Sung. G et al (15) : دراسة حشدية تراجعية لأورام مستقيمية منخفضة التوضع (3-4 سم عن حافة الشرج) مابين عامي 2011-2018م في الصين، ونشرت عام 2020م تضمنت 102 مريضاً. قارنت ما بين مجموعتي الجراحة فقط والجراحة مع إعطاء علاج مساعد شعاعي وكيماوي قبل التداخل. واستخدمت لجميع عينة المرضى جراحة استئصال محافظ على المعصرات. منهم 53 مريضاً تعرضوا لعلاج مساعد ماقبل التداخل المحافظ على المعصرات شعاعي وكيماوي. تم تقييم الاستمساك بين المجموعتين باستخدام مشعر **LARS score**.

11- مكونات البحث:

يتكون البحث من ثلاثة أجزاء والمراجع:

الجزء الأول:

ويتضمن الدراسة النظرية ويتناول الإطار النظري لموضوع دراستنا والتعاريف الأساسية ليتكون لدى القارئ إلمام تام بعناصر البحث. يتكون هذا الجزء من خمسة فصول:

- **الفصل الأول: لمحة تشريحية وفزيولوجية:** يحوي لمحة عن الناحية التشريحية والوظيفية للوصل المستقيمي الشرجي والمعصرة الشرجية.
- **الفصل الثاني: التعريف بسرطانة المستقيم:** يتضمن عوامل الخطر والعوامل العائلية المؤهبة والتظاهرات السريرية ووسائل التشخيص.
- **الفصل الثالث: التصنيف المرحلي لسرطانة المستقيم:** يتضمن التعريف بطرق تصنيف السرطانة ودورها في وضع خطة التدبير واختيار الجراحة.
- **الفصل الرابع: العلاج المساعد ما قبل الجراحة:** يتضمن التعريف به وبالبروتوكولات المتاحة ودورها في التدبير.
- **الفصل الخامس التداخلات الجراحية المتبعة:** ويتضمن السبل العلاج الجراحي المستخدمة لاستئصال الورم.
- **الفصل السادس: النكس والمراقبة:** ويتضمن أحدث التوصيات العالمية في مراقبة النكس ما بعد التداخل.

الجزء الثاني:

وهو الإطار العملي للدراسة والخطط المتبعة خلالها للوصول إلى النتائج النهائية **ويتكون من أربعة فصول:**

- **الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق:** يتضمن خلفية البحث والتسائولات البحثية والهدف من البحث ومواد البحث وطرائقة (تصميم الدراسة–عينة الدراسة–معايير الإدخال والاستبعاد–المواد والطرائق)، الاعتبارات الأخلاقية، حجم العينة، استمارة البحث العلمي المستخدمة، الموافقة المستنيرة، التحليل الإحصائي المستخدم.
- **الفصل الثاني: النتائج:** ويحوي عرض النتائج الإحصائية التي تم التوصل إليها في دراستنا.
- **الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية:** ويحوي مقارنة نتائجنا مع نتائج الدراسات العاليمة.
- **الفصل الرابع: المناقشة:** ويحوي مراجعة لنتائج البحث وناقشة النتائج مع مثيلاتها العالمية.

الجزء الثالث: الخلاصةCONCLUSION : وتحوي الاستنتاجات والصعوبات اللي واجهت الدراسة بالإضافة إلى خلاصة هذا البحث والمقترحات المستقبلية لدراسات لاحقة.

المراجع:

الجزء الأول: القسم النظري

الفصل الأول: لمحة تشريحية وفزيولوجية حول المستقيم والشرج

Anatomical and Physiological Aspects of Anorectal Region

1-1- تمهيد:

يعد السرطان المستقيمي الشرجي نمطا من أورام السبيل الهضمي التي تنشأ من المستقيم أو الشرج، ويعد النمط الغدي أشيعها بنسبة تصل إلى 95% من الحالات. تعد السرطانات المتوسطة التمايز أغلب الحالات المشخصة 70% ولا تتجاوز نسبة الأورام سيئة التمايز 20% وجيدة التمايز 10% من الحالات.(16)

بناء على الإحصاء الأخير الذي قامت به منظمة الصحة العالمية تحول سرطان الكولون من الورم الرابع الأكثر تشخيصا إلى الورم الثالث على مستوى العالم(17)، كما أنه السبب الثاني الأشيع لإحداث الوفاة ورميا(18). تتراوح نسبة النكس الموضعي لأورام المستقيم-شرج القابلة للاستئصال ما بين15-65% ، وحتى عند تطبيق الاستئصال مساريقا المستقيم التام **total mesorectal excision(TME)** تصل نسبة النكس إلى 20-30%.

حديثا تم اعتماد العلاج المساعد ما قبل الجراحة **neoadjuvant chemoradiotherapy(NCRT)** كتدبير معياري في أورام المستقيم والشرج متقدمة الغزو الموضعي للجزئين المتوسط والقاصي من القناة الشرجية بحسب توصيات مجموعة **national comprehensive cancer network(NCCN)** واعتبرته أولوية.(7) حتى في الأورام غير القابلة للاستئصال يمكن أن تصبح جراحية بعد تطبيق هذا العلاج، بالإضافة إلى تخفيض حجم الورم البدئي وتثبيط قدرته على الغزو وإمكانية أكبر للحفاظ على المعصرة واستمرارية السبيل الهضمي وتخفيض معدلات النكس الموضعي.(7)

رغم أن الدراسات غير متوافقة حتى الآن حول قابلية **NCRT** على زيادة معدلات البقيا،(19,20) إلا أنها نوهت إلى دوره الحيوي في عناصر مهمة أخرى مثل تحسين نوعية حياة المريض والحفاظ على المعصرة.(21) مايزال تصنيف **TNM** النسيجي المشعر الإنذاري الأفضل لتحديد الإنذار والبقيا،على الرغم من أنه يحتاج إلى متابعة طويلة الأمد لتحديد نجاح التداخل من عدمه، وتوجد محاولات للبحث عن مشعرات أخرى تفيد في تحديد فعالية المعالجة على المدى القصير وما تزال قيد البحث. (22)

2-1- <u>لمحة جنينية:</u>

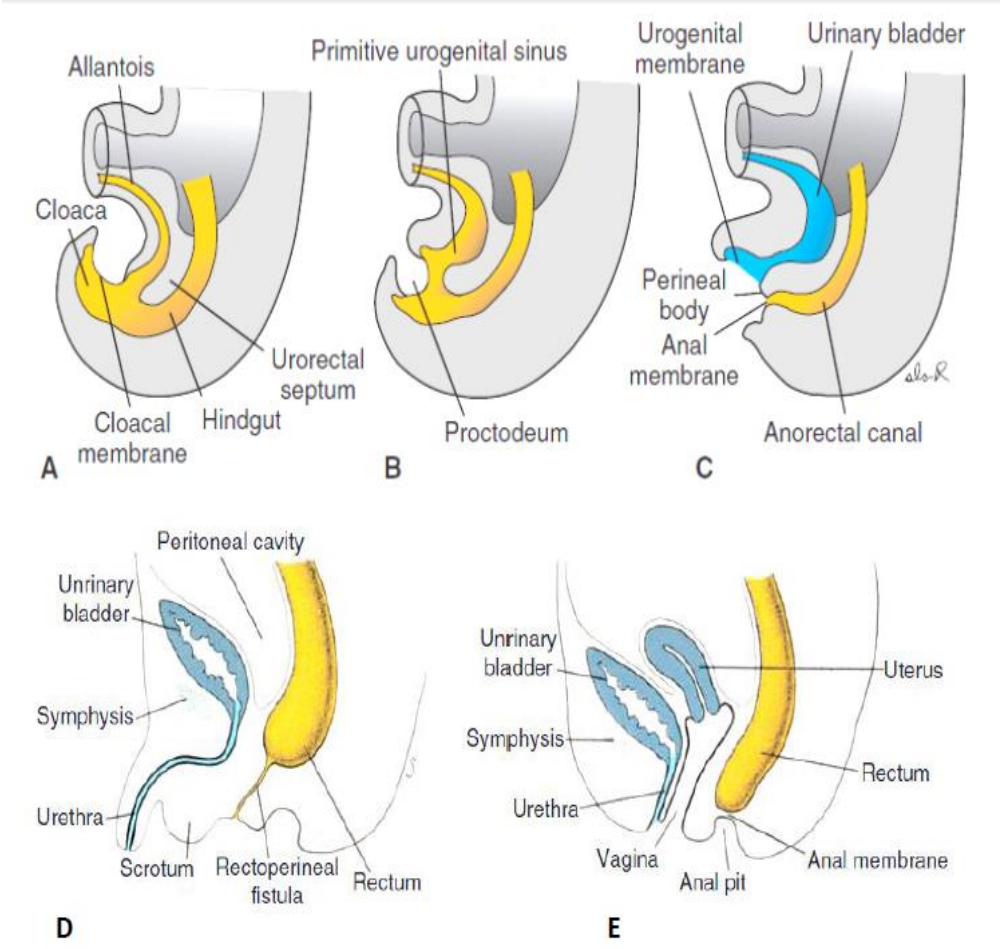
يشتق كل من المستقيم والنصف العلوي من القناة الشرجية من المعى الخلفي، حيث يدخل الجزء النهائي من المعى الخلفي إلى المذرق في جزئه الخلفي ليتطور فيما بعد إلى القناة المستقيمية–الشرجية، بينما يدخل السقاء إلى الجزء الأمامي منه مشكلا فيما بعد الجيب البولي التناسلي البدئي. يعتبر المذرق جيبا مبطنا بطبقة من الأديم الباطن وفي جزئه البطني يحوي أديما ظاهرا، وهذه المنطقة بين الأديمين تتطور إلى الغشاء المذرقي. ثم تتطور طبقة من الأديم المتوسط تفصل ما بين السقاء والمعى الخلفي تسمى الحاجز البولي التناسلي. مع تطور الجنين وتنمي الإنحناءات الجنينية تتقارب ذروة الحاجز البولي التناسلي مع الغشاء المذرقي. (23)

يتمزق الغشاء السقائي في نهاية الأسبوع السابع لتتفتح معه فوهة الشرج مع فتحة أخرى للجيب البولي التناسلي، وما بين هتين الفتحتين يتطور الجسم العجاني من أجزاء من الحاجز البولي التناسلي.

يتطور الثلثان العلويان من القناة الشرجية من الأديم الباطن للمعى الخلفي، في حين يتطور الثلث السفلي من الأديم الظاهر ما حول الشرج البدئي. (23)

بسبب اختلاف المنشأ الجنيني للقناة الشرجية تختلف ترويتها، إذ يعتمد الثلثان العلويان على تروية قادمة من الشريان المستقيمي العلوي كاستمرارية للشريان المساريقي السفلي (الشريان الرئيسي للمعى الخلفي)، أما الثلث السفلي يعتمد على الشرايين المستقيمية السفلية كفروع من الشرايين الحيائية الباطنة.

يتطور الخط المسنن في منطقة الوصل بين الأديمين الظاهر والباطن مباشرة إلى الأسفل من الأعمدة المستقيمية، وفي هذه النقطة تتحول البطانة من عمودية إلى حرشفية مطبقة.(23) (شكل1)



الشكل1: التطور الجنيني للمستقيم والشرج.(24)

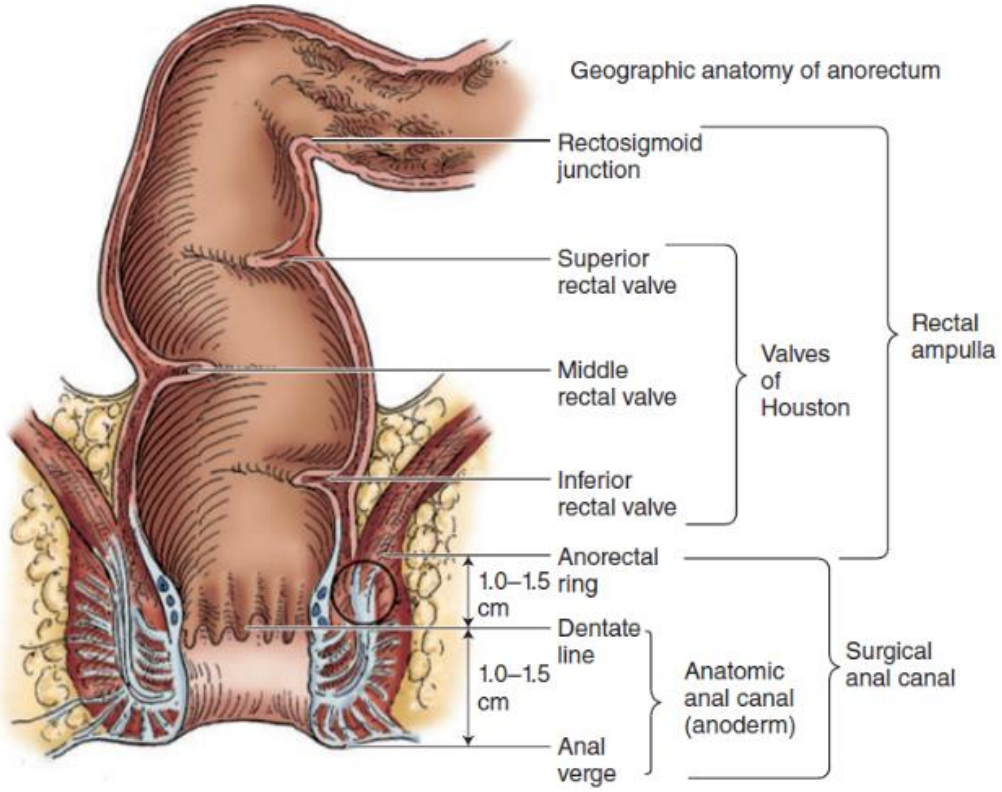
3-1- لمحة تشريحية:

المستقيم: يتمادى المستقيم ما بين الوصل الكولوني المستقيمي وحتى الشرج، يتم تعريف حده النهائي من قبل المشرحين بالخط المسنن على الوجه المخاطي، ومن قبل الجراحين بمستوى العضلة الرافعة للشرج (2سم إلى الأعلى من الخط المسنن). يتميز بغياب الشرائط الكولونية والزوائد الشحمية والقبيبات الكولونية. (25)

يمتلك المستقيم ثلاثة انحناءات جانبية –علوية للأيمن ومتوسطة للأيسر وسفلية للأيمن أيضاً– ويتمادى سفليا ضمن قبة القناة الشرجية قبل أن ينتهي بالشرج. يقسم المستقيم جراحيا إلى أثلاث اعتمادا على مجاوراته الصفاقية، بطول يقدر طوله الكلي بـ 15–20 سم، حيث يغطى الثلث العلوي بالصفاق في أجزاءه الأمامية والوحشية ويتراوح امتداه ما بين 10–15سم أعلى الخط المسنن، والثلث المتوسط المغطى بالصفاق فقط في جزءه الأمامي بطول يقدر بـ 5–10سم فوق الخط المسنن، أما الثلث الانتهائي يعد عضوا خارج صفاقي ليتمادى لمسافة 1–5سم فوق الخط المسنن. (25)

يوجد جيب صفاقي مميز إلى الخلف من المستقيم يدعى الجيب المستقيمي الحشوي (عند الرجال) والجيب المستقيمي المهبلي (لدى النساء) تأتي أهميته من كونه الجزء الأكثر انخفاضا من الصفاق والذي يمتلئ بالسائل أوالقيح، يقابل هذا الجيب الثلث المتوسط من المستقيم إلا في مرضى هبوط المستقيم حيث يتمادى لمستويات أبعد. وتأتي أهمية ارتباطات المستقيم–صفاق بشكل خاص عند إجراء المفاغرات المختلفة، فالمفاغرة على أجزاء لا صفاقية من المستقيم تترافق مع تجمع السوائل بفقدان فعالية الصفاق الماصة للسوائل.

تتضمن المجاورات التشريحية الهامة لدى الرجال كلا من البروستات والحويصل المنوي والأسهر و كذلك الحالب والمثانة، ولدى النساء يتجاور مع جدار المهبل وعنق الرحم خارج الصفاق، في حين يتجاور ضمن الصفاق مع الجزء الخلفي من جدار المهبل والرحم ونفير فالوب والمبيض، ويتجاور المستقيم خلفيا مع العجز والجذور العصبية العجزية والأوعية العجزية. (الشكل2) (25)



الشكل2: المستقيم والانحناءات المستقيمية. (25)

تعد *الارتباطات اللفافية خارج الصفاق للمستقيم* على درجة عالية من الأهمية لتحقيق التسليخ المناسب خاصة عند استئصال المساريقا التام **total mesorectal excision(TME)** حيث يتغطى المستقيم بطبقة رقيقة من اللفافة بالخاصة، وإلى الأمام من المستقيم يتمادى انعكاسان صفاقيان حتى الجسم العجاني تدعى لفافة دونونفيلير **Denonvillier fascia** لتفصل المستقيم عن مجاوراته الأمامية.

يتصل المستقيم وحشيا مع جدران الحوض بأربطة جانبية **lateral stalks** وهي تسمك من اللفافة الحوضية مثلثية الشكل ترتبط قاعدتها إلى جدار الحوض والقمة تتصل مع المستقيم، وتكون على مستوى البروستات أو منتصف المهبل، ولا يمكن الوصول إليها إلا بعد إتمام التحرير الأمامي والخلفي.

يجب أن نتوخى الحذر عند إجراء القطع في هذا المستوى حيث قد يمر فرع من الشريان المستقيمي الأوسط ما قد يحدث نزفا غزيرا ضمن الساحة. من الناحية الخلفية تقتصر اللفافة المستقيمية على طبقة رقيقة من اللفافة أمام العجز تغطي العجز والعصعص (لفافة فالدير **Whaldeyer**)، هنا توجد شبكة وريدية أمام عجزية غزيرة تنزح إلى الثقبة العجزية، يمكن أن يتطور نزف غزير قد يكون مهددا للحياة في حال أذية هذه الضفيرة. تتواصل اللفافة خلف العجز مع أمام عجزية في مستوى الفقرة العجزية 4 بمستوى الجزء السفلي الخلفي من المستقيم، يتم بضعها قريبا من اللفافة أمام العجز عند إجراء **TME**. (25)

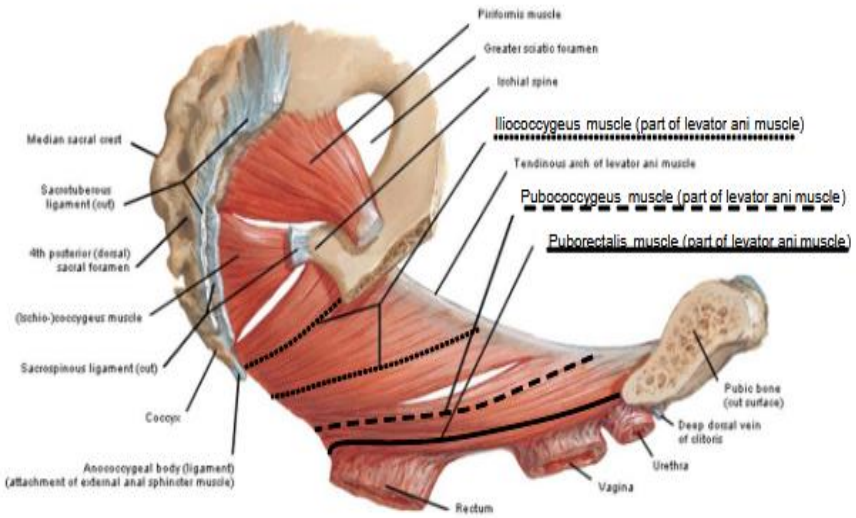
الشرج: هي قناة في الجزء الانتهائي من السبيل الهضمي، يتراوح طولها حوالي 4 سم تبدأ بمستوى الحلقة المستقيمية الشرجية (العضلة الرافعة للشرج) وتنتهي بمستوى الوهدة الشرجية حيث تأخذ البطانة مظاهر جلدية (الشعر...). الخط المسنن يحدد منطقة الوصل المستقيمي الشرجي، وفيه تنتقل الظهارة من عمودية إلى حرشفية مطبقة.

المعصرة الشرجية الباطنة **internal anal sphincter(IAS)** هي استمرارية للعضلات الدائرية المستقيمية، وتتكون من عضلات ملساء وتكون بوضع تقلص مستمر، باستخدام المبعد يمكن ملاحظة الثلم ما بين المصرتين الشرجيتين الباطنة والظاهرة. يعد هذا الثلم نقطة علام في البضع الباطن الأيسر عبر المعصرة **left internal sphincterotomy** في الشق الشرجي، أو البضع المستقيمي عبر المعصرة أو عير الشرج **endoanal** في داء الأمعاء الالتهابي والآفات السليمة الأخرى. (25)

المعصرة الشرجية الظاهرة **external anal sphincter(EAS)** تتشكل من عضلات هيكلية تحيط بالشرج، ولها ثلاثة أجزاء رئيسية: تحت جلدي ويتوضع قاصيا ووحشيا لـ**IAS**، الجزء السطحي ويتمادى محيطا بالشرج ويتصل مع العصعص خلفيا ومع الجسم العجاني أماميا، والجزء العميق الذي يعد استمرارا أماميا للعضلة العانية المستقيمة **puborectalis M.** (25)

العضلة الطولانية المتصلة **conjoint longitudinal muscle** تتشكل من ألياف طولانية من عضلات المستقيم بالإضافة لألياف من العضلة الرافعة للشرج وتنزل ما بين المصرتين الباطنة والظاهرة وترتكز إلى الجلد حول الشرج عبر المعصرة الخارجية في جزئها تحت الجلد. (26)

تتكون العضلة الرافعة للشرج من ثلاثة مكونات رئيسية: العضلة العانية المستقيمية والعانية العصعصية والحرقفية العصعصية، يتم الحفاظ على الاستمساك بتطبيق ضغط محيطي وجانبي بفعالية العضلة العانية العصعصية والمعصرات، والمائل عبر فعالية العضلة العانية المستقيمية. (الشكل3) (25)



الشكل3: العضلة رافعة الشرج وعضلات قاع الحوض.(26)

التروية الدموية للمستقيم والشرج:

تتضمن التروية للشرج والمستقيم ثلاثة شرايين رئيسية (تدعى أيضاً بالباسورية): المستقيمي العلوي فرع الشريان المساريقي السفلي، المستقيمي المتوسط فرع الشريان الحرقفي الباطن، والمستقيمي السفلي فرع الشريان الحيائي الباطن فرع الشريان الحرقفي الباطن، وتتميز بشبكة غنية بالتفاغرات ما بين الشرايين الثلاثة على جدار المستقيم، مما يسمح بالحفاظ على حيوية المستقيم عند إجراء استئصال السين والمستقيم الأمامي.

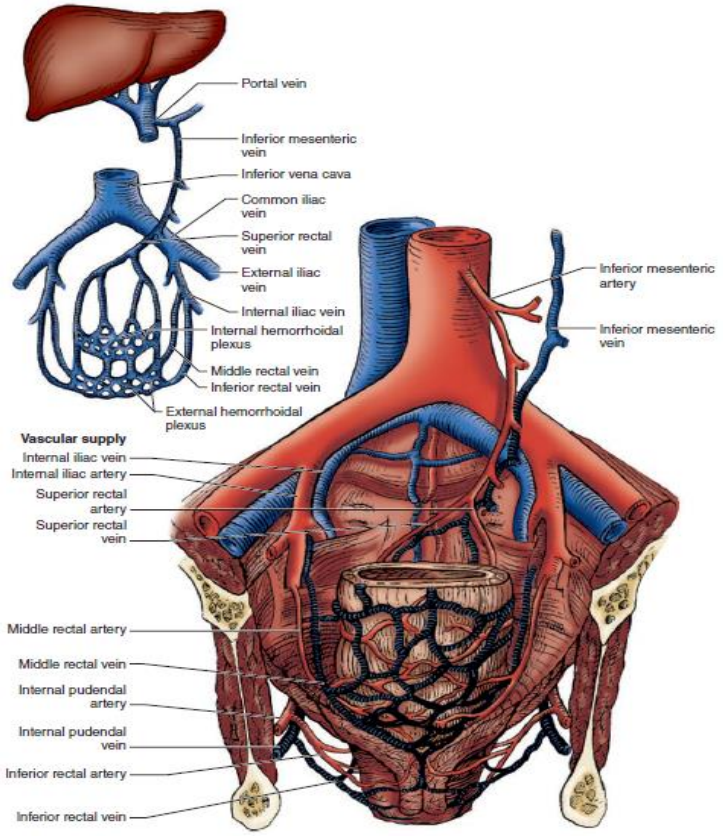
الشريان المستقيمي (الباسوري) العلوي هو المسؤول الرئيسي عن تروية المستقيم، وهو الفرع الانتهائي من المساريقي السفلي بعد إعطاءه الفروع السينية، ينزل إلى الجزء العلوي الخلفي من جدار المستقيم لينقسم إلى فرعين أيمن وأيسر وستمر ضمن جدار المستقيم حتى الخط المسنن. (25)

الشريان المستقيمي (الباسوري) المتوسط في كل جانب تنشأ من الشريان الحرقفي الباطن في كل جانب إلى جدار المستقيم في مستوى العضلة رافعة الشرج أو إلى الأعلى قليلا، لا تعد مسؤولة رئيسية عن تروية المستقيم والشرج، وحتى أن البعض يعتبرها غير ثابتة، يمكن أن تتعرض للأذية عند إجراء التسليخ في مستوى أمامي وحشي قريبا من العضلة رافعة الشرج. (25)

يعد الشريان المستقيمي (الباسوري) السفلي في كل جانب مسؤولا عن تروية الشرج تحت مستوى الخط المسنن.

ينزح الوريد المستقيمي العلوي الدم من الثلثين العلويين من المستقيم إلى الوريد المساريقي السفلي، والوريدان المستقيميان المتوسط والسفلي ينزحان إلى الوريد الحرقفي الباطن والدوران الجهازي، وهذا ما يفسر وجودو نقائل رئوية بنسبة أكبر في الأورام الأكثر سفلية مقابل وجود نقائل كبدية بنسبة أكبر في الأورام العلوية

التوضع. توجد تفاغرات غزيرة ما بين النزح الوريدي المستقيمي العلوي والدوران الجهازي والتي تظهر بوضوح عند تطور فرط توتر وريدي بابي، حيث تتشكل البواسير والدوالي الشرجية. (الشكل4) (25)



الشكل4: التروية الدموية والنزح الوريدي للمستقيم والشرجز (25)

النزح اللمفاوي للمستقيم والشرج:

ينزح اللمف بشكل رئيسي باتجاه علوي على تجاور مع الشريان المستقيمي العلوي ليصل إلى العقد اللمفاوية المساريقية السفلية ويعد الاتجاه الوحيد للنزح اللمفاوي للثلثين العلويين للمستقيم. في حين ينزح الثلث السفلي من المستقيم لمفاويا في اتجاهين: رأسيا باتجاه العقد اللمفاوية المساريقية السفلية ووحشيا وسفليا باتجاه العقد اللمفاوية الحرقفية الباطنة. إلى الأسفل من الخط المسنن ينزح اللمف باتجاه العقد اللمفاوية الإربية، وهذا ما يفسر ملاحظة نقائل لمفاوية إربية لدى مرضى سرطان الجزء البعيد من المستقيم.

تعصيب المستقيم والشرج:

يأتي التعصيب الودي من الضفيرة الخثلية العلوية التي تتشكل من الأعصاب القطنية **lumber (L1-3)** إلى الأمام والأسفل من تفرع الأبهر تنقسم حول التبارز العجزي إلى عصبين خثليين أيمن وأيسر ليمرا على جانبي الحوض، حيث تتلقى أليافا نظيرة ودية تأتي من الأعصاب العجزية **sacral (S2-4)** لتتشكل بالتالي الضفيرة الحوضية (الخثلية) السفلية على جانبي المستقيم والشرج. وتسهم هذه الألياف بتعصيب كل من المستقيم والشرج بالإضافة لإرسالها أليافا إلى السبيل البولي التناسلي أماميا.(27)

تتعرض الأعصاب الذاتية الحوضية للأذية في الجراحات الحوضية، عند ربط الشريان المساريقي السفلي يجب إجراء التسليخ بجوار الشريان والانتباه لأذية الضفيرة الخثلية العلوية، والذي قد يسبب قذفا راجعا.

عند التسليخ أماميا للطنف العجزي من المهم أن نبقى أمام للفافة أمام العجز، مع ضرورة تحديد العصب الخثلي على جانبي الحوض. يمكن أن تتأذى الضفيرة الحوضية عند إجراء بضع الأربطة الوحشية المستقيمية قريبا من جدران الحوض الجانبية وبالتالي تتأذى وظيفة الانتصاب وكذلك وظيفة المثانة وآليات التغوط. يمكن أن تتأذى الضفيرة حول البروستات عند التسليخ أمام لفافة دينونفلير وتسبب أذية الوظيفة المثانية والجنسية. (25)

بشكل عام في الآفات المستقيية السليمة يجب أن يحتفظ بالتسليخ إلى جوار جدران المستقيم لتقليل أذية الضفائر العصبية التي تؤثر على الوظيفة الجنسية ووظيفة المثانة.

الفروع العصبية الحيائية تتفرع من الضفيرة العجزية **S2-4** وتغادر الحوض خلفيا–وحشيا ما بين العضلتين الكمثرية والوركية العصعصية، ويمكن تحريض هذه الأعصاب في حال تطور السلس عبر الثقبة العجزية الظهرية، ما يحرض كلا من العضلة الرافعة للشرج و**EAS** لتزيد من القدرة على الاستمساك. تعبر هذه الأعصاب مترافقة مع الأوعية الحيائية عبر القناة الحيائية (قناة ألكوك **Alcock**) على الناحية الوحشية من الحفرة الوركية الشرجية، وتعطي العصب المستقيمي السفلي الذي يسير أماميا وأنسيا عبر الحفرة السابقة لتغذية كل من **EAS** والإحساس للجزء السفلي من القناة الشرجية والجلد المحيط بالفوهة الشرجية. كما يعطي العصب الحيائي فرعا آخر كبيرا هو العصب العجاني الذي يغذي كلا من الجلد العجاني والمنطقة التناسلية و**EAS** والرافعة للشرج. يمكن أن يجرى حصار للعصب الحيائي فوق الشوكة الوركية، فيجب الانتباه لأذيته عند إجراء تفجير الخراجات.(25)

4-1- <u>لمحة فزيولوجية:</u>

يستطيع المستقيم عادة خزن 200–250 مل من الفضلات، وقابل للتوسع محيطيا لاحتوائها ويتمتع بفعالية تقلصية عضلية ضئيلة. تؤمن المعصرة الشرجية الباطنة 80% من ضغط الراحة الشرجية، وبالتالي مقاومة مرور كل من الغاز والمخاط عبر القناة الشرجية.

يتطور منعكس العيّنة **sampling reflux** بتوسع المستقيم وتحريض ارتخاء المعصرة الباطنة يتطور هذا المنعكس عبر جدار القناة الشرجية. ويمكن سبر هذا المنعكس في المنطقة الانتقالية وجلد القناة الشرجية الغنية بالتعصيب الحسي لتحديد فعالية الاستمساك الشرجي. يتطور هذا المنعكس بشكل متكرر خلال اليوم لتحقيق الاستمساك كما يعد المرحلة الأولية من الإطراح. (27)

تؤمن الحركة التقبضية الطوعية –المتولدة بفعالية المعصرة الشرجية الظاهرة والعانية العصعصية وعضلات قاع الحوض– السيطرة التامة على محتويات المستقيم، حيث تبقى عضلات قاع الحوض فعالة بشكل مستمر حتى أثناء النوم لتأمين الاستمساك، والذي يعد سلوكا مكتسبا يتطور لدى الأطفال بعمر 1–

2سنة لتحقيق السيطرة. يمكن تعريف السلس (لا استمساك) بأنه فقدان القدرة على السيطرة على مرور محتويات المستقيم من غاز وسوائل وفضلات صلبة في أوقات غير مقبولة اجتماعيا أو حال عدم وجود مكان مخصص للإفراغ. تردد السلس متباين وله درجات مختلفة وقد يتضمن أحد أو كل المحتويات من الفضلات (غاز وسوائل...).(25)

الفصل الثاني: لمحة عامة حول سرطان المستقيم والشرج

Anorectal Carcinoma: A General View

2-1 السرطان المستقيمي-الشرجي(colorectal carcinoma(CRC):

يعد أحد سرطانات السبيل الهضمي التي تنشأ إما من الكولون أو المستقيم، تدعى الأورام على مستوى الظهارة الانتقالية ما بين المستقيم والشرج بالتنشؤات المستقيمية الواطئة **ultra low rectal neoplasia**. كما يعد هذا التنشؤ ثالث أشيع تنشؤ على مستوى العالم ليشكل 10.2% من كل التنشؤات لدى الإنسان، ويعد السبب الثاني الأشيع للوفيات بسبب الأورام في العام 2020م ، وتصل نسبة توارده إلى 2.27% خلال 70 سنة من الحياة.(18)

على الرغم من تطور وسائل المسح والتشخيص التي أدت لإكتشاف هذا الداء في مراحله المبكرة إلا أنه للأسف ما تزال حتى الآن نسبة عالية من الأورام المكتشفة تشخص في مراحل متقدمة أو بعد إحداثها للأعراض. يسبب هذا التنشؤ وفيات تقدر بـ 0.92% خلال 70 سنة من العمر ومعدلات الوفيات والإصابة أعلى لدى الرجال.(18)

توجد العديد من عوامل الخطر المؤهبة (القصة العائلية، الآفات ما قبل السرطانية، بنية الجسم الطويلة، النشاط الفيزسائي، زيادة الوزن ونمط الحياة والعادات...).(17)

يرتبط تشخيص هذا الداء أيضاً بمستوى التطور ونمط حياة الدول المتقدمة، فهو أشيع في عالية الدخل، ولوحظ تزايد مستويات تشخيصه في الدول ذات التحولات الاقتصادية الحديثة مثل بعض البلدان العربية(10)

2-2 السرطان المستقيمي-الشرجي منخفض التوضع Lowlying CRC:

ونعني به مجموعة المرضى بسرطان على مستوى شديد الانخفاض على مستوى المستقيم وبداية القناة الشرجية (الوصل المستقيمي-الشرجي) وتحديدا على بعد 4-5سم من الحافة الشرجية، يدعى وفقا للدراسات العالمية المعنية بهذا التوضع سرطانة المستقيم شديدة الإنخفاض **ultralow rectal carcinoma(ULRC)** (28)أو سرطان المستقيم المنخفض جدا **very low rectal cancer** (15) أو سرطان المستقيم المتقدم موضعيا منخفض التوضع **low-lying locally advanced rectal cancer(ULARC).**

فضلنا تسميته "بالحدي" في دراستنا لأنه دون تطبيق العلاج المساعد ما قبل الجراحة (**NACRT**) يقبل التداخل الجراحي وفق أي من الإجرائين (حفاظ على المعصرة أو البتر البطني العجاني).

خلال العقود السابقة كان هناك ميل كبير لإجراء البتر البطني العجاني في هذه الأورام خوفا من النكس(29)، لكن حديثا أصبح التوجه نحو الحفاظ على المعصرات خاصة بعد نتائج دراسات مراجعات منهجية وتحليل تلوي التي بينت تساوي معدلات النكس.

يضاف إلى ذلك أن بعض الدراسات بينت أن العلاج المساعد ما قبل الجراحة زاد من معدلات البقيا وقلل من حجم الورم وفق البروتوكولات الحديثة المشاركة(30) رغم عدم وجود إجماع واضح عليه. ما يستدعي ضرورة تغيير الفكرة السابقة حول أولوية البتر البطني العجاني دوما في أورام المستقيم المنخفضة جداً.(28)

2-3 عوامل الخطر Risk factors:

بحسب الوكالة الدولية للبحث على السرطان **International Agency for Research on Cancer(IARC)** تتضمن عوامل خطر تطور سرطان المستقيم الشرجي كلا من البنية الطويلة والقصة

العائلية والآفات ما قبل سرطانية ونمط الحياة الخامل (قلة الفعالية الفيزيائية) والبدانة وزيادة الوزن، بالإضافة إلى العادات الغذائية من استهلاك اللحوم الحمراء المعالجة ونقص الوارد من العناصر الغذائية الغنية بالألياف واستهلاك الكحول مع نقص الوارد من الأسماك وأعواز كل من فيتامين **D** و**C**، كما حيث يلاحظ أن كثيرا منها تتعلق بالعادات الغذائية.(17)

1. القصة العائلية والتاريخ الطبي **Family and Personal medical history:**

وتتضمن كلا من العوامل الموروثة والعادات اليومية، وتشمل العوامل التي تلعب دورا في خطر تطور الورم كلا من:

- فرق الأجيال ما بين المعرّض والقريب المصاب.
- العمر الذي تم تشخيص الإصابة فيها لقريب الدرجة الأولى.
- عدد المرضى الأقارب المشخصون بالسرطان.
- تنشؤات عائلية أخرى (تنشؤات بولية وتناسلية وبنكرياس...).
- قصة إصابة شخصية بتنشؤ.

حيث بينت الدراسات أن إصابة قريب من الدرجة الأولى (أحد الأبوين أو أخ أو إبن) يعرض الشخص إلى خطر بمقدار ضعفين للإصابة بسرطان المستقيم والشرج بالمقارنة مع آخرين بغياب القصة العائلية.

وتزداد الخطورة إذا ما تم تشخيص إصابة القريب بعمر أقل من 60سنة، وكذلك كلما زاد عدد الأقارب المشخصون زاد خطر الإصابة (بغض النظر عن درجة القرابة)(31,32)

يقدر عالميا أن 2–8% من حالات سرطان المستقيم–شرج سببه وراثي، وتوجد متلازمتان موروثتان يعدان أشيع أسباب تسبق تطوره:

- **لينش Lynch (HNPCC) hereditary non-polyposis colorectal cancer:**

وهي متلازمة بوراثة جسمية سائدة تنجم عن طفرة جينية في جينات إصلاح الـ**DNA** تدعى خلل عدم التطابق **mismatch repair errors** خلال انقسام الخلية، وعادة ما تترافق بطفرات **MLH1** و**MSH2** وجينات أخرى متعددة. يمتل المريض الذي يعاني من هذه المتلازمة خطرا لتطور سرطانات الكولون والمستقيم بنسبة 20% بحلول عمر 50سنة، و80% بعمر 80 سنة. (32–34)

- **وداء البوليبات العائلي الوراثي familial adenomatous polyposis coli(FAP):**

بشكل مشابه المتلازمة السابقة يتميز بوراثة جسمية سائدة، وتحدث الطفرة ضمن جين البوليبات الكولونية **adenomatous polyposis coli (APC)**. فالمصاب يعاني من تطور عدد كبير قد يصل إلى المئات من البوليبات الكولونية خلال سن المراهقة وأغلبها تتحول باتجاه السرطنة. ومن المعتقد أن كل المرضى ممن يعانون من **FAP** دون معالجة سيتطور لديهم سرطان كولوني مستقيمي بحلول عمر 35–40 سنة.

بالإضافة لهتين المتلازمتين الشهيرتين يرتبط **CRC** أيضاً بمتلازمة بوتز–جيكار **Peutz-Jegher** والشبابية **Juvenile** والعابية. (35,36)

2. **أدواء الأمعاء الالتهابية (داء كرون وداء الأمعاء التقرحي)IBD Inflammatory Bowel Disease:**

هو آفة التهابية مجهولة السبب غير شافية تسبب تبدلات التهابية متواسطة مناعيا ومستمرة في المعاء، ويعد داءً متعدد العوامل حيث تتداخل فيه العوامل الوراثية والبيئية والمناعية. (33,37) يعتبر داء الأمعاء الالتهابية السبب الثالث الأشيع في خطر تطور **CRC** بعد المتلازمتين **HNPCC** و**FAP**، وبما أن الفعالية الالتهابية تحرض نمو السرطان وتطوره، يلاحظ أن وجود **IBD** يحمل خطراً أعلى لتطور **CRC** بنسبة قد

تصل إلى 2–6 أضعاف مقارنة بأشخاص أسوياء، كما أن الخطر يزداد بزيادة عمر الإصابة بـ **IBD** والتوضع التشريحي وشدة الإصابة.(40–38)

3. البوليبات الكولونية **Colon polyps:**

البوليبات الكولونية تدعى أيضاً الآفات ما قبل السرطانية، وتعرف بأنها نمو مرضي لنواتئ نسيجية من الطبقة المخاطية للكولون، وتصنف نسيجيا ضمن مجموعتين رئيستين: لا تنشؤية (البوليبات العابية والالتهابية ومفرطة التصنع) والتنشؤية (الغدية). (41,42)

تعتبر البوليبات الغدية على درجة عالية من الأهمية حيث تحمل خطر التحول الخبيث، وعلى الرغم من أن 95% من سرطانات كولون–مستقيم تتطور من البوليبات الغدية، إلا أن 5% فقط منها ستطور إلى مرحلة الخباثة، كما أنها تحتاج إلى زمن كاف يقدر بـ (5–15) 10 سنوات وسطيا، ويزداد الخطر في حال كانت جزئا من متلازمات بوليبية مثل بوتز–جيكار وأيضاً بحسب درجة عسرة التصنع فيها وعمر المصاب. حيث يعد البوليب بقطر أكبر من 1–2سم والعمر المتقدم وعسر التصنع الشديد عوامل إنذارية لخطر تحول سرطاني أكبر. يجب أن نذكر أن 40% من الناس بعمر 50سنة سيمتلكون بوليبا أو أكثر ومن هنا تأتي أهمية تحري بنية البوليبات وعوامل خطورة تحولها الخبيث. (39,41)

4. الداء السكري **Diabetes Mellitus:**

هو اضطراب استقلابي جهازي معمم ويؤدي لتطور فعالية الهابية معممة في الجسم، ويعد عامل خطر مستقل لتطور عدد من الأورام في السبيل الهضمي بما فيها سرطان الكولون والمستقيم. 27–28وتُربَط هذه العلاقة عادة مع زيادة إفراز الأنسولين بالإضافة للفعالية الاتهابية ما يؤدي لتحريض مباشر للخلايا الكولينية

لتزيد من تكاثرها، وبشكل غير مباشر عبر الزيادة الملاحظة بتركيز عامل النمو المشابه للأنسولين -**insulin like growth factor (IGF-1)**. (43,44) كما أن السيتوكينات التي تطلقها الحدثية الإلتهابية في سياق الداء السكري تحرض التنشؤ والنمو والغزو والنقائل الورمية وخاصة عامل النخر الورمي **tumor necrosis growth factor-α (TNF-α)**.(45)

5. استئصال المرارة **Cholecystectomy:**

ما يزال هذا الارتباط غير واضح حتى الآن، وقد لوحظت هذه العلاقة عبر عدد من الدراسات(46,47) في حين نفتها دراسات أخرى (48,49)، ومن المعتقد أن السبب يكمن في اضطراب إفراز وإطراح العصارة الصفراوية بعد استئصال المرارة، حيث يكون الإفراز في الحالة الطبيعية مرحليا ويتحرض بتناول الطعام، لكن بعد استئصال المرارة يصبح الإفراز مستمرا ما يزيد من حموضة الوسط المعوي بسبب تحول الأحماض الصفراوية إلى أحماض ثانوية **secondary bile acids** والتي تمتلك قدرة على إطلاق عناصر شدة تأكسدية (جزيئات الأوكسجين والنيتروجين الحرة) وبالتالي تخرب خلايا بطانة الأمعاء وقد تؤثر أيضاً على **DNA** الخلية وتحرض تموتا خلويا مبرمجا فيها، وهذا ما قد يزيد من نسب السرطنة.(50)

6. **نمط الحياة Lifestyle:**

وخاصة نمط الحياة المعتمد على اللحوم الحمراء المعالجة حيث تم تصنيفها وفقا للوكالة الدولية للبحث على السرطان **International Agency for Research on Cancer** بأنها من الدرجة (**2A** و1 على الترتيب). حيث بينت بعض الدراسات زيادة في خطر تطور **CRC** فيما تصل نسبته إلى 17% لكل 50غ و100غ من اللحوم الحمراء والمعالجة على الترتيب.(51–53) ويحدث الأثر المسرطن عبر طهي اللحوم والتي تحول بعض البروتينات إلى جزيئات مسرطنة تؤثر بشكل مباشر على **DNA** الخلية المعوية مثل

Heterocyclic amines (HACs) و **Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs)** والنيتروزامين والنيتروزاميد والتي تتشكل من الجزيئات المُؤكسِدة وهي حافظات للأغذية (وهنا يطلق على الغذاء بأنه معالج). (54,55) يضاف إلى ذلك غنى اللحوم بالهيمين والبورفرين **Porphyrin** والتي تطلق عناصر شدة تأكسدية أيضاً والتي تنتهي بإلحاق الضرر بسطح الخلية المعوية وتحريض انقسامها بشكل معيب وعسرة التصنع فيها ما قد يحرض التحول باتجاه الخباثة. ويضاف إلى ذلك ترافق استهلاك اللحوم الغنية بالدهون مع تطور البدانة والتي تعد بحد ذاتها عاملا لتطور **CRC**.(52)

7. **<u>الحمية الفقيرة بالخضار والألياف والفيتامينات Diet:</u>**

حيث تعد الخضار والألياف عامل حماية من تطور **CRC** بنسبة قد تصل إلى 50%،(52) وذلك عبر تقليل زمن بقاء الفضلات ضمن الأمعاء ما يعني قلة تعرض المخاطية المعوية للعوامل المسرطنة، وزيادة كمية السوائل والماء ضمن الأمعاء الذي يساهم أيضاً في تقليل العوامل المخربة للبطانة، بالإضافة إلى تحريض نمو بكتيري سليم ما يسمح بزيادة استقلابها للحموض الدسمة وصولا إلى الأحماض قصيرة السلسلة ما يسهم في كبح التسرطن، كما أن الألياف النباتية غنية بالأملاح والفيتامينات والفولات وغيرها من المغذيات التي تقلل الفعالية الالتهابية وتقلل تأثر **DNA** الخلية البطانية المعوية. (56)

يعتبر الكالسيوم والحمية الغنية به (مثل استهلاك الحليب) عنصرا وقائيا في تطور **CRC** أيضاً، حيث يعمل الكالسيوم على ربط الأحماض الصفراوية والأحماض الدسمة في لمعة الأمعاء وتقليل خطرها. (52) وبسب التداخل في استقلاب كل من الكلي وفيتامين د **VD** أيضاً لوحظ أن له أثرا وقائيا، ويعمل بشكل مباشر عبر تقليل الفعالية الالتهابية وتنظيم نمو وتمايز وتمايز الخلايا وحتى تموتها المبرمج وقد أثبت هذا الأثر وفق العديد من الدراسات في الولايات المتحدة والنروج.(57)

8. **البدانة Obesity:**

اضطراب يترافق مع زيادة في تراكم الشحم ضمن النسج، وتترافق مع زيادة قدرها 50% للرجال و20% للنساء لتطور **CRC** مقارنة مع غير البدينين، ويقدر أن يرتفع خطر السرطنة بنسبة 3% لكل 5كغ زائدة. 17–20رغم أن الآلية ما تزال غير واضحة بشكل عام، لكن النسيج الشحمي يعمل عمل الغدة داخلية الإفراز خاصة في استقلاب الطاقة والفعالية الإلتهابية. فزيادة تراكم النسيج الشحمي يسبب تغيرا في الإفراز الهرموني والمتواسطات الالتهابية (الوسائط الخلوية)، ما يؤدي لزيادة متواسطات الشدة التأكسدية وتثبيط الموت الخلوي المبرمج وغيرها من الآليات التي تحرض السرطنة. (56)

9. **النشاط الفيزيائيPhysical inactivity :**

التمارين الرياضية المنتظمة تضبط الإفراز الهرموني وتقلل من وسائط الحدثية الالتهابية وتنظم الاستقلاب، على عكس نمط الحياة الخاملة المشاهد في البلدان المتقدمة وتلك ذات التبدلات الاقتصادية والاجتماعية المتسارعة، والتي تبين فيها زيادة معدلات تشخيص السرطان بنسبة تصل إلى 50%. (56,58)

10. **التدخين Smoking:**

أحد العوامل المسرطنة الرئيسية في العديد من أجهزة الجسم بما فيها المستقيم والشرج، بزيادة قدرها 2–3 أضعاف لتطور **CRC** مقارنة مع غير المدخنين، ويزداد الخطر مع شدة التعرض ومدته، ويعتبر التدخين السبب الرئيسي للوفاة لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم فيما نسبته 12%. حيث يحوي التبغ بعد احتراقه على آلاف من المواد الكيميائية وأكثر من 60 نوع منها مثبتة السرطنة حيث تؤثر على **DNA** الخلايا بشكل مباشر.(42,59)

11. الكحولية Alcohol consumption:

ويعتبر أيضاً أحد أهم المسرطنات في **CRC**، حيث أن تناول 2–3 كؤوس من الكحول يزيد الإصابة بالسرطان بنسبة 20% وتناوله بوتيرة أعلى قد تصل نسبة السرطنة 40–50%.(33,58) تتضمن الآليات المقترحة أيضاً زيادة عناصر الشدة التأكسدية ومشتقات النتروجين وكذلك تثبيط الجينات المثبطة الورمية، والاضطرابات الهرمونية بالإضافة إلى نقص تراكيز الفولات واضطراب استقلاب حمض الريتينوئيك. (59)

12. العمر Age:

حوالي 90% من الحالات المشخصة بـ**CRC** تحدث لدى الأعمار أكبر من 50 سنة، هذا ما أدى إلى التوجه إلى أن العمر أيضاً عامل خطر. فمن المقدر أن العمر أكبر من 65سنة يترافق بخطر أعلى بـ3 مرات مقارنة مع 50–64سنة، وحتى 30 ضعفا مقارنة بالأعمار ما بين 25–49سنة. يقدر العمر الوسطي للإصابة بـ**CRC** 68 سنة للرجال و وحوالي 72سنة للنساء في عام 2020م.(33)

13. العرق والجنس Race &Gender:

بناء على إحصائيات الجمعية الأمريكية للسرطان يتميز الجنس المذكر بزيادة 30% في تطور **CRC** مقارنة مع النساء، 17 وأيضاً **CRC** لدى الذكور يترافق مع معدلات أعلى من الوفيات وإنذار أسوأ بنسبة 40%. ففي عام 2020م تبين أن الزيادة طفيفة فقط لدى الجنس المذكر على الإناث في تشخيص سرطان الكولون، في حين شخص لدى الذكور ضعف عدد أورام المستقيم المشخصة لدى الإناث (60). لا يوجد تفسير واضح للإختلاف من ناحية الجنس في **CRC** ومن المعتقد أنه يتعلق بدرجة التعرض لعوامل الخطر ونمط الحمية بالإضافة إلى دور الهرمونات.(61,62)

من ناحية العرق لوحظ أن السود لديهم المعدلات الأعلى في تطوره، وقد يصل إلى زيادة 50% بالمقارنة مع أعراق أخرى (أسويين..) و20% مع البيض. (58,63)

2-4 التظاهرات السريرية Clinical manifestations:

تتضمن النزف من المستقيم والذي تصل نسبته ألى 41% ويعد أشيع الأعراض، والألم البطني بنسبة 34-37% كما أنه أكثرها حساسية بالمشاركة مع الألم البطني(95%)(64)، وتغيرات عادات التغوط والتي تعد أشيع التظاهرات من قبل الممارسين وتتراوح نسبتها ما بين 40-90% من المرضى العرضيين في المملكة المتحدة في عام 2010م(67-65) وتصل نسبته توارده حاليا في أورام الكولون والمستقيم إلى 18-23%(68)، بالإضافة للألم والشعور بامتلاء المستقيم الدائم بنسبة 15-20%. (68-65)

نقص الوزن والذي يتباين كثيرا ما بين المرضى ويصل إلى ما نسبته 6.6-7.9%(68)، بالإضافة إلى الغثيان والإقياء والتعب العام واضطرابات الشهية. (69,70)

رغم ذلك هناك عدد كبير من المرضى لا عرضيون وتكتشف الآفة صدفة لديهم. تأتي أهمية الأعراض من التوجه للتشخيص بالإضافة إلى أنها قد تعطي فكرة للجراح في وضع القرار.

يدل الزحير المستقيمي عادة على سرطان متقدم الدرجة موضعيا (**stage II,III**)، في حال تطور الألم أثناء التغوط يقترح وجود آفة على مستوى المعصرة الشرجية، وهذه الآفات تمنع القيام بإجراء محافظ على المعصرات. الإصابة الالتهابية على مستوى المعصرات الشرجية على درجة عالية من الأهمية عند التخطيط لإجراء المفاغرة في هذا المستوى. (25)

وجود سلس دائم وبغياب فعالية المعصرة الشرجية سيوجه باتجاه استئصال مع شرج مضاد للطبيعة. أيضاً يجب السؤال عن الوظيفة الجنسية بسبب ضرورة إبلاغ المريض عن خطر ترقي العجز الجنسي في حال التداخل.(25) (71)

2-5 الفحص السريريClinical Examination:

يعد الفحص المستقيمي الإصبعي **Digital Rectal Examination(DRE)** الدقيق عنصرا رئيسيا في تحديد المرحلة السريرية للورم وفي وضع القرار حول البدء بالعلاج المساعد ما قبل الجراحة. وقد لاحظت إحدى الدراسات عام 2005م (25) أن 36%من الأورام المستقيمة التي تظاهرت بنزف سفلي يمكن أن تجس إصبعيا.(71) كما يسمح بتقدير حجم الورم وثباتيته وموقعه أمامي أم خلفي وتحديد علاقته مع فعالية المعصرة الشرجية الوظيفية. يتضمن الفحص السريري أيضاً دراسة الحالة العامة للمريض من شحوب جلد ومخاطيات ومظاهر فقر الدم والتي توجد فيما نسبته 20%(72)من المرضى، وسوء التغذية ونقص الوزن.

يجب أن يجرى فحص حوضي كامل للسيدات بحثا عن غزو باتجاه المهبل أو الانتشار باتجاه المبيض، ولدى الرجال أيضاً يجب البحث عن الانتشار باتجاه الموثة والمثانة.(73)

2-6 أهمية التصنيف المرحلي في سرطان الكولون والمستقيمpreoperative staging importance:

يلعب التصنيف المرحلي ما قبل التداخل دورا بالغ الأهمية في التخطيط للجراحة وكذلك تقييم خطر المعاودة والنكس، كما أنه يساعد في وضع خطة تعتمد على العديد من التخصصات وتقييم الإنذار، كما يسمح بمقارنة نتائج المراكز المتعددة التي تساهم في تدبير هذه الخباثة وتحديد فعالية العلاجات المختلفة المقدمة.

ويتضمن تصنيف المرحلة ثلاثة عناصر رئيسية هي الغزو الموضعي والذي يحدد درجة غزو الجدار وغزو حواف القطع، بالإضافة إلى الغزو باتجاه العقد اللمفاوية الناحية وأخيرا النقائل البعيدة.

يلاحظ أن أورام المستقيم مجسوسة فيما تصل نسبته إلى 36% من الحالات المشخصة(25)، ويساعد المس الشرجي في تقدير حجم الورم وموقعه وبعده عن الحافة الشرجية بالإضافة إلى تثبت الورم. (74)

الأورام التي تجس بالإصبع تبدو واضحة على التنظير الهضمي السفلي وهذه التقنية تحدد موضع الورم بشكل دقيق وتقدير ثباتيته، ويمكن عبرها الحصول على خزعة متى كانت ضرورية، ويعد من أهم الوسائل الاستقصائية لتشخيص التنشؤات المستقيمية الحديثة (اللاعرضية). قد تحدّ الآفات الهضمية السفلية المؤلمة مثل الشقوق الشرجية والخراجات من استخدامه.(25)

حديثا توجد العديد من التقنيات التي تساعد في تحديد مرحلة السرطان المستقيمي الشرجي تتضمن كلا من التصوير المقطعي المحوسب والمرنان المغناطيسي و/أو التصوير بالأمواج فوق صوتية عبر الشرج. تحدد الخبرة المناطقية كثيرا الاستقصاء المستخدم لوضع التصنيف المرحلي إلى جانب التوصيات العالمية وتوفر وسائل الاستقصاء. (25)

وبشكل عام يستخدم المرنان المغناطيسي والأمواج فوق صوتية لتحديد الغزو الموضع، في حين يعد التصوير المقطعي المحوسب أساسيا في تقييم الغزو البعيد والنقائل. ويستخدم أيضاً التصوير بالانبعاث البوزيتروني **Positron emission tomography (PET)** في حال استمرار الشك بالغزو أو النكس الموضع أو الجهازي.

2-7 وسائل التشخيص والتصنيف المرحلي Diagnosis and Staging:

1. يعد الفحص السريري والاستجواب عنصرا رئيسيا في بداية التشخيص، بحثا عن السوابق المرضية والعائلية والعادات الشخصية وعوامل الخطر الأخرى. يعتبر *تحري الدم الخفي* في البراز الإختبار الذهبي الأول -**first choice screening test** خلال المسح من قبل مقدمي الرعاية الأولية. ولكن لا ينصح به روتينيا لكل المرضى العرضيين، إنما يحتفظ به للمرضى لا عرضيين ومنخفضي الخطورة.

تنصح به توصيات المعهد الوطني للتميز في الصحة والرعاية الصحية **National Institute for Health and Care Excellence(NICE)** للمرضى بتغير عادات التغوط وفقر الدم بعوز الحديد(75). فيما يخص الواسمات الورمية وتحديدا المستضد السرطاني المضغي **Carcinoembryonic Antigen (CEA)** فلا ينصح به للمرضى ممن تم نفي الإصابة لديهم عبر التنظير الهضمي السفلي، حيث يحمل معدلات عالية من الإيجابية الكاذبة والسلبية الكاذبة. (76)

2. ***التنظير الهضمي السفلي*** **Colonoscopy(CS)**

حجر الزاوية في تشخيص**CRC** حيث يعتبر الوسيلة التشخيصية الأعلى حساسية ونوعية، ويسمح بدراسة كامل الكولون والجزء الإنتهائي من الأمعاء الدقيقة، بالإضافة لإمكانية أخذ الخزعات.(77) حديثا يمكن استخدام *تنظير الكولون بالكبسولة* **Colon Capsule Endoscopy (CCE)** عند عدم إمكانية إجراء التنظير الهضمي السفلي للمرضى عالي الخطورة لتطور **CRC**.(78)

3. ***التصوير المقطعي المحوسب*** **Computed Tomographic Colonography (CTC):**

يتميز بتوفره وسرعة نتائج التصوير، ويستخدم بشكل ماسح للجسم (صدر–بطن–حوض) بحثا عن النقائل البعيدة، لكنه لا ينجح في تحديد الغزو الجداري وبالتالي لا يمكن أن يستخدم في تحديد درجة الغزو الموضعي **local staging** حيث يفشل بشكل خاص في كشف الأورام السطحية المستقيمية.

بينت دراسة أجرت على 5000 مريضاً أن حساسية التصوير المقطعي المحوسب في تحديد الدرجة النسيجية **T stage** لا تتجاوز 75% والغزو اللمفاوي فيما لا يتجاوز 22–73% فقط.(79)

حديثا تم استخدام تقنية التصوير الكولوني متعدد الشرائح المعزز بالتباين لتحسين دقة التصنيف المرحلي، عبر رؤية متعدد الزوايا والمقاطع، رغم ذلك مازال يستخدم بشكل أفضل في تحديد النقائل البعيدة. رغم التطور في التقنيات غير الباضعة لكن مازال التنظير الهضمي السفلي والخزعات العنصر الرئيسي في تشخيص سرطان المستقيم والشرج. (80)

4. ***المرنان المغناطيسي*** **Magnetic Resonance Imaging (MRI)**

ويعد حاليا وسيلة روتينية في أورام المستقيم والشرج، حيث يعد أساسيا في تقيم الغزو الموضعي واشتمال مساريقا المستقيم، كما يفيد في تقدير خطر النكس والفائدة على العلاج المساعد ما قبل التداخل.

عند مقارنته مع التصوير المقطعي المحوسب والتنظير الهضمي السفلي، يلاحظ أن المرنان يتفوق في تحديد الداء الموضعي والتخطيط للعلاج الشعاعي وتقدير التغيرات ما بعد العلاج وحالات النكس الموضع. (79)

رغم ذلك مايزال محدود الفعالية في تقدير النقائل اللمفاوية، فقد بينت الدراسات الحديثة أنه يمكن توقع هامش أمان على مستوى مساريق المستقيم تصل إلى 10ملم في حال أظهر المرنان غياب الآفة على محطي

5سم من الورم(81) وتبين أن استخدام المرنان المغناطيسي يملك قيمة تنبؤ دقيقة تصل إلى 92% حتى في القيمة الحدية 1ملماً المعتمدة أوروبيا لإصابة مساريقا المستقيم.(82)

تكمن مساوئ المرنان في عدم قدرته على التفريق ما بين درجتي الغزو النسيجي الموضعي **T2-T3** وأيضاً لا يمكنه التفريق ما بين الغزو اللمفاوي وبؤر الغزو المدورة في المنطقة الحدية مابين الطبقة العضلية بالخاصة والشحم الصفاقي جوار المستقيم والتي تعني درجة غزو أكبر **T3**. أيضاً قد يبالغ في تقدير الآفة من **T2** إلى **T3**، كما أنه قد يخطئ في تقدير بعض الآفات الحدية بين **T1-T2**. (83)

هناك محدوده للمرنان في دراسة الآفات ما بعد العلاج الشعاعي والكيماوي حيث يعد أقل دقة من التصوير بالأمواج فوق صوتية في التفريق ما بين الورم والتليف، وبحسب دراسة **Chen** (83) لم تتجاوز حساسية المرنان 53–54% في تحديد درجة الغزو النسيجي **T** مقارنة مع التشريح المرضي بعد الاستئصال.

5. **<u>التصوير بالأمواج فوق صوتية عبر الشرج Endorectal ultrasound:</u>**

تبلغ دقته في تشخيص الأورام المبكرة المستقيمية–الشرجية (الدرجة **T1-T2**) ما بين 69–97%، كما أنه مفيد في المراقبة ما بعد الاستئصال. يتميز بقدرته على تحديد الغزو الجداري بشكل مفضل وتقل قدرته على تحديد إصابة مساريقا المستقيم. حين لا ينجح في تحديد إصابة العقد اللمفاوية ولوحظ أنه يعطي تقديرا زائدا فيما يخص الغزو اللمفاوي، فقد تصل حساسيته إلى 75% فقط.

يمكن أن يتم تشخيص ورم مستقيمي عبر هذا الاستقصاء بشكل خاطئ بسبب تشويش الفضلات المتراكمة في المستقيم (تحضير سيء) أو بسبب وجود التهاب صفاقي. تتراوح دقته في تشخيص الغزو النسيجي (**T**) إلى 62–92%، كما تبين في مراجعة منهجية لـ 11 دراسة تبين أن حساسيته أعلى في تشخيص الأوام السطحية مقارنة بعميقة الغزو (83).

تمتلك هذه لوسيلة الاستقصائية محدوديات أخرى مثل الورم الساد للمعة بالإضافة إلى كونه إجراء معتمدا على الفاحص، أيضاً تنخفض فعاليته في دراسة الأورام الكبيرة عالية التوضع والمضيقة ومتقدمة الغزو (**T3**).

تم حديثا التغلب على بعض هذه الصعوبات في التشخيص عبر تقنية التصوير فوق صوتي ثلاثي الأبعاد.(84). ويعتبر التصوير بالأمواج فوق صوتية والمرنان المغناطيسي إجراءان يتممان بعضهما البعض بهدف الوصول لأفضل تحديد لمرحلة الورم.

6. **التصوير بالانبعاث البوزيتروني (Positron Emission Tomography(PTE:**

يعتمد على فرق النشاط الاستقلابي ما بين الورم والخلايا الطبيعية، يستخدم عادة **Fluoro-deoxy-glucose (FDG)** حيث تظهر الخلايا الورمية قبط عاليا لـ**FDG** لكنه أيضاً يتراكم ضمن النسيج الالتهابي والأعضاء مفرطة الاستقلاب مثل الدماغ والكبد والكلية ما قد يقود إلى إيجابية كاذبة. تكمن أهميته في تقييم النكس والنقائل في حال سلبية وسائل الاستقصاء الأخرى، ولا يستخدم في التصنيف المرحلي الأولي على الرغم من إعطاءه معلومات وظيفية وتشريحية وحاليا هناك زيادة في استخدامه عالميا.

الفصل الثالث: التصنيف المرحلي لسرطان المستقيم والشرج

Anorectal carcinoma staging

3-1 التصنيف المرحلي Staging:

وهو وصف متفق عليه للامتداد التشريحي للآفة، ويفيد في وضع القرار الجراحي وتقييم الاستجابة للمقاربات المختلفة وتحديد الإنذار. يعتمد على تقييم درجة عمق الورم نسيجيا **Tissue(T)**، وانتشاره إلى العقد اللمفاوية الناحية م**Lymph Nodes(N)**، والنقائل البعيدة **Metastases(M)**.

اقترحت أحدث أنظمة التصنيف الورمي من قبل اللجنة الرابطة على التصنيف السرطاني الأمريكية **American Joint Committee on Cancer Staging(AJCC)** عام 1987م وآخر تحديثاته 2010م (النسخة الثامنة **8th**-حاليا ومنذ 1-2023م أصدرت النسخة التاسعة منه).

عمق الغزو النسيجي **T** يأخذ أربعة قيم، تتضمن المرحلة الأولى (**X**، 0، **is**، 1) وهي تتراوح بين عدم القدرة على تقييم الورم وحتى غزو ما تحت المخاطية، والمراحل الثلاثة المتبقية تعبر عن امتداد الغزو نحو الطبقة العضلية ثم النسيج ماتحت المصلية وأخيرا الغزو المجاور بالترتيب.

الامتداد اللمفاوي **N** أيضاً يتضمن أربعة قيم (**X**، 0، 1، 2) تتراوح ما بين اللاإصابة وإصابة 4 عقد ناحية فأكثر. الغزو البعيد (الانتقالات) **M** يتضمن ثلاثة قيم فقط (**X**، 0، 1) تتراوح مابين عدم القدرة على تقييم الانتقالات وغيابها ووجودها على التوالي.(85) ثم تتم مقاطعة نتائج الغزو في **TNM** لتحديد درجة الورم **stage** وله أهمية كبيرة في التنبؤ بالإنذار والنتائج لكل مرحلة ولكل ورم.(86) (الجدول 1)

الجدول1: التصنيف المرحلي وفق **TNM** لسرطان الكولون والمستقيم (87)	
المرحلة النسيجية (الغزو الموضع) T stage	
لا دليل لوجود ورم	**T0**
سرطانة موضعة **in situ**	**Tis**
الورم يصل إلى الطبقة ما تحت المخاطية **submucosa**	**T1**
الورم يصل الطبقة العضلية بالخاصة **muscularis propria**	**T2**
الورم يتجاوز الطبقة العضلية ويصل إلى النسيج المحيط بالكولون-مستقيم	**T3**
الورم يخترق الصفاق الحشوي ويصل حتى الصفاق الجداري	**T4a**
الورم على جوار و/أو يغزو عضوا مجاورا أو بنية مجاورة	**T4b**
مرحلة الغزو اللمفاوي N stage	
لا نقائل	**N0**
إصابة عقد لمفية وحيدة ناحية	**N1a**
إصابة 2-3 عقدد لمفية ناحية	**N1b**
الورم يتوضع تحت المصلية **subserosa** أو يصل المساريقا أو ضمن النسيج حول المستقيم أو حول الكولون شرط أن يكون غير صفاقي وبغياب نقائل ناحية	**N1c**
إصابة 4-6 عقد لمفية ناحية	**N2a**
إصابة 7 عقد لمفية ناحية فأكثر	**N2b**
مرحلة النقائل البعيدة M stage	
لا نقائل بعيدة	**M0**
نقائل محددة بعضو واحد	**M1a**
نقائل إلى أكثر من عضو أو موضع أو صفاق	**M1b**

درجة الورم

stage	T	N	M
0	**Tis**	**N0**	**M0**
I	**T1-2**	**N0**	**M0**
IIA	**T3**	**N0**	**M0**
IIB	**T4a**	**N0**	**M0**
IIC	**T4b**	**N0**	**M0**
IIIA	**T1-T2**	**N1-N1c**	**M0**
	T1	**N2a**	**M0**
IIIB	**T3-T4a**	**N1-N1c**	**M0**
	T2-T3	**N2a**	**M0**
	T1-T2	**N2b**	**M0**
IIIC	**T4a**	**N2a**	**M0**
	T3-T4a	**N2b**	**M0**
	T4b	**N1-N2**	**M0**
IVA	**Any T**	**Any N**	**M1a**
IVB	**Any T**	**Any N**	**M1b**

3-2 التدبير اعتماداً على المرحلة Stage Specific Therapy:

وفقا لتوصيات الممارسة السريرية للمجتمع الأمريكي لجراحي الكولون والمستقيم 2022م **American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines(ASCRS)** (تم إلحاق درجة التوصية بكل توصية والتي تأخذ القيم التالية:

1A: توصية قوية ونوعية دليل قوي، **1B:** توصية قوية ونوعية دليل متوسطة، **1C:** توصية قوية ونوعية الدليل منخفضة أو منخفضة جداً، **2A:** توصية ضعيفة بنوعية دليل قوية، **2B:** توصية ضعيفة بنوعية دليل متوسطة، **2C:** توصية ضعيفة ونوعية دليل ضعيفة) يجرى:

- **الاستئصال الموضّع:**

يعد إجراءً مناسبا شرط الانتقاء الدقيق لمرضى بأورام من المرحلة cT1n0 **(الورم يصل إلى الطبقة تحت المخاطية وبغياب النقائل اللمفاوية) وبغياب عوامل الخطر. (1B):** كما يمكن إجراء الاستئصال عبر الشرج لأورام ذات مرحلة غزو موضع نسيجي أكبر في حال اعتبارهم غير ملائمين لاستئصال الورم التقليدي. (9)

- على الرغم من فعالية الاستئصال الموضعي في تقليل خطر الجراحة إلا أنه يحمل سلبية الاستئصال الكافي ولا تقييم إصابة العقد اللمفاوية المساريقية، حيث يبقى هناك خطر لوجود انتقالات عقدية لمفاوية خفية في **T1** تصل إلى 6-11% خصوصا في حال غزو لتحت المخاطية أو الورم قليل التمايز والغزو الوعائي والعصبي.
- قد يفشل المرنان المغناطيسي في تحديد المراحل الباكرة للغزو وبالتالي ينصح باستخدام **EUS** كأداة تصنيف مرحلي متممة. تتضمن معايير الاستئصال الموضع: حجم ورم أصغر من 3سم، ورم غدي محدد بـ<30% من محيط المستقيم، وأن يكون جيد لمتوسط التمايزمع غياب الغزو اللمفاوي الوعائي والتبرعم على الخزعة النسيجية، بالإضافة لغياب إصابة العقد اللمفاوية وإمكانية الاستئصال تام السماكة عبر الشرج. (9)

تدرس عينة الاستئصال وعلى أساسها يتم وضع القرار بالعودة إلى الاستئصال التقليدي في حال عدم كفاية الاستئصال الموضعي أو وجود عوامل خطر (حواف استئصال غير سليمة، غزو لمفاوي...). تصل نسبة النكس في **T1** للاستئصال الموضع إلى 7–12% وفي **T2** إلى 26–47% وعليه لا ينصح به لهذه المرحلة. يمكن الأخذ بعين الاعتبار استخدام العلاج المساعد ما قبل الاستئصال الموضعي للأورام عالية الخطورة للنكس من المرحلة **T1-2**مع رفضهم للاستئصال الجذري. (9)

- **<u>الاستئصال الجذري Radical Resection:</u>**

يجب أن يتم الاستقصاء في وقت الإجراء (1C)، الاستئصال الشافي لأورام الثلث العلوي من المستقيم يجرى مع استئصال جزئي لمساريقا المستقيم المتضمنة للورم، كجزء من إجراء **ULA** لكن يجب أن يكون القطع نوعيا على بعد 5 سم من الحافة السفلية للورم. أما في أورام الثلثين السفلي والمتوسط فيجب إجراء استئصال تام لمساريقا المستقيم ويجرى إما **ULA** أو **APR** وتكفي مسافة 2سم عن الجدار، **ويمكن القبول حتى بـ1سم فقط كحدود استئصال ملائمة في الأورام تحت مستوى حدود مساريقا المستقيم (A1).**

- يلاحظ انتشار بعيد أكبر في المساريقا مقارنة مع الانتشار الجداري، حيث لم يلاحظ انتشار في الجدار يتجاوز 1سم بعيدا عن حافة الورم ضمن اللمعة في أكثر من 4–10% من المرضى، في حين لوحظ انتشار ضمن المساريقا يتجاوز 4–5سم بعيدا عن حافة الورم. (9)

لتحقيق استئصال كاف في أورام الثلث العلوي من المستقيم يجب أن يتضمن استئصال مساريقا مستقيم حتى 5 سم من الورم، أما في أورام الثلثين السفليين يجب استئصال المساريقا بشكل تام وإلى أقصى امتداد لها مع استئصال مستقيم لمسافة لا تقل عن 2سم عن الجدار. (9)

في الأورام الأبعد (تحت حافة مساريقا المستقيم) يكفي استئصال لمسافة 1سم من المستقيم مع ضرورة استئصال المساريقا التام. ويمكن القبول بحواف أقل في حال تطبيق علاج مساعد كيماوي شعاعي مع استجابة على العلاج في حال التوجه للحفاظ على المعصرات. (9)

- في حال الوصول إلى حواف قطع سليمة مع وظيفة معصرة محتفظ بها يمكن التوجه لإجراء مفاغرة قاصية كولونية مستقيمية وحتى كولونية شرجية. في حين يجب التوجه لإجراء **APR** في حال إصابة المعصرة أو العضلات الرافعة للشرج أو أن الاستئصال الكافي بالضرورة يجب أن يشمل هذه البنى.
- تعد حواف الاستئصال المصابة مشعرا معزولا لخطر النكس حيث أن الارتشاح ولو لمسافة 1ملم ضمن مساريقا المستقيم أو إجراء تسليخ غير مناسب بدلا من **TME**.
- **ينصح بربط الشريان المستقيمي العلوي قرب منشأه مع استئصال النزح اللمفاوي المرافق(1B).**

وهنا نميز نوعان من الربط: المنخفض عند منشأ الشريان المستقيمي العلوي وهو كاف، لكن يجرى الربط العالي برط منشأ الشريان المساريقي السفلي في حال الاشتباه بعقد لمفاوية مجاورة أو تفضيل الجراح أو عند الحاجة لتحير أفضل لإجراء المفاغرة القاصية.

- **في حال غياب إصابة العقد اللمفاوية الحوضية في الحجرة الجانبية الحوضية، لا ينصح باستئصالها بشكل روتيني (1C).**

حيث لم يسبب ذلك زيادة في معدلات النكس.

- **في مرضى الدرجة** T4 **يجب تطبيق استئصال لأجزاء الأعضاء المجاورة المصابة بالورم en bloc resection (1B).**

حيث يجب أن يكون الهدف الحصول على حواف استئصال سليمة مجهريا **R0**.

- **يمكن استخدام التشعيع ضمن الجراحة في حال الإصابة المجهرية** R1 **أو حواف قطع قريبة.** (C2)
- **التأكيد على خبرة الجراح عند إجراء** TME **قليل البضع (1A).**

- **استئصال مساريقا تام عبر الشرج ما زال موضع جدل (1B).**
- **عند تطبيق العلاج المساعد ما قبل الجراحة مع مظاهر الاستجابة التامة للعلاج يجب التوجه نحو الاستئصال الجراحي التقليدي، وتترك المراقبة** watch and wait **في مرضى بانتقائية عالية. (1B)**
- **يجب الأخذ بعين الاعتبار إجراء غسيل للمستقيم عند إجراء** TME **لمنع انزراع الخلايا الورمية. (2C)**
- عند إجراء **ULA** يمكن الأخذ بعين الاعتبار الإبقاء على مخزن كولوني **reservoir (2B)**. وذلك إما بإجراء مخزن بشكل**J (J-pouch)** أو بطريقة باكر **(Baker)**.
- **عند إجراء** ULA **يجب التوجه لتقييم التسريب من المفاغرة أثناء الإجراء (1B).**
- **يجب تقييم الحاجة لإصلاح العيب العجاني قبل التداخل مع التخطيط المناسب له سواء بإجراء التصنيع بالثرب أو شريحة عضلية جلدية (2B).**
- **لا ينصح باستئصال المبيض الروتيني، بل يحتفظ به لمرضى ينتشر الورم إلى المبيض أو اضطراب شديد في بنية المبيض(C1).** (9)
- التدبير في الأورام النقيلية **T4:**
  - يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار استخدام الإجراءات التلطيفية فقط لدى مرضى سرطان المستقيم العرضي مع نقائل غير قابلة للاستئصال. **(1C).**
  - في مرضى سرطان الكولون اللا عرضي والنقائل غير قابلة للاستئصال ينصح بالعلاج الكيماوي الشعاعي كخط أول لأن الاستئصال الجراحي غير منصوح به.**(1B).**
  - في المرضى بسرطان كولون مع نقائل قابلة للإستئصال ولو جزئيا تحدد المعالجة لكل حالة على حدة بما يتماشى مع التوصيات السابقة للورم مع الأخذ بعين الاعتبار استئصال النقائل. **(1B)**

استخدام التشعيع في سرطان المستقيم النقيلي يجب أن يكون انتخابيا بسبب تأثير التشعيع على معالجة الداء النقيلي الجهازي، وعليه يجب أن ينتقى بحكمة للمرضى المناسبين فقط.

بعض التوصيات التي لم يتم التطرق إليها هنا، لكنها ذكرت من قبل المجتمع الأوروبي لعلم الأورام الطبي(European Society for Medical Oncology (ESMO) (88):

- **استراتيجيات العلاج Treatment strategies للورم بمرحلة** III:

تتضمن المعالجة المثلى لمرضى سرطان المستقيم بمرحلته السريرية **III** استخدام علاج متشارك لكلف من الفلوروبيرميدين والأوكسيبلاتين. فقد ظهرتأهمية العلاج المتشارك بالمقارنة مع العلاج الوحيد في ثلاثة دراسات عالمية: **MOSAIC** (89) و**NSABP** (90) و**XELOXA** (91)، والتي بينت زيادة في نسبة الوصول إلى البقيا الخالية من الورم **disease free survival(DFS).** حيث استخدمت دراسة **MOSAIC** تسريبا وريديا **infusion** للفلوروبيريميدين في كلا ذراعي البحث السريري **[leucovorin/5-fluorouracil (LV5FU2) and leucovorin/5-fluorouracil/oxalipULAtin(FOLFOX)]** ، في حين استخدمت الدراستان الأخرتان طريقة الجرعات المتقطعة **bolus**، **-5/leucovorin and Park [Roswell fluorouracil/irinotecan/oxalipULAtin (FLOX)]** و **XELOXA** بالمقارنة مع كابيستابان **capecitabine** بالمشاركة مع أوكساليبلاتين **oxalipULAtin (CAPOX)** على الترتيب.

تضمنت **MOSAIC** و**NSABP C-70** أوراما كولونية في كلا المرحلتين **II** و **III**، وعلى الرغم من اختلاف نظام العلاج الكيماوي ما بين الدراسات الثلاث إلا أن إضافة الأوكسيبلاتين دوما ترافقت مع نقص في معدلات النكس (23% و20% و20% على الترتيب).(88)

تبين خلال المتابعة طويلة الأمد زيادة معدلات البقيا الكلية بالإضافة إلى انخفاض خطر الوفاة دوما بعد الإضافة (16% و12% و17% على الترتيب)، لكن الزيادة في معدلات البقيا الكلية لم تكن مهمة إلا ضمن الدرجة **III** من ورم الكولون.

- **تحديد مجموعات الخطر في المرحلة** III **وتدبيرها:**

- حددت **ESMO** (88) مجموعات الخطر المنخفض بـ **(T1,T2** أو **T3-N1)**، ووفقا لتوصياتها يعد العلاج لمدة 3أشهر ما بعد الجراحة بنظام **CAPOX** كافيا ومناسبا.
- أما ضمن مجموعات الخطر العالية **(T4** أو **N2** أو كلاهما) يجب العلاج ما بعد التداخل لفترة تصل إلى 6أشهر وخاصة في حال استخدام نظام **FOLFOX**، وينطبق ذلك أيضاً عند استخدام نظام **CAPOX .**

- **المرحلة السريرية** II:

- توجد معايير سريرية ونسيجية تعبر عن خطر نكس أورام الكولون والمستقيم ضمن المرحلة السريرية **II**، فوجود عوامل خطر كبرى مثل درجة نسيجية **T4** أو عدد العقد اللمفاوية المقيمة أقل من 12 عقدة سيزيد من خطر النكس.
- ينصح بالمراقبة فقط لأورام الدرجة **II** منخفضي الخطورة، في حين ينصح بالعلاج الكيماوي لمرضى متوسطي وعالي الخطورة ضمن نفس المرحلة السريرية.
- في مرضى عالي الخطر مرحلة **II** أو بوجود العديد من عوامل الخطر المتوسط قد يفيد إضافة الأوكساليبلاتين بهدف زيادة الفائدة رغم أنها لم تثبت حتى الآن. (88)

الفصل الرابع: العلاج المساعد قبل أو بعد الجراحة

Adjuvant &Neoadjuvant Chemo-radio therapy

4-1 تمهيد:

استخدم العلاج المساعد ما قبل التداخل بادئ الأمر في الأورام النقيلية، ثم أُثبتت فعاليته في التدبير ما بعد الجراحة عبر تخفيضه لخطر النكس.

يعد النكس بالنقائل البعيدة أحد أهم عوامل الإنذار لمرضى الأورام بمستوى الوصل مستقيم–شرج الموضعة، وعليه تأتي فرصة العلاج الشافي عند السيطرة على النقائل الدقيقة. ويلاحظ فعالية العلاج المساعد ما قبل الجراحة في أورام أخرى (رئة ومعدة...وغيرها)، وقد أثبتت العديد من الدراسات المعشاة فعالية العلاج المساعد في أورام المستقيم السفلية الغازية موضعيا، وأدى ذلك إلى تحوله إلى علاج معياري في الأورام بمستوى الوصل مستقيم–شرج قبل العلاج الانتهائي "الشافي" وهو الجراحة بحسب توصيات المجتمع الأمريكي لجراحي الكولون والمستقيم.(9,92)

4-2 التوجه لاستخدام العلاج المساعد Rationale for Neoadjuvant therapy:

من المتفق عليه أن الاستئصال التام هو العلاج الشافي في تدبير أورام المستقيم والشرج خاصة في المرحلة (**I-III**) غير النقيلية، لكن من الملاحظ أن 25% من الأورام التي يتم تشخيصها تكون في مراحل متقدمة و20% من المتبقي تتضمن نقائل عند وضع التشخيص. (18)

على الرغم من أن النكس الموضعي للورم بعد الجراحة يعد قليل التوارد لكن يبقى خطر النكس الجهازي قائما وشائعا (خاصة في الأورام متقدمة الغزو الموضعي). وتبلغ معدلات البقيا لـ 5سنوات بعد الاستئصال الجراحي فقط 60–80% لمرضى الدرجة **II** عالية خطر النكس، ولم تتجاوز 30–60% لمرضى الدرجة **III**

عالي الخطورة. باستخدام العلاج المساعد ماقبل الجراحة تحسنت البقيا بنسبة تصل إلى 22% لأورام الدرجتين **II** و**III**.

كما ظهرت فائدة إضافية عند استخدام أوكساليبلاتين **OxalipULAtin** بالمشاركة مع مركبات اليوراسيل (**5-fluorouracil**) مع حمض الفولينيك (**folinic acid**) في تحسن البقيا 20%.

وصلت معدلات البقيا ضمن مجموعة إضافة الأوكساليبلاتين إلى 80–82% لمرضى الدرجة **III**، ولكنها لم تكن بنفس الوضوح لمرضى الدرجة **II**.

تظهر فائدة العلاج المساعد في تقليل مرحلة الورم عبر تحريض تثبيط للغزو **regression** وتقليل لحجمه **volume\bulk**، وتلاحظ في كل من الدراسة النسيجية للورم وكذلك على وسائل التصوير المختلفة. إذ تبين أن تقليل عدد الخلايا الورمية الحيوية القادرة على الانتشار اللمفاوي وغزو الجوار سيقلل من نسب النقائل الدقيقة. (78)

بينت دراسات أخرى أن الجراحة تعزز فعالية وإفراز عوامل النمو **growth-factors** والتي يتم تثبيطها بالعلاج المساعد قبل الجراحة. أيضاً يسهل العلاج المساعد الاستئصال التام للورم ويقلل من نسبة الغزو الورمي الخفي عبر تقليل درجة الورم، كما أنه يزيد من فعالية الاستئصال قليل البضع (الجراحة التنظيرية) ما يقلل من المراضة والوفيات.

باستخدام العلاج المساعد أيضاً يمكن تقدير قابلية الورم للاستجابة للعلاج الجراحي، حيث أن عدم أو ضعف الاستجابة للعلاج المساعد سيعني التوجه باتجاه تدابير علاجية أحدث مثل العلاج المناعي. كمان أن تقديم العلاج المساعد قبل التداخل يقلل خطر عدم القدرة على إتمام العلاج بعد الجراحة بسبب الاختلاطات

مثلا، كما يقلل من الحاجة لعلاج جهازي بعد التداخل في حال الاستجابة التامة للعلاج المساعد قبل الجراحة.

تكمن المشاكل الأساسية في العلاج المساعد من تقديم علاج مبالغ فيه (**over treatment**) وهذا ملاحظ في حال الخطأ في تقدير خطورة غزو الورم ودرجته المرحلية، حيث أن وسائل الاستقصاء تقدر المرحلة **T** بشكل أفضل من الغزو اللمفاوي**N**.

أيضاً توجد مشكلة أخرى تتمثل في أن الوقت اللازم لتقيدم العلاج المساعد قد يعطي الورم غير المستجيب فترة كافة لزيادة الغزو وتتطور مرحلته إلى درجة قد لا تستجيب على العلاج الجراحي. أيضاً يمكن للعلاج المساعد أن يزيد من الاختلاطات الجراحية وتقليل مطاوعة المريض للعلاج الجراحي.

4-3 أنماط العلاج المساعد في سرطان المستقيم والشرج:

تتضمن النظم المتبعة عالميا للعلاج الكيماوي إما علاج وحيد العامل والذي يغلب عليها مركبات الفلوروبيرميدين (**Fluoropyrmidine "5-FU"**) والكابسيتابين (**Capecitabine**) **"CAP or XELODA or XEL"**.(18) أجريت مقارنة ما بين النوعين السابقين وفقا للعديد من الدراسات ليتبين عدم وجود فرق بينهما من حيث تحقيق خفض مرحلة الورم والحصول على الاستجابة التامة نسيجيا (9.2~31%) (93,94) وفي دراسات أخرى أيضاً تبين أن لا فرق هام في معدلات النكس بين المركبين.

استخدمت حديثا مشاركات متعددة لهذه الأدوية مثل **FOLFOX(5-FU+OX)** و**FOXFIRI(5-FU+IRI)** و**XELOX(CAP+OX)** وغيرها والتي تعد حاليا الخط الأول للعلاج. حيث يفضل العلاج وحيد العامل في حالات الخطر المنخفض، والعلاج المتشارك في حالات أكثر تقدما أو في حال عدم قابلية الاستئصال الجراحي بعد المعالجة.(78)

وتوجد مقاربتان لاستخدام العلاج الشعاعي: الأولى تتضمن استخدام تشعشع قصير الأمد (جرعة **5GY** يوميا لمدة 5 أيام) قبل الجراحة بإسبوع، والثانية تتضمن استخدامه بالتشارك مع العلاج الكيماوي (جرعة إشعاع كلية **50GY** خلال 5-6 أسابيع وبفاصل 3-4أسابيع قبل الجراحة). تترافق كلا المقاربتين مع تقليل النكس الموضعي لكن المقاربة الثانية هي الأفضل كونها تؤدي أيضاً إلى تحقيق تخفيض رحلة الورم وحجم الورم البدئي وبالتالي تساهم في الحفاظ على المعصرات. (95)

4-3-1 توصيات الممارسة السريرية للمجتمع الأمريكي لجراحي الكولون والمستقيم في العلاج المساعد (ASCRS):

- يوصى بالعلاج المساعد المتشارك **NCRT** لمرضى المرحلتين الورميتين **II** و**III (1A)**.

يعد النظام طويل الأمد**(long-course (LCCRT** النظام الأكثر اعتمادا في المعالجة، ويتضمن علاجا شعاعيا ما بين 1.8-2**Gy** على مدى 5-6 أسابيع وبجرعة كلية 45-50**Gy** بالمشاركة مع 5-فلورويوراسيل. وهذا النظام تم استقصاؤه في العديد من الدراسات الحديثة مثل الدراسة الألمانية **German Rectal Cancer trail (CAO\ARO\AIO-94)** وهي دراسة معشاة تضمنت 800 مريضاً لاستخدام نظام **LCCRT** قبل أو بعد الجراحة **TME**، ليتبين انخفاض معدلات النكس الموضع (6% مقابل 12%) ونقص في معدلات السمية الحادة والشديدة عند استخدامه قبل الجراحة على المديين طويل وقصير الأمد. لكن لم يلاحظ اختلاف في البقيا الكلية والخالية من الداء في أي من المجموعتين. تضمنت السمية الحادة لمرضى **LCCRT** الإسهال والسمية الدموية والجلدية، أما طويلة الأمد فتضمنت اسهالا مزمنا وانسداد الأمعاء والتسريب من المفاغرات والاضطرابات البولية والتناسلية.(9)

تطبيق العلاج الشعاعي فقط وفق النظام قصير الأمد **short-course** هو بديل أقل استخداما في الولايات المتحدة ولكنه أكثر اعتمادا وفقا للتوصيات الأوروبية **ESMO**، ويتضمن استخدام تشعيع بجرعة **5Gy** يوميا لمدة 5 أيام دون علاج كيماوي مرافق. (9)

فقد أظهر الدراسة المعشاة السويدية **Swedish Rectal Cancer trail** (96)التي تضمنت 1000 مريض توزعوا عشوائيا ما بين الجراحة فقط أو تطبيق **SCRT** قبل التداخل، ليتبين أيضاً انخفاض في معدلات النكس الموضعي (9% مقابل 26%) لتبين هذه لدراسة أيضاً تحسنا في معدلات البقيا (30% مقابل 38%). وأيدتها أيضاً دراسة أخرى سويدية معشاة **Dutch TME trail** (97)إلا أنها لم تلاحظ تحسنا في معدلات البقيا (49% مقابل 48%).(9)

قارنت دراستنا معشاتان ما بين نمطي العلاج المساعد السابقين **SCRT** و**LCCRT** وهما دراسة بولندية **Polish trail** (98)(316 مريضاً) وأخرى تازمانية **Trans-Tasman Radiation Oncology Group trail (TROC)** (99)(326 مريضاً). وقد أظهر الدراستان تساو في نتائج النظامين المتبعين من ناحية النكس الموضع والنقائل البعيدة على مدى 5سنوات وكذلك معدلات البقيا الكلية. تجلى الفرق واضحا في إحداث **LCCRT** معدلات أعلى من السمية الحادة (3% مقابل 18%)، في حين لم تختلف معدلات السمية طويلة الأمد بينهما ولا في مجال الحفاظ على المعصرات.(9)

ظهر فرق آخر هام بين النظامين المتبعين في الدراسة، إذ ترافق **LCCRT** مع معدلات أعلى من خفض مرحلة الورم ومعدل تراجع الورم **regression** والوصول إلى الاستجابة النسيجية التامة بعد تطبيق العلاج المساعد بشكل أفضل لصالح **LCCRT** (16% مقابل 1% فقط). (9)

2-3-4-العلاج المساعد المضاف Extended Neoadjuvant Therapy:

ونعني به العلاج ما قبل التداخل بكل من التشعيع والعلاج الكيماوي (**NCRT**) والذي أثبت انه يزيد من الحساسية الورمية للأشعة **radiosensitization** ما يحقق معدلات أعلى من النسيج الخالي من الورم **pathologic complete response(pCR)** أو الاستجابة النسيجية الكاملة. لكنه في المقابل سيزيد من معدلات السمية بناء على النظام المستخدم. (9)

ففي مراجعة لقاعدة بيانات **Cochrane** (100) تمت مقارنة نتائج العلاج المساعد قبل الجراحة فقط مع العلاج المساعد قبل الجراحة بالمشاركة ما بين الكيماوي (5-فلوروبوراسيل) والشعاعي، لتثبت أن **NCRT** تزيد معدلات **pCR** (**OR= 2.12-5.84, P< 0.001**) وتقلل من معدلات النكس الموضع خلال 5 سنوات (**OR= 0.39-0.72, P< 0.001**). لكنها لم تسبب زيادة في معدلات الحفاظ على المعصرات خلال 5 سنوات من المتابعة. (9)

تمت دراسة تأثير إضافة الأوكساليبلاتين لـ 5-فلوروبوراسيل كجزء من نظام **LCCRT** وفق العديد من الدراسات، لتبين زيادة في معدلات الاستجابة النسيجية التامية **pCR** كما في دراسة الألمانية(101) (17% مقابل 13%، **P= 0.03**) وكذلك دراسة **FOWARC** (102) (27.5% مقابل 14%، **P= 0.005**). لكن من ناحية أخرى ترافقت مع زيادة في معدلات السمية مثل دراسة **STAR-01** (103)(24% مقابل 8%، **P<0001**) ودراسة **NSABP** (90)مقارنة مع مجموعة عدم إضافة الأوكساليبلاتين. وعليه استنتجت التوصيات الأمريكية أن معدلات زيادة السمية لمجموعة الإضافة تترافق مع مساوء أكبر من الفوائد المرجوة، كما أوصت بتحديد المعالجة لكل مريض على حدة بناء على فريق متعدد الاختصاصات. (9)

3-3-4- العلاج المساعد متوسط الدرجة Moderate Neoadjuvant Therapy:

ونعني به حذف العلاج الشعاعي من العلاج المساعد ما قبل التداخل(9)، والاعتماد فقط على العلاج الكيماوي. نوقش هذا الطرح وفق العديد من الدراسات، خاصة بعد ملاحظة قلة تأثر الأورام البعيدة عن حافة الشرج بالتشعيع الحوضي وفقا لمراجعة أجريت على الدراسة السويدية **Dutch TME trail** (97)حيث لم يحقق استخدام التشعيع تحسنا في معدلات النكس الموضعي ثم الجراحة **TME** في الأورام على بعد 10 سم فأكثر من حافة الشرج (6.2% مقابل 3.7%، **P= 0.12**) ولا في الأورام بغياب النقائل اللمفاوية **N0** (5.3% مقابل 7.2%، **P= 0.33**). وعلى العكس بينت دراسات(104,105) تناولت الأورام المستقيمية المنخفضة (حتى 5 سم من الحافة الشرجية) أن حذف العلاج الشعاعي ترافق مع زيادة في معدلات النكس الموضعي يصل حتى 22%.

وعليه خلصت التوصيات الأمريكية بأن حذف العلاج الشعاعي من نظام العلاج المساعد ما قبل التداخل إجراء وارد وممكن ولكنه يتطلب انتخابا دقيقا للمرضى بالإضافة إلى تحديد دقيق لمجموعات الخطر. (9)

4-4 العلاج المساعد ما بعد الجراحة Adjuvant therapy:

❖ **العلاج الكيماوي Adjuvant chemopherapy:**

- أوصت **ASCRS** بالعلاج بالكيماوي ما بعد التداخل في المرضى ممن كشفت الدراسة نسيجية لديهم مرحلة ورمية **II** أو **III** في حال عدم استخدامه ما قبل التداخل، ويجب البدء به بعد 8 أسابيع من الاستئصال. (9)

يعد نظام **FOLFOX** وهو إضافة الأوكساليبلاتين إلى 5-فلوروبيروساسيل العلاج المفضل لمرضى أظهرت الدراسة النسيجية لعينة الورم المستأصل مرحلة **II** أو **III** دون تلقيهم لعلاج مساعد قبل التداخل. (9)

ظهرت أهمية هذا النظام **FOLFOX** بناء على دراسة كل من **MOSAIC** (89) و**NSABP c-07** (90) سابقتا الذكر بعد تحسنه لمعدلات البقيا الكلية **OS** وكذلك البقيا الخالية من الورم **DFS.**

- أوصت **ASCRS** بنظام **FOLFOX** أو 5–فلوروبوراسيل لوحده لمرضى المرحلة **II** بعوامل خطر منخفضة للنكس والتي تتضمن مرحلة نسيجية **T3N0**، وكذلك المرحلة **II** عالية الخطر (مرحلة نسيجية **T3N0** لوم منخفض التمايز، أو ارتشاح وعائي أو لمفاوي أو عصبي، أو حواف قطع غير كافية، أو استئصال أقل من 12 عقدة لمفاوية، انسداد معوي أو انثقاب، أو الدرجة النسيجية **T4N0**)، وأيضاً أورام الدرجة **III**. (9)
- مدة استمرار العلاج الكيماوي بعد التداخل ماتزال مختلف عليها، لكن بشكل عام يعتبر العلاج لمدة 4أشهر (8 دورات علاجية) بـ **FOLFOX** مقبولا. ووفقا لخطورة نكس الورم من المقبول الاستمرار بالعلاج ما بعد الجراحة لمدة 3 أشهر للمرضى بدرجة **III** منخفضي الخطورة، في حين ينصح بالاستمرار به لمدة 6 أشهر في حال كانت الخطورة عالية. (9)

❖ **<u>العلاج الشعاعي بعد الجراحة Adjuvant radiotherapy:</u>**

- بناء على توصيات **ASCRS** يجب أن يؤخذ البدء بالعلاج الشعاعي بعد الجراحة بعين الاعتبار وبانتخاب دقيق للمرضى بخطر نكس عال وبينت الدراسة النسيجية للورم المستأصل مرحلة ورمية **II** أو **III** ولم يتلقوا علاجا **NCRT** قبل التداخل. (9)

ففي المرضى الذين شخصوا بدرجة أقل من مرحلتهم الورمية السريرية الحقيقية **understaged** ولم يتلقوا علاجاً مساعداً ما قبل التداخل لأي سبب كان، يجب أن نأخذ بعين الاعتبار لديهم علاجا مساعداً شعاعيا ما

بعد التداخل وبشكل انتقائي، وحسب التوصية السابقة أيضاً هنا يعتبر العلاج الشعاعي مضافا للعلاج الكيماوي. (9)

يفضل لدى مجموعة المرضى هؤلاء البدء بنظام **LCCRT** حسب التوصيات الأمريكيا، مع التأكيد على ضرورة انتخاب المرضى ممن لديهم مرحلة نسيجية درجة **II** عالي الخطورة للنكس أو درجة **III**، ونعني بهم: ممن لديهم حواف استئصال محيطية **circumferential resection margins(CRM)** غير كافية "أقل من 1ملم"، أو غزو نسيجي من الدرجة **T4**، أو انثقاب الورم أثناء الجراحة، أو انتقالات لمفاوية مؤكدة نسيجيا من الدرجة **N1c\N2**. (9)

يجب أن ننبه إلى أنه على الرغم من استخدام **LCCRT** إلا أنه قد لا يتغلب بشكل كامل على خطر النكس العالي بعدم كفاية حواف الاستئصال، فدق بينت دراسة **MRC CR07/NCIC-CTG C016** (106) استمرار ارتفاع معدلات النكس الموضع ممن تعرضوا للعلاج المساعد بعد الجراحة عند مقارنتها مجموعة العلاج المساعد قبل التداخل، واستخدام نظام **LCCRT** لكلى المجموعتين (10.6% مقابل 4.4%، **P= 0.01**). وأثبتت أيضاً انخفاض معدلات البقيا الخالية من الورم **DFS** (71.5% مقابل 77.5%، **P= 0.04**).

بالمقابل في حال الوصول بالجراحة وحدها إلى الاستئصال التام وفق **TME** "**R0**"، قد لا يكون هناك أي فائدة من الناحية الورمية **oncologic outcomes** لاستخدام العلاج المساعد ما بعد التداخل، كما أن العلاج المساعد بعد التداخل يحمل خطر السمية وأذية الأمعاء في منطقة التشعيع، بالإضافة إلى نقص كفاءته بسبب نقص تحسس منطقة الجراحة ونقص ترويته ولا نغفل تأثيراته على اختلاطات الجروح.(107)

4-5 توقيت التداخل Timing of surgery:

بناء على توصيات مجتمع الأورام الأوروبي(ESMO) (80):

- يعد التداخل ما بين اليومين (7-9) بعد التعرض لتشعيع قصير الأمد **(5x5Gy)** وقتا مثاليا لإجراء الجراحة، حيث تترك 2-3 أيام مسافة زمنية بين آخر يوم تشعيع قصير الأمد.
- يجب أن تحدد مسافة زمنية ما بين العلاج المساعد الكيماوي الشعاعي **CRT** والجراحة بما لا يقل عن 4-8 أسبوع.
- لدى المرضى المدنفين والمتقدمين بالعمر (>80 سنة) الذين يجب أن يتلقوا تشعيعا قصير الأمد، تؤجل الجراحة حتى 8 أسابيع.
- يعد تأخير التداخل الجراحي لمدة 6-8 أسابيع لدى المرضى الملائمين موضع جدل وقيد الدراسة حاليا **(ongoing trial)**.

الزمن ما بين الجراحة والبدء بالعلاج الكيماوي بعدها:

ما تزال هذه النقطة مثار جدل حتى الآن، فوفقا للدليل الطبي المتوفر حتى الآن يجب أن يتم البدء بالعلاج الكيماوي في أقرب فرصة ممكنة ما بعد الجراحة، ويجب ألا يتأخر عن 8 أسابيع **(II,B)**.

بينت العديد من الدراسات أن تأخير العلاج الكيماوي بعد الجراحة لمدة أكبر من 8 أسابيع تترافق مع زيادة في خطر الوفاة. 86-87-88، وذلك على الرغم من بعض الدراسات التي تناقضها والتي تبين استمرار الفائدة من العلاج الكيماوي حتى بتأخير البدء بها لفترات طويلة تصل ل5 أشهر أو أكثر. لكن بشكل عام تنخفض الفائدة من العلاج المستخدم بعد أكثر من 6 أشهر من الجراحة. (80)

الفصل الخامس: الإجراءات الجراحية

Surgical procedures

أولا: البتر البطني العجاني Abdominoperineal resection(APR):

أول ما وصف هذا الإجراء من قبل **Sir William Ernest Miles** عام 1908م(108)، في أواخر الثلاثينات كانت تجرى على شكل إجرائين منفصلين يتضمن الأول بضع بطن لاستئصال الكولون السيني مع شرج مضاد للطبيعية، ويليه إجراء آخر غير متزامن ببضع حوضي لاستئصال الجزء الانتهائي المتبقي من السين والمستقيم.(109)

ظهر مفهوم استئصال مساريقا المستقيم التام **total mesorectal excision(TME)** في أواخر الثمانينات في تطور مهم لجراحة الكولون والمستقيم. اعتمد هذا المفهوم على كون العقد اللمفاوية تتوزع توزعا عشوائيا ضمن مساريقا المستقيم وأنها غير مجسوسة ولا واضحة عيانيا. وأن الأورام المستقيمية القاصية تميل للانتشار بشدة في النسيج جوار المستقيم.

أحدث اتباع هذا النمط من الاستئصال تحسناً في النكس الموضع من 12% إلى 6%، كما سبب تحسناً في البقيا لـ5سنوات من 53% إلى 87% في أورام الثلثين العلويين من المستقيم.(110)

- *الاستطباب ومضادات الاستطباب:*

عادة ما تستخدم لاستئصال الأورام المستقيمية التي بعد عن الشرج مسافة لا تتجاوز 5سم، أو عدم القدرة على تحقيق حواف استئصال سلبية (5سم دنيا و2سم قاصيا)، أو في حال غزو الورم للعناصر المجاورة (المعصرة الخارجية). ومن المتوقع أن يحتاج 30–40% من المرضى بورم مستقيم قاص للبتر البطني العجاني(109)

تتضمن الاستطبابات الأخرى اللاورمية: موات فورنية **Fournier gangrene** وداء الأمعاء الالتهابي وكذلك السلس الشرجي دون القدرة على الحفاظ على المعصرة الشرجية.

أما فيما يخص مضادات الاستطباب فتضمن عدم تحمل المريض للتخدير العام والذي يعد مضاد الاستطباب المطلق الوحيد تقريبا. بالإضافة إلى مضادات استطباب نسبية مثل التثبط المناعي والدنف والبدانة المرضية والداء السكري حيث يعاني مثل هؤلاء المرضى من معدلات عالية من المراضة وإنذارا سيئا بعد التداخل.

- الإجراء:

الجزء الأول: المرحلة البطنية:

بضع البطن بشق ناصف أسفل السرة، ثم تستقصى العناصر البطنية بحثا عن علامات النقائل البعيدة وكذلك تحديد موضع الورم، البدء بتسليخ المستقيم وتحريره إما أنسيا أو وحشيا أو باتجاه من الوحشي للأنسي وهذا ما يسمح بربط باكر للسويقة الوعائية. يطبق شد طفيف على الكولون السيني وتبضع المساريقا خلف الشريان المستقيمي العلوي فوق طنف العجز. ويتم التقدم مستوى ضمن البؤرة لاموعاة إلى الخلف من الشريان المستقيمي العلوي بتسليخ كليل.(110)

بانتهاء التسليخ يتم الحصول على نافذه في النسيج لاموعى وتحدد العناصر خلف الصفاق الهامة (الرحم والأوعية القندية) ويتم الحفاظ عليها.

يتم عزل الشريان المستقيمي العلوي حتى منشأه من الشريان المساريقي السفلي وهنا إما أن يطبق الربط العلوي (مساريقي علوي) أو الربط السفلي (ربط الشريان المستقيمي العلوي بالخاصة). بعد السيطرة الوعائية

يسحب الكولون الأيسر أنسيا ويحرر عن التصاقاته بالتسليخ عبر خط تولدت **Toldt** يتم السيطرة على الأوعية الهامشية وربطها وتبضع مساريقا الكولون.

يجرى استئصال المساريقا التام **TME** عبر الدخول في البؤرة غير الموعاة في مستوى طنف العجز مع الانتباه للضفيرة العصبية الخثلية والشريان العجزي الناصف.(110)

نستمر بالتسليخ من الخلف والوحشي والأمام، مع الاستخدام الحذر للمخثر الكهربائي خلفيا تجنبا لأذية الضفيرة نظيرة الودية. ينتهي تحريك المستقيم أماميا مباشرة إلى الأسفل من الأوعية الناقلة للنطاف (الذكور) وأسفل عنق الرحم (النساء) ومن الخلف بمستوى العصعص للجنسين، ولا تسلخ المساريقا عن العضلة رافعة الشرج في هذه المرحلة.

يقطع الكولون باستخدام خرازة مستقيم على الأقل 5سم بعيدا عن الورم المستقيمي، مع الحفاظ على درجة من الحركة لتجنب الشد على موقع الشرج المضاد للطبيعة. يجرى ثقب في الجلد موقع الشرج المضاد للطبيعة ويسلخ سفليا وصولا إلى الصفاق، ويستخرج الكولون عبر هذا الثقب ويفمم على الجلد مع تثبيته بخياطة إلى الجلد، وعادة ما يتم إغلاق البضع البطني قبل تثبيت التفميم.(110)

<u>الجزء الثاني: المرحلة العجانية:</u>

وتجرى بوضعية الاضطجاع الظهري **prone jack-knife** مع تباعد الاليتين لكشف الناحية العجانية، تتم خياطة الشرج بطريقة السرة **purse-string suture** لمنع تسرب الفضلات، يجرى شق مغزلي حول الشرج يصل حتى الحافة السفلية للعصعص مع كشف شحم الحفرة العجزية المستقيمية، ويستمر التسليخ خارج المصرة الشرجية الخارجية، وهنا نستخدم مبعداً ذاتيا للحصول على كشف أفضل للساحة.(110)

نستمر بالتسليخ خلفيا ببضع الرفاء العصعصي الشرجي وصولا إلى العصعص. في بعض الأحيان يتم استئصال العصعص لإيضاح الساحة بشكل أفضل أو الوصول لحواف قطع أفضل.(110)

يتم تحديد العضلة رافعة الشرج وحشيا وتسلخ وصولا إلى مرتكزها على حواف الحوض بهدف الوصول إلى جوف البطن. وهنا يتم تحديد الأوعية الباسورية والحيائية وربطها.(110)

تفصل مساريقا المستقيم عن اللفافة أمام العجز وصولا إلى الحيز لاموعى، ويجرى التسليخ الأمامي بعد إزاحة المستقيم للخلف وبإجراء بضع معترض لكشف العضلة العجانية المستعرضة.(110)

تبضع العضلات العانية العصعصية والعانية الشرجية المهبلية واللفافة أسفلها لكشف جدران الحوض.

ثم يسحب كل من الكولون السيني والمستقيم عبر الشق العجاني وترسل إلى الدراسة النسيجية، تتم خياطة أرضية الحوض على طبقتين بقطب متفرقة بعد وضع منزح لمنع التجمعات السائلة في الحوض. ويغلق الجلد بخيوط ممتصة.(110)

قد تحتاج بعض الشقوق لإغلاق بواسطة رقعة صنعية **(mesh)** أو شريحة عضلية جلدية سواء باستخدام العضلة الإليوية العظمى أو الناحلة أو المستقيمة البطنية.

- الاختلاطات:

تتضمن الاختلاطات البطنية الخراجات بنسبة تصل إلى 32%، والعلوص المعوي 2%، انسداد الأمعاء الدقيقة، واختلاطات الشرج المضاد للطبيعة مثل إقفارها والفتوق عبر الفوهة البطنية.

والاختلاطات العجانية تتضمن تأخر اندمال الجروح 86%، الاندحاق22%، الانتان27% والتجمعات الحوضية7%.(110)

بالإضافة إلى اختلاطات أخرى مثل الخثار الوريدي والنزف 1−3% والاضطرابات البولية والتناسلية والتي قد تصل إلى 60% من الحالات واختلاطات التخدير العام.(110)

ثانيا: استئصال المستقيم الأمامي المنخفض(ULA)Low Anterior resection :

كانت على مدى العقود السابقة إجراءً مفضلا فقط لاستئصال أورام المستقيم العالية التوضع، وحاليا تستخدم أيضاً في تدبير الأورام المستقيمية منخفضة التوضع، خاصة بعد استخدام العلاج المساعد ماقبل التداخل ما قد يضيف بعض التعقيد على الإجراء خاصة فيما يتعلق بحماية العناصر الحوضية المجاورة.

يفضل أن يتم تحضير المستقيم بمضادات الجراثيم الميكانيكية والجهازية (صادات) ضد الجراثيم سلبيات وإيجابيات الغرام وكذلك اللاهوائيات، كما ينصح بغسل المستقيم قبل أو أثناء التداخل بعد إفراغه من الفضلات وكذلك الأمر التخلص من الخلايا الورمية، على الرغم من أنها لم تثبت فعالية في خفض معدلات النكس الموضع في سرطان المستقيم.(110)

هذا الإجراء يحتاج إلى التخدير العام لتحقيق الحصار التام العصبي والعضلي، في حال عدم تحمل المريض للتخدير العام من الممكن أن تجرى بتخدير عبر الجافية (خاصة في الآفات الصدرية السادة المزمنة **COPD**).(111)

وضعية المريض هي نفسها المستخدمة في الإجراء السابق **APR(Lioyd Davis)**، ويجرى شق شق بطني ناصف واستقصاء البطن لنفي النقائل البعيدة (كبد). ثم يوضع المريض في وضعية تراندلنبرغ **Trendelenburg** والجهة اليمنى تتجه للأسفل. (111)

يتم سحب الأمعاء الدقيقة من توضعها الحوضي وللأيمن، ويستخدم تسليخ من الوحشي للأنسي بهدف تحرير الكولون السيني، ويجرى عبر اتباع خط تولدت **Toldt**. يتم تحديد الأوعية القندية اليسرى والحالب

الأيسر لتجنب أذيتها. يجرى بضع الصفاق المغطي للشريان الحرقفي الأصلي الأيسر ويمدد البضع الصفاقي باتجاه الحوض وصولا إلى الحيز اللاموعى، ويجب أن يتوقف التسليخ القاصي في هذه المرحلة. (111)

تبضع اتصالات الكولون الأيسر الوحشية الدانية وصولا إلى الزاوية الطحالية وتحرر أيضاً هذه الزاوية. وتتبع بكشف الشريان المساريقي السفلي مع إجراء سيطرة وقطع الشريان تحت منشأ الشريان الكولوني الأيسر.

يمكن أن يجرى التسليخ أيضاً من الأنسي للوحشي بدءاً ببضع الصفاق عند قاعدة مساريقا الكولون السيني مباشرة إلى الأعلى من الطنف العجزي، ويمدد البضع للأيمن باتجاه الحيز الحوضي الخلفي الوحشي، مع ربط الشريان المساريقي السفلي عند منشأه، ثم يستمر بتسليخ الارتباطات الوحشية للكولون الأيسر باتجاه علوي وصولا إلى الزاوية الكولونية اليسرى(الطحالية). (111)

يجرى تسليخ المستقيم الحوضي أماميا باتجاه الصفاق المغطي لرتج دوغلاس لدى الإناث ولفافة دينونفلير **Denonvilliers fascia** لدى الذكور، يتابع التسليخ مع الانتباه للمجاورات (الأوعية الناقلة للنطاف لدى الذكور والمهبل لدى النساء). يجرى التسليخ خلفا مابين لفافة فالدير **Waldeyer** ولفافة المستقيم مع تطبيق مبادئ استئصال المساريقا التام **TME**. (111)

في حال كون الورم شديد الإنخفاض يجب أن يستمر التسليخ خلفا وصولا إلى العضلة رافعة الشرج.

دوما يجب الحذر من أذية الأعصاب الحوضية وعلى وجه خاص العصب الخثلي العلوي حيث تمر إلى الأمام من الطنف العجزي، والأعصاب التي تمر على جدار الحوض وحشيا لتصل إلى العصب الخثلي السفلي وتشكل الضفيرة الخثلية المسؤولة عن تعصيب البروستات والأعضاء التناسلية والمثانة، فأذية هذه الأعصاب يسبب اضطرابا جنسيا وبوليا. (111)

بعد إجراء استئصال مساريقا المستقيم التام **TME** وتحرير المستقيم ومساريقاه تحت مستوى الورم بحواف استئصال بعيدة 2سم أو أكبر حسب الإمكانية أو حواف أكبر من 0.5سم بعد العلاج المساعد قبل التداخل تعتبر مقبولة من الناحية الورمية أيضاً، هنا يجرى استئصال المستقيم وتجرى مفاغرة كولونية–شرجية أو كولونية–مستقيمية بناء على الجزء المتبقي من المستقيم. يجرى فغر للفائفي إلى الجلد **(ileostomy)** مؤقتة بناء على موقع المفاغرة والتشعيع قبل أو بعد التداخل. (111)

- الاختلاطات:

وتتضمن النزف والتجمع الدموي والذ لا يعد شائعا، وغالبا ما ينجم عن عدم تمام الإرقاء أو مشاكل أثناء ربط كل من الوريد والشريان المساريقي السفلي أو المساريقا السينية المستقيمية **rectosigmoid mesentry.** بالإضافة إلى النزف من الضفيرة أمام طنف العجز والتي يتم تدبيرها عادة بالدك الموضعي الجيد.

يحدث انثقاب المستقيم عادة عن التنظير الهضمي السفلي الصلب وعادة ما يظهر خلال الجراحة ويتم إصلاحه إلا أنه توجد بعض الحالات المتأخرة الكشف. وتتضمن الاختلاطات الأخرى أذية الأعضاء المجاورة مثل أذية المهبل والموثة والأمعاء الدقيقة والغليظة أيضاً واذيات الحالب والأوعية الحرقفية. (111)

تتضمن الاختلاطات ما بعد الجراحة اختلاطات المفاغرة مثل التسريب والانتان الحوضي، ويتم تدبير التسريب ضعيف النتاج عبر المراقبة فقط شرط عدم وجود مظاهر انتانية وتأخير البدء بالحمية والصادات. في حين يتطلب التسريب الكبير أو الإصابة الانتانية الحوضية (خراجات) اعادة التداخل مع تفريغ الخراج والغسل الجيد والنزح.

الاضطرابات البولية العابرة "عادة" تالية للعمل الجراحي بما فيها عدم الاستمساك البولي أو الاحتباس البولي، والتي تنجم عن رض أو أذية الأعصاب الحوضية بالإضافة إلى المنزح البولي المستخدم، وتحدث بنسبة 0–

27%. وصفت الإضرابات الجنسية في البحوث الطبية بنسبة تصل إلى 11–55% ما بعد استئصال مساريقا المستقيم التام **TME**. (111)

وتعد متلازمة الاستئصال الأمامي المنخفض **LAR syndrome(LARS)** أشيع الاختلاطات، حيث تصل نسبة معاناة المريض من أعراضها إلى ما نسبته 90% والتي تؤثر سلبا على وظائفهم الحياتية ونوعية الحياة، وتسوء في حال استخدام التشعيع ما قبل التداخل، وغالبا ما تتحسن الأعراض بعد 6–12 شهر.

الأسباب وراء **LARS** متعددة العوامل وتتضمن اضطراب حركية الكولون ونقص الحساسية لمحتويات المستقيم وغياب المنعكس المستقيمي الشرجي ونقص مقوية المستقيم وأذية الأعصاب الحوضية أو المعصرة الشرجية الباطنة.

يتضمن التشخيص مقاربة دقيقة للأعراض وتطبيق نظام نقاط لاحتساب الأعراض مثل ويكسنر **Wexner score** أو **Low Anterior Resection Syndrome score**. (111)

والمعالجة أيضاً يجب ان تعمل على أكثر من مستوى وحيد وتبدأ بتوصيات الحمية الغنية بالألياف ومنظمات للحركية **antimotility agents**، وتقوية عضلات أرضية الحوض عبر تمارين رياضية حيث تبين أنها تترافق مع نقص في معدلات السلس ونقص شدته وتحسينها لنوعية الحياة.

<u>ثالثا: استئصال مساريقا المستقيم عبر الشرج (Transanal Total Mesorectal Excision(ta TME:</u>

ينصح بعدم إجرائها إلا ضمن مراكز عالية التخصص مع خبرة عالية بـ **TME** ولدى مرضى منتخبين، ففي الإجراء الهجين **hybrid** نحتاج إلى فريقين جراحيين الأول يعمل عبر الشرج والآخر عبر البطن يعملان بشكل متزامن، أو تجرى بفريق طبي وحيد حيث تجرى الجراحة على التوالي، حيث يتم

في المرحلة البطنية ربط الأوعية المساريقية وتحرير الزاوية الطحالية للكولون وإنهاء المراحل العلوية من **TME** والتي لا يمكن الوصول إليها عبر الشرج.(110)

مراحل الجراحة:

يتشابه التحضير للجراحة مع **ULA** حيث يعد تحضير الكولونات الميكانيكي التام أساسيا، إذ نحن بحاجة للمرور عبر الشرج تنظيريا لإتمام **TME**، وعادة ما يتضمن التحضير استخدام الحقن الشرجية المفرغة خلال اليوم السابق للجراحة، بهدف تأمين خلو تام للكولونات والمستقيم. (110)

في قاعة الجراحة تستخدم وضعية الإضجاع الظهري (الانسداح)، ثم الغسل الجيد للمستقيم بالبيتيدين **Betadine** (البوفيدون اليودي) الممد حتى تمام اخلاءه من الفضلات. كما هو الحال في **APR** يتم تحضير كل من البطن والعجان معا للسماح بالإجراء الجراحي بشكل متزامن (فريقان) أو متتال.

تستخدم إبرة **Veress** لبزل الصفاق ونفخ الغاز وتدخل في مستوى تحت السرة أو في الربع العلوي الأيسر، يستخدم تروكار **Optiview** في الربع العلوي الأيسر، كما يمكن استخدام تقنية **Hasson** ببضع بطن في مستوى السرة لإمرار تروكار 12ملم، ثم يتبع ذلك استخدام منظار بطني ذو زاوية 30 ° وذو تباين عال **high definition(HD)** عبر التروكار السابق، وتدخل 4 تروكارات (5ملم أو 10 ملم) أو أكثر تحت الرؤية المباشرة. (110)

دوما يجب الانتباه لتجنب أذية الأوعية الشرسوفية السفلية، وتتضمن مواقع التروكارات النموذجية كلا من موقع إجراء التفميم اللفائفي الجلدي (**Iliostomy**) والناحية فوق العانة والمراقين الأيمن والأيسر بالإضافة إلى الربع السفلي الأيمن. في حال استخدام تقنية الفتحة الوحيدة **single port** عندئذ يستخدم شق بطني 4سم عمودي ناصف بمستوى للسرة. (110)

يستقصى البطن والصفاق بحثا عن النقائل والأورام المرافقة بعد إدخال التروكارات، ثم يتم تحويل الوضعية إلى تراندلنبرغ شديدة الإنحدار مع اعتماد الجهة اليمنى للمريض نحو الأسفل، وتدفع الأمعاء الدقيقة للأعلى والأيمن. يرفع الكولون السيني للأعلى بهدف تطبيق شد على المساريقا وإيضاح السويقة الوعائية المساريقية. (110)

تستخدم طريقة التسليخ من الأنسي للوحشي مع تحديد الطنف العجزي والأوعية الحرقفية اليمنى والحالب الأيمن ومنشأ الشريان المساريقي السفلي. وأيضاً في بعض الحالات قد يستخدم التسليخ من الوحشي للأنسي بشكل مفضل كما في إعادة الجراحة أو البدانة المركزية الشديدة وصعوبة تحديد الحيز لا موعى. (110)

يبضع الصفاق المغطي لقاعدة مساريقا الكولون السيني بدءا من الأيمن من الالسويقة المساريقية باستخدام مخثر وحيد القطب **monopolar**، ثم يبدأ تسليخ المنطقة ما بين مساريقا السين والحيز خلف الصفاق بالمشاركة بين التسليخ الحاد والكليل. يحدد الحالب الأيسر عند عبوره فوق الشريان الحرقفي الأصلي الأيسر إلى جوار الأوعية القندية، ثم يسلخ الشريان المساريقي السفلي ويربطان على بعد 1سم من البهر والوريد الأجوف على التوالي باستخدام أداة إغلاق أوعية **vessel-sealing device** ثم تقطع. يمكن الحفاظ على الشريان الكولوني الأيسر للحفاظ على إرواء أفضل للأجزاء الدانية من الكولون في الأورام شديدة الانخفاض. (110)

بعد تسليخ الوريد المساريقي السفلي وربطه يتم بضعه على مستوى الحافة السفلية للبنكرياس بهدف تأمين مجال كاف لتحرير الكولون للأسف باتجاه الحوض. بعد تحرير الكولون الأيسر ومساريقا الكولون السيني عما خلف الصفاق يجرى تحرير الارتباطات الوحشية كل من الكولون الأيسر والكولون السيني والسين المستقيمي.

في معظم حالات الأورام المنخفضة أو شديدة الانخفاض يجب تحرير الزاوية الكولونية اليسرى، والذي من الممكن أن تتطلب استخدام تروكارات أخرى، ويجرى ذلك عبر رفع الثرب وتسليخه عن الكولون المعترض، وهذا الإجراء يسمح بالوصول إلى الكيس الصغير وإيضاح المعدة والبنكرياس وخلف الصفاق، كما تؤمن مدخلا مباشرا. (110)

بعد تحقيق التحرير التام للكولون السيني والنازل والزاوية الكولونية الطحالية يتم التحول باتجاه التسليخ الحوضي، حيث يقوم المساعد بشد المستقيم للأعلى يتم تحديد الطبقة ما بين طنف العجز ومساريقا المستقيم ويطبق هنا تسليخ حاد **sharp dissection** ضمن الحيز اللاموعى ما بين لفافة المستقيم بالخاصة ولفافة فالدير **Waldeyer**. ثم يحدد الشريان العجزي الناصف ويقطع ويستمر بالتسليخ للأسفل خلف المستقيم.

يجب أخذ الحذر من أذية الأوعية الخثلية في الجانبين وكذلك الحالب والضفيرة الحوضية. (110)

ويستمر التسليخ الحوضي حتى الوصول إلى أعلى الانعكاس الصفاقي أماميا وإلى الأسفل من الطنف العجزي خلفيا. وفي هذه المرحلة يتم انتقال الفريق إلى المرحلة عبر الشرج إذا كان فريقا واحدا فقط. أحيانا يتم البدء بالمرحلة عبر الشرج أولا في هذه الحالة ثم الانتقال إلى المرحلة البطنية.

تبدأ المرحلة عبر الشرج بتحديد دقيق لموقع الورم إما بالجس الإصبعي أو بالتنظير عبر الشرج، إذا ما توضع الورم إلى الأعلى من الحلقة المستقيمية الشرجية يغلق المستقيم بقطبة **purse-string** 2\0 على بعد 0.5−1سم منحافة الورم لمنع تسريب الفضلات أو الخلايا الورمية إلى الساحة، من شروط هذه القطبة أن تكون محكمة لمنع توسع الكولون الداني. (110)

تستخدم المنصة عبر الشرج **transanal platform** بعد إغلاق المستقيم وينفخ غاز **CO2** وصولا إلى ضغط 10−12ملمز، ثم يسلخ المستقيم محيطيا بواسطة مبضع مخثر وحيد القطب ثم تحرير تام لمساريقا

المستقيم محيطيا، فمن الخلف عبر الحيز اللاموعى والذي يعد أسهل جزء من الإجراء حيث تم تحديد اللفافة أمام العجز واللفافة المستقيمية في الجزء البطني من التداخل.

خلال التسليخ الجانبي يجب الحذر من أذية الوعية والأعصاب الحوضية وأيضاً التسليخ أماميا حيث تتوضع في مستوى الساعة 2 و10. غالبا ما تواجه الجراح صعوبة في تحديد الحدود الخلفية لكل من البروستات والمهبل وهنا تلعب الحزمة الوعائية العصبية كنقطة علام مهمة.

يستمر التسليخ أماميا حتى الوصول إلى الانعكاس الصفاقي الأمامي وخلفيا إلى الطنف العجزي، وهنا من الأفضل أن يشترك فريقا في دمج كلا التسليخين البطني وعبر الشرج، ينصح بتجنب الدخول إلى الحيز خلف الصفاق من جهة الشرج إلا بعد تحقيق التسليخ المحيطي التام تجنبا لخسارة الغاز.

تخرج القطعة المستأصلة المستقيمية إما عبر الشرج أو عبر البطن في حال كان حجمها كبيرا أو عند الشك بتطبيق شد كبير على المساريقا خلال الاستئصال، ثم يوضع القرار باستخدام خرازة (**stapler**) أو مفاغرة يدوية. (110)

في الأورام البعيدة جدا والتي تتجاوز الخط المسنن وفي حال الحاجة لإجراء استئصال عبر المعصرة تام أو جزئيا، يجرى التسليخ بالجراحة المفتوحة وصولا إلى العضلة العانية المستقيمية خلفيا والحيز الحيز المستقيمي المهبلي والمستقيمي البروستاتي أماميا ثم يتبع بإغلاق المستقيم بقطبة **purse-string** ونستمر بالخطوات السابقة كما أسلفنا، وهنا تأتي ضرورة استمرار التسليخ خلفيا حتى الرف الشرجي –العصعصي للوصول إلى الحيز أمام العصعص. (110)

يجرى تفميم لفائفي إلى الجلد ووضع منزح ضمن الحوض بناء على رغبة الجراح.

رابعاً: النتائج الورمية والوظيفية oncologic and functional outcomes:

تتضمن النتائج المرجوة من الاستئصال التام للأورام الوصول إلى التخلص التام من الورم البدئي وكذلك البقايا والتوضعات الورمية **deposits** في المساريقا، فاستئصال المساريقا التام يهدف إلى الوصول إلى المرحلة **R0** مع تحقيق حواف استئصال سليمة من الورم وكذلك حواف دانية وقاصية سليمة. إذ يعد الوصول إلى حواف استئصال محيطية **circumferential resection margin(CRM)** سليمة متنبأ مستقلا بخطر نكس الورم بعد الاستئصال الورمي. (110)

وقد بينت عدة دراسات مراجعة منهجية عدم وجود فرق هام ما بين الاستئصال **TME** بالتنظير أو الجراحة المفتوحة خلال المتابعة القريبة والبعيدة، ولكن أظهر البعض الآخر نتائج أفضل للجراحة التنظيرة بالمقارنة مع المفتوحة خاصة في الأورام من المرحلة **III**. لم يتم حتى الان تحديد الأسباب الدقيقة لزيادة معدلات البقيا باستخدام التنظير، وقد اقترح أثر الاستجابة المناعية الالتهابية الذاتية كسبب مهم، إذ تنخفض المشعرات الالتهابية الجهازية مثل عامل النخر الورمي **TNF-α** والانترلوكينات **IL1-6**. فمن المعروف أن ارتفاع الواسمات الالتهابية يعزز حدوث الانتان وتمايز الخلايا التنشؤية على حد سواء. (110)

من الناحية الوظيفية والتي نعني بها كلا من وظائف البنى التي تم التداخل عليها (مستقيم، قناة شرجية..) بالإضافة إلى قدرة المريض على أداء وظائفه اليومية وانخراطه في المجتمع، وهذا ما يمكن التعبير عنه أيضاً بنوعية الحياة **quality of life(QOL)**. (110)

اعتمدت الدراسات في الأدب الطبي حتى فترة قصيرة على البقيا والوفاة في تحديد النتائج عند تدبير مرضى السرطان بمستوى الوصل المستقيمي–الشرجي، ولكن النتائج الوظيفية ما بعد الجراحة وكذلك تأثير

الإجراء المتبع في تعديل نمط الحياة ونوعيتها أيضاً يعد على درجة كبيرة من الأهمية تم تغافله لفترات طويلة من الزمن. (110)

بينت بعض الدراسات حديثاُ أن وجود التفميم **stoma** يعد بحد ذاته عاملا معيقا لحياة المرضى والذي يحتاجه فيما نسبته 19–30% من المرضى ما بعد التداخل حتى لو ترافق مع الشفاء.

على العكس بينت دراسات أخرى أن تحقيق الشفاء من السرطانة سريريا مدعما بالتشريح المرضي ما بعد الجراحة أدى لتكافؤ نوعية الحياة ما بين مرضى البتر البطني العجاني والاستئصال المحافظ على المعصرات. وفي هذا السياق يجب ألّا نغفل تأثيرات أخرى تلعب دورا في تقييم نمط الحياة مثل العمر والحالة الإجتماعية والحالة النفسية للمريض وحالته الصحية العامة (الأمراض والمراضة المرافق للداء) واختلاطات الجراحة.

أدى استخدام العلاج المساعد **NCRT** إلى تحسن السيطرة على الورم موضعيا وتقليل معدلات النكس الموضعي بنسبة 50% تقريبا، كما أنها تزيد من قابلية الحفاظ على المعصرات، رغم أن الدراسات متباينة حول قدرة **NCRT** على زيادة معدلات البقيا إلا أنه من المؤكد حاليا أنها تحسن من نوعية حياة المرضى.

بالمقابل يحمل **NCRT** سلبيات على نوعية حياة المريض حيث يزيد من معدلات الاضطرابات الجنسية والمشاكل النفسية والعاطفية والتعب مقارنة مع تطبيق الجراحة فقط. بالإضافة إلى أن 10% من المرضى على الأقل لن يستفيدوا من العلاج المساعد.

الفصل السادس

المراقبة والنكس **Surveillance and recurrence**

6-1 تمهيد:

وفقا للإحصائيات في الولايات المتحدة الأمريكية وبحسب **(ASCRS)** يتطور لدى 5-40% من المرضى نكساً خلال 5سنوات، وبتحديد استراتيجيات واضحة للمراقبة ستقل من التكلفة والشدة النفسية والفحوصات غير الضرورية، كما ستزداد معدلات البقيا وتحسن نوعية حياة المريض. (112,113)

تتضمن التوصيات بشكل عام مراقبة دورية بإجراء الفحص السريري والتحاليل المخبرية والإجراءات الاستقصائية المختلفة مثل التنظير الهضمي السفلي، إلا أن هذه الإجراءات يجب أن تكون مضبوطة وفق درجة النكس ومعدلات خطره لدى كل مريض على حدة مع الأخذ بعين الاعتبار وسائل المعالجة المتبعة والعوامل الخاصة بالمريض.(114)

تذكر **ASCRS** في تعريفها للناجي من الورم **survivor** بأنه حاليا يعد من اللحظة الأولى للتشخيص مرورا بالتدبير وما بعده وحتى طيلة الحياة، وما يترتب على هذا التعريف من تدابير ورعاية للناجين والتي تتضمن عقابيل على المديين المتأخر وطويل الأمد، وتطبيق المعالجة المثلى لهذه العقابيل بما فيها النفسية والعضوية بهدف تحسين نوعية حياة المرضى. (9)

6-2- تقييم وتصنيف الخطر Risk Assessment and Stratification:

- يجب أن يتم ضبط مراقبة ورم المستقيم غير النقيلي بناء على عوامل خطر النكس بناء على مشعرات الإنذار السريرية والنسيجية. (115)

تتنامى حديثا الأدلة التي تربط ما بين الإنذار الورمي السيء والذي نعني به على وجه الخصوص خطر النكس وانخفاض البقيا الكلية **OS** والبقيا الخالية من الورم **DFS** منجهة، مع خصائص الورم المستقيمي على كل من المستويين النسيجي والجزيئي من جهة أخرى. وينصح بتكثيف المراقبة بشكل مبرر في حالات معينة: الورم الغدي خاتمي الخلايا **signet ring cell adenocarcinoma(SRCC)** وذلك بحسب الدراسات التي بينت زيادة معدلات النكس فيه بالإضافة إلى انخفاض معدلات البقيا مقارنة مع الأورام اللاخاتمية **non-ring cell** (113,116,117)، سلبية الغزو اللمفاوي مع إيجابية الغزو الأوعية اللمفية والغزو العصبي أيضاً أثبتت دراسات (118,119) أنها تترافق مع معدلات أبقيا كلية وخالية من الورم منخفضة، وكذلك تبرعم الورم **budding** خاصة في أورام من المرحلة **II** والتي أثبت في دراسة كل من (120,121)، وكذلك الأمر في الأورام سيئة التمايز وارتفاع مستويات **CEA** أيضاً هذا مثبت في عدة دراسات مثل(122,123) حيث ترافق ارتفاع مستوياته المصلية عن 3-5 نانو مول/ل سواء قبل الجراحة أو بعدها مع سوء الإنذار.

يضاف إلى ما سبق من عوامل خطر النكس وسوء الإنذار وجود حواف استئصال غير كافية (إيجابية) (124)ونقص الاستجابة للعلاج المساعد قبل التداخل وإيجابية العقد اللمفاوية المستأصلة. ففي مثل هذه الحالات يمكن أن يساعد تكثيف المراقبة اكتشاف النكس باكرا وبالتالي زيادة معدلات البقيا وتحسين الإنذار النهائي.(115)

- ينصح بتكثيف المراقبة لمرضى لم يتلقوا علاجا ورميا وفق التوصيات الدقيقة لأي سبب كان، حيث أن مثل هؤلاء يمتلكون معدلات أعلى من النكس.(115)

ونعني بذلك مجموعة المرضى بأورام مستقيم لم تتمكن الجراحة لديهم من الاستئصال الكافي للعقد اللمفاوية (أقل من 12) فكلما زاد عدد العقد اللمفاوية المستأصلة زادت إمكانية اكتشاف النقائل إليها وبالتالي توجيه المعالجة وفقا لمرحلة الورم النسيجية الدقيقة34-38، أما عدم الإستئصال لعقد كافية فلن يسمح بمثل هذه المقاربة. أيضاً تتضمن عدم متابعة المريض لعلاجه الشعاعي أو الكيماوي الموصى به لأسباب مختلفة تتعلق بالمريض وبمركز المعالجة.(115)

3-6 المراقبة Surveillance:

- يوصى بالمراقبة لكل من مرضى استئصال الورم المستقيمي أو الكولوني من المرحلة **II** و **III** ممن تلقوا استئصالا جراحيا بهدف الشفاء.(115)

ظهرت أهمية المراقبة في الأورام الكولونية والمستقيمية المستأصلا باكرا في الأدب الطبي، بهدف الكشف الباكر عن النكس القابل للمعالجة أبكر ما يمكن، فبدءا من 2002م بينت الدراسة المعشاة لـ **Secco** (125) وزملاءه زيادة معدلات البقيا في حال تطبيق المراقبة المكثفة الورمية **intensive Surveillance** مبنية على تحديد عوامل الخطر مقابل المراقبة العادية **minimal** (50% مقابل 30%، **P< 0.01**)، لكنها انتهت قبل وضع بروتوكول استخدام الطبقي المحوري كأساس في المراقبة. مع الوقت ظهرت مقاربات أخرى مثل دراسة **Rodriguez** وزملاءه (126) في دراسة متعددت المراكز والتي أثبتت أن المراقبة العادية **simple** (تحاليل دموية **CEA** وتعداد عام وصيغة، ووظائف كبد كل 3 أشهر خلال السنتين 1-2 وكل 6 أشهر خلال السنتين 3-5 مع إجراء تنظير هضمي سفلي في السنة 1 و3) أقل فعالية من المحسنة **enhanced** (يتبع فيها نفس

النظام السابق مع إجراء التنظير الهضمي السفلي بشكل أبكر، مع إضافة إجراء الطبقي المحوري **CT** أو ايكو للكبد كل 6 أشهر في السنتين 1–2 وسنويا خلال 3–5 سنوات، بالإضافة لإجراء صورة صدر بسيطة سنويا لمدة 5 سنوات) خاصة ضمن المرحلة **II** من ناحية زيادة معدلات البقيا، وبشكل أخص ضمن سرطان المستقيم .(115)

إن ظهور أعراض مشككة **suspicious** بالنكس يجب أيضاً أن توجه لإجراء استقصاءات أكثر حتى خارج البروتوكول. فقد أثبتت العديد من الدراسات المعشاة (127,128) أن 16–66% من مرضى السرطان الكولوني المستقيمي الناكس كانوا عرضيين في لحظة وضع التشخيص.

- يوصى أيضاً بالمراقبة لكل من المرحلة **IV** ممن أجري لهم استئصال بقصد الشفاء وأيضاً لمرضى أورام بمرحلة **I** لكن لمرضى منتخبين وليس بشكل روتيني. (115)

فيما يتعلق بالأورام النقيلية ما يزال الهدف ودور المراقبة مختلف عليه، وحتى معظم الدراسات التي تتناول الناجين **survivors** تلغي مجموعة المرضى من المرحلة **IV**، لكن في المرضى المعالجين بقصد الشفاء وبناء على التوصيات يجب أن توجه المراقبة بشكل انتقائي وخاصة في الانتقالات الوحيدة. تقلد المراقبة في **IV** المراقبة نفسها لمرضى المرحلة **III**. (129,130)

أما فيما يخص الأورام بالمرحلة **I** فمعظم المرضى ليسوا بحاجة إلى المراقبة عدى عن تنظير الكولون للبحث عن الورم الناكس والأورام الثانوية. على الرغم من أن هناك نسب النكس لأورام المرحلة **I** لكن يوجد نقص في الأدلة الطبية التي تتناول المراقبة فيها. يجب أن تعتمد المراقبة إذا على معدلات خطر النكس والتي تتضمن موجودات نسيجية لتشريح الورم المستأصل تظهر أدلة خطر النكس، المعالجون

باستئصال مستقيم عبر الشرج **transanal excision** والتي أثبتت في دراسة (131)، الاستئصال بالتنظير الهضمي السفلي دون قطع كولون جزئي **segmental colectomy**، بالإضافة إلى المعالجة دون الاعتماد على التوصيات والمعايير المحددة بناء على الدليل الطبي. وهنا تستخدم نفس المقاربة لمرضى المرحلة **II**.(115)

6-4- آلية المراقبة حسب المرحلة stage based Surveillance:

في المرحلة II,III:

- اعتمدت التوصيات الأمريكية 2021م على المعايير المقترحة من قبل توصيات الشبكة الوطنية للسرطان **NCCN** ذاتها، حيث أكدت أنه بالنسبة لمرضى المرحلتين **II,III** تجرى المراقبة بزيارات متكررة مع إجراء قباس لمستويات **CEA** المصلية. (9)

أولا يجرى فحص سريري مع أخذ قصة سريرية دقيقة مع دراسة مستويات **CEA** مرة كل 3-6 أشهر للسنتان 1-2 ثم مرة كل 6أشهر للسنوات الثلاثة التالية. وأثبتت هذه المقاربة وفقا لثلاثة دراسات معشاة مضبوطة. (**COLOFOL, GILDA, FACS**)(132–134). (9)

- أيضاً بالنسبة للمرحلتين **II,III** يوصى بالدراسات الشعاعية والتي يجب أن تتضمن الطبقي المحوري للصدر والبطن والحوض. (9)

تتضمن أغلب مواضع الانتقالات الجهازية في أورام الكولون والمستقيم كلا من الكبد والرئة، وبالتالي يجب أن تتضمن المرقبة استخدام الطبقي المحوري مع حقن مادة ظليلية ضمن الوريد وشرب مادة ظليلة، وفي حالات التحسس للمادة الظليلة يستخدم المرنان **MRI**. خلافا للتوصيات السابقة (**CT** صدر وبطن وحوض سنويا

لمدة 5سنوات) تتوجه التوصيات الحديثة إلى تكثيف الاستقصاء إلى **CT** بطن وحوض كل 6–12 شهر على مدى السنوات الخمس. وهذا ضمن توصية مدعمة بأدلة قوية في الأدب الطبي. (9)

- يجرى تنظير كولونات تام **colonoscopy** للمراقبة بعد سنة من إتمام المعالجة، في المرضى ممن لم تستكمل إجراءات التقييم لديهم قبل التداخل، يجرى تنظير الكولونات خلال 6 أشهر من الاستئصال أو بعد إتمام العلاج المساعد ما بعد التداخل. (9)

الهدف من هذا الإجراء هو البحث عن النكس الموضع، إضافة إلى البحث عن الأورام المتزامنة **metachronous** حيث أن وجود ورم مستقيمي أو كولوني يزيد من خطر تطور ورم آخر متزامن لدى مرضى مؤهبين مثل أدواء البوليبات العائلية وحتى في مرضى دون تأهب، يضاف إلى ذلك خطر النكس على مستوى المفاغرة والذي يصل إلى 1–2%. ويجرى التنظير بفوارق سنوية بدءا من التنظير الأول بعد المعالجة.

- يجرى تنظير السين والمستقيم **proctosigmoidoscopy** المترافق أو غير المترافق مع الأمواج فوق صوتية عبر الشرج لمرضى استئصال الورمي مع إجراء مفاغرة أو استئصال موضعي. (9)

لا يوجد إجماع عالمي على استخدامه بشكل روتيني بعد استئصال الورم المستقيمي، لكنه رغم ذلك توصي به المجموعة الأمريكية من التوصيات، حيث تنصح باستخدامه كل 3–6 أشهر ولمدة 3–5 سنوات. (131)

في المرحلة I و IV:

يستمر بنفس التوصيات المذكورة آنفا، حيث تستخدم وسائل المراقبة نفسها في **II** و**III** على الترتيب. محددة وفق عوامل الخطورة من جهة مع مراعاة انتقاء المرضى بشكل دقيق. (9)

الجزئ الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: أهداف البحث وتصميمه وطرائق إجراءه

Objectives, Design, Materials and Methods

يستعرض هذا الفصل الجانب العملي من الدراسة من حيث تحديد الأهداف البحثية وطرق تصميم هذا البحث وانتقاء عينة الدراسة والطرائق المستخدمة في البحث والمنهج الإحصائي المتبع.

1-1- خلفية البحث:

يعد السرطان المستقيمي-الشرجي ثالث أشيع تنشؤ عالميا، إذ يشكل 10.2% من كل التنشؤات لدى الإنسان، و تصل نسبة توارده التراكمية إلى 2.27% خلال 70 سنة من الحياة.(17) وتزداد نسب تشخيصه باضطراد خلال العقد السابق. مايزال الاستئصال التام بأشكاله المتنوعة حجر الزاوية في التدبير، لكن حديثا تم إدخال العلاج المساعد ما قبل الجراحة أيضاً كخط أول للمرضى بأورام متقدمة الغزو النسيجي.(80) رغم ضرورة الاستئصال التام لكن هناك ميل لدى كل من الجراح والمريض إلى الحفظ على استئصال كفؤ مع مراعاة الحفاظ على المعصرات لتقليل تأثر المريض وظيفيا.

1-2- هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة أثر تطبيق العلاج المساعد الشعاعي الكيماوي قبل التداخل الجراحي في زيادة الحفاظ على البنى (إجراء جراحي أقل بضعا). وذلك عبر المقارنة ما بين نمطي الجراحة التقليدية/ المحافظة على المعصرات في تدبير الأورام الغدية في منطقة الوصل المستقيمي الشرجي الحدية.

1-3- تساؤولات البحث:

- هل يتوافق البروتوكول المتبع في مستشفيات جامعة دمشق مع المعدلات العالمية من جهة البقيا والبقيا الخالية من الداء والنكس.

- هل يوجد فروقات بين نمطي الجراحة (تقليدية/ المحافظة على المعصرات) من ناحية الاختلاطات والنكس والمعاوقة أثناء الحياة.
- ما هي العوامل التي تسهم في تحسين نوعية حياة المريض الورمي.
- هل للعلاج المساعد فائدة مرجوة في التوجه لاستئصال أكثر محافظة.
- هل توجد مشعرات تحدد فعالية العلاج المساعد وتحمل قيمة إنذارية يمكن الاعتماد عليها.

4-1- عينة الدراسة:

المرضى بسرطان غدي على مستوى الوصل المستقيمي-الشرجي ممن خضعوا لجراحة استئصال للورم إما البتر البطني العجاني **Abdominoperenial resection(APR)** أو استئصال المستقيم الأمامي المنخفض **Ultra low-anterior resection(ULA)** بعد تلقي العلاج المساعد الكيماوي والشعاعي**NCRT** قبل التداخل. خلال الفترة الزمنية 1-6-2021م و1-6-2022م ممن تحققت فيهم الشروط التالية:

معايير القبول:

- أن يكون الورم من نمط السرطانة الغدية **Adenocarcinoma**.
- درجة الورم **(Stage 2,3,) (T2-3-4 , any N , Mx)** ، أي لاتوجد نقائل بعيدة.
- العمر بين ال18 وال80 سنة.
- أن يكون الورم حدي التوضع: البعد عن حافة الشرج 4-5 سم.
- من وافق على الانخراط في الدراسة والتزم بالمتابعة ما بعدها.

معايير الاستبعاد:

- أورام المستقيم غير السرطانة الغدية.

- الاورام النقائلية.
- من لم يحقق الشرط العمري.
- من لم يحقق شرط الحدية (البعد عن حافة الشرج).
- رفض المريض.

5-1- **المواد والطرائق:**

نمط الدراسة: حشدية تقدمية prospective cohort study

مكان الدراسة: مستشفى الأسد الجامعي والبيروني الجامعي – محافظة دمشق – سوريا.

زمان الدراسة: خلال الفترة الزمنية الممتدة ما بين 1-6-2021م و 1-6-2022م.

✓ **متغيرات الدراسة:**

1- العمر.

2- الجنس.

3- الأمراض المرافقة.

4- الأعراض السريرية.

5- بعد الورم عن حافة الشرج.

6- حجم الورم.

7- التصنيف المرحلي وفق نظام TNM قبل التداخل (السريري)

8- التصنيف المرحلي وفق نظام TNM للعينة المستأصل -بعد التداخل (النسيجي) pTNM

9- درجة تمايز الورم نسيجيا.

10- الوصول إلى الاستجابة التامة للعلاج المساعد وفق pTNM. (PCR)

11- الاستمساك.

12- نوعية الحياة.

13- البقيا.

14- النكس.

✓ **<u>طريقة الدراسة ومراحل العمل:</u>**

بعد التحقق من معايير القبول والاستبعاد وأخذ موافقة المريض على الاشتراك في الدراسة تم إجراء التالي:

- أخذ القصة السريرية المفصلة تتضمن السوابق المرضية والجراحية والدوائية والقصة العائلية.
- الفحص السريري المتضمن: الألم والإيلام- النزف المستقيمي- المس الشرجي وتحديد بعد الورم عن حافة الشرج- تقدير مقوية المعصرة الشرجية- شحوب الجلد والمخاطيات- إجراء تقييم لنوعية حياة المريض عبر استمارة مرفقة اعتمد فيها النظام الأوروبي **EORTC QLQ-CR38**.
- التحاليل المخبرية: تحضيرا للجراحة والتركيز على مشعرات فقر الدم.
- التشخيص: عبر التنظير الهضمي السفلي مع أخذ الخزعات النسيجية وتصوير الطبقي المحوري الماسح والتصوير بالأمواج فوق صوتية عبر الشرج **EUS**.
- جدولة المريض على نظام العلاج المساعد ماقبل الجراحة.
- تحديد درجة الورم ومرحلته النسيجية وفق تصنيف **TNM** بعد تطبيق العلاج المساعد باستخدام الطبقي المحوري الماسح والتنظير الهضمي السفلي.
- قسم المرضى إلى مجموعتين: الأولى لتقنية البتر البطني العجاني **APR** والثانية لاستئصال المستقيم الأمامي المنخفض **ULA**. بحسب درجة بعد الورم عن حافة الشرج بعد العلاج المساعد
- **حيث خضع مرضى كل مجموعة إلى الإجراء التالي:**

- **التقنية الجراحية في البتر البطني العجانيAbdominoperenial resection .**

في حال استمر البعد عن حافة أقل من 5 سم

- تجرى إما تحت التخدير العام أو الناحي (تحت الجافية)
- تتضمن مرحلتان بطنية باضجاع ظهري– وأخرى عجانية تستخدم فيها وضعية **prone jack-knife.**
- في المرحلة البطنية: شق بطني ناصف أسفل السرهه ثم استقصاء الأعضاء البطنية بحثا عن علامات النقائل، ثم تسليخ المستقيم وتحريره .

ثم يطبق شد على الكولون السيني وبضع المساريقا خلف الشريان المستقيمي العلوي فوق طنف العجز

ثم تطوير **plane** ضمن البؤرة اللاموعاة إلى الخلف من الشريان المستقيمي العلوي بتسليخ كليل.

عزل الشريان المستقيمي العلوي حتى منشأه من الشريان المساريقي السفلي

ربط السويقة الوعائية علويا أو سفليا.

استئصال مساريقا المستقيم التام **TME.** ويستمر التسليخ أماميا وخلفيا وجانبيا.

ويقطع الكولون عبر ستابلر**stapler** على بعد 5سم من حافة الورم على الأقل.

تحضير الجلد في الموقع المقرر لإجراء الشرج المضاد للطبيعة.

- المرحلة العجانية: يجرى شق مغزلي حول الشرج يضل حتى الحافة السفلية للعصعص.

يستمر التسليخ خارجيا بالنسبة للمعصرة الشرجية الخارجية.

بضع الرفاء العصعصي الشرجي. ثم تحديد العضلة رافعة الشرج– وتحديد اللأوعية الباسورية والحيائية وربطها.

تفصل مساريقا المستقيم عن اللفافة أمام العجز وصولا إلى الحيز اللاموعى– ويستمر التسليخ الأمامي للمستقيم.

تبضع العضلات العانية العصعصية والعانية الشرجية المهبلية واللفافة أسفلها لكشف جدران الحوض.

سحب الكولون السيني والمستقيم عبر الشق العجاني.

ثم تخاط عضلات أرضية الحوض والجلد الشرجي (على طبقات).

- **<u>التقنية الجراحية في استئصال المستقيم الأمامي المنخفض Ultra low anterior resection.</u>**

في حال البعد عن حافة الشرج أكثر من 5سم

- تحت التخدير العام أو الناحي (تحت الجافية)- تستخدم وضعية **Lioyd Davis.**
- شق بطني ناصف واستقصاء العناصر الحشوية البطنية.
- ثم التحول إلى وضعية تراندلنغبرغ **Trendelenburg** مع الجهة اليمنى إلى الأسفل.
- بتبعيد الأمعاء للأيمن – بيدأ التسليخ من الوحشي للأنسي لتحرير الكولون السيني باتباع خط تولدت **Toldt.**
- بضع الصفاق فوق الشريان الحرقفي الصلي الأيسر وتمديده نحو الحوض وصولا إلى الحيز اللاموعى.
- تحرير الزاوية الكولونية اليسرى – ثم كشف الشريان المساريقي السفلي ويبضع تحت مستوى الكولوني الأيسر.
- تلسخ المستقيم أماميا وخلفيا- وفي الأورام شديدة الانخفاض يستمر التسليخ حتى الوصول غلى العضلة الرافعة للشرج.
- استكمال استئصال مساريقا المستقيم التام **TME.**
- استئصال المستقيم على بعد 2سم عن حافة الورم على الأقل أو أكبر من 0.5سم بعد تطبيق العلاج المساعد.
- إجراء مفاغرة قاصية كولونية-شرجية أو كولونية- مستقيمية بحسب الجزء المتبقي من المستقيم.

- أجري فغر لفائفي إلى الجلد **ileostomy** مؤقته لجميع عينة الدراسة ضمن مجموعة **ULA** وأغلقت بعد 6-8 أسابيع لجميع المرضى.

- **سجلت الأحداث خلال العمل الجراحي إن وجدت وتمت المتابعة ما بعد الجراحة وفق التالي:**
- تم إجراء دراسة نسيجية لجميع العينات المستئصلة مع تحديد درجة الغزو مجهريا والنقائل إلى العقد اللمفاوية ضمن العينة وتحديد المرحلة **TNM** النسيجية.
- تقييم درجة استمساك المعصرة الشرجية ضمن مجموعة **ULA** وفق مشعر **Wexner** و**LARS score**.
- إعادة تقييم نوعية حياة المريض وفقا للمقياس الأوروبي **EORTC QLQ-CR38** بعد 12 شهراً من التداخل.
- تدوين المعلومات والبيانات وفقا لاستمارة خاصة بكل مريض خاصة بالبحث، واستخدام برنامج **IBM SPSS** واستخلاص النتائج.
- **مقارنة النتائج مع نتائج الدراسات العالمية.**
  - ✓ **وضع توصيات على ضوء الاستنتاجات التي توصلت إليها الدراسة.**

6-1- الاعتبارات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو من المشاركين في البحث والمستهدفين به، حيث تتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتا الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث.

ففي هذا البحث تم أخذ موافقة المرضى المشاركين في البحث مع التزامنا الكامل بسرية معلوماتهم الشخصية والالتزام بالمعايير الأخلاقية من حيث المصداقية والثقة. تم تدوين البيانات الخاصة بكل مريض في استمارة خاصة بالبحث مع إعطاء المرضى أرقام دون ذكر أسمائهم حفاظا على سرية المعلومات.

7-1-حجم العينة:

بسبب انتقاء دراسة نوع محدد من أورام المستقيم Adenocarcinoma ، بالإضافة إلى معايير خاصة مثل توضع الورم ضمن حيز مكاني محدد فقط (4-5 سم عن الحافة الشرجية)، دون مناقشة الأورام بتوضعات أدنى أو أقصى بسبب الاستطباب الواضح فيها والذي لا يقبل الجدل، تم قبول جميع المرضى ممن تتحقق فيهم شروط التوضع الورمي وبلغ عددهم ضمن المستشفيات المتضمنة في الدراسة وخلال فترة الدراسة المحددة 105 مريضاً. بالإضافة لذلك يجب أن يكون الورم من النمط الغدي Adenocarcinoma والذي تحقق لدى 94% من المرضى (98 مريضاً). لوحظ وجود انتقالات قاصية لدى 10 مرضى (stage4)، وخضع 22 مريضاً للعالج المساعد ماقبل لتداخل إما شعاعي فقط أو كيماوي فقط. وبالنهاية تتضمنت مجموعة الدراسة 66 مريضاً يحققون شروط الدراسة من حيث معايير القبول والاستبعاد المحددة.

8-1-المفاهيم والاعتبارات:

❖ السرطان المستقيمي الشرجي:

يعد أحد سرطانات السبيل الهضمي التي تنشأ إما من الكولون أو المستقيم، تدعى الأورام على مستوى الظهارة الانتقالية ما بين المستقيم والشرج بالتنشؤات المستقيمية الواطئة **ultra low rectal neoplasia**.

كما يعد هذا التنشؤ ثالث أشيع تنشؤ على مستوى العالم ليشكل 10.2% من كل التنشؤات لدى الإنسان، ويعد السبب الثاني الأشيع للوفيات بسبب الأورام، وتصل نسبة توارده إلى 2.27% خلال 70 سنة من الحياة.(18)

❖ السرطان المستقيمي الشرجي الحدي:

ونعني به مجموعة المرضى بسرطان على مستوى شديد الانخفاض على مستوى المستقيم وبداية القناة الشرجية (الوصل المستقيمي–الشرجي) وتحديدا على بعد 4–5سم من الحافة الشرجية، يدعى وفقا للدراسات العالمية المعنية بهذا التوضع **ultralow rectal carcinoma(ULRC)** (28)أو **very low rectal cancer** (15) أو **low-lying locally advanced rectal cancer(LARC).**

فضلنا تسميته "بالحدي" في دراستنا لأنه دون تطبيق العلاج المساعد ما قبل الجراحة **(NACRT)** يقبل التداخل الجراحي وفق أي من الإجرائين (حفاظ على المعصرة أو البتر البطني العجاني).

❖ العلاج المساعد الشعاعي الكيماوي قبل التداخل:

ونعني به استخدام علاج مترافق شعاعي وكيماوي قبل الشروع بالتداخل لاجراحي لتقليل مرحلة الورم وحجمه وتقليل معدلات النكس القريبة والبعيدة.

❖ التصنيف المرحلي:

وهو وصف متفق عليه للامتداد التشريحي للآفة، ويفيد في وضع القرار الجراحي وتقييم الاستجابة للمقاربات المختلفة وتحديد الإنذار. يعتمد على تقييم درجة عمق الورم نسيجيا **Tissue(T)**، وانتشاره إلى العقد اللمفاوية الناحية م**Lymph Nodes(N)**، والنقائل البعيدة **Metastases(M).**

اقترحت أحدث أنظمة التصنيف الورمي من قبل اللجنة الرابطة على التصنيف السرطاني الأمريكية **American Joint Committee on Cancer Staging(AJCC)** عام 1987م وآخر تحديثاته 2010م (النسخة

الثامنة **8th**–حاليا ومنذ 1–2023م أصدرت النسخة التاسعة منه**)**. وتستخدم فيه وسائل استقصائية باضعية (التنظير عبر الشرج) وغير باضعة (الطبقي المحوري، المرنان..).

❖ التصنيف المرحلي النسيجي: pathologic TNM

ونعني به دراسة العينة المستأصلة نسيجيا وتطبق نفس مبادئ تصنيف **TNM** سابقة الذكر لكن بمشاهدة عيانية مباشرة للعينة المستأصلة تحت المجهر.

❖ الوصول إلى الاستجابة النسيجية التامة:pathologic complete response (PCR)

وهو الحصول على عينة نسيجية ما بعد الاستئصال خالية من الورم **(R0)**. أي أن العلاج المساعد الشعاعي والكيماوي أدى إلى تحقيق الشفاء النسيجي من الورم بشكل تلام موضعيا **(T0)** ولمفاويا **(N0)**.

❖ النكس:

ونعني به سوء المرحلة النسيجية للورم بعد الاستئصال مقارنة بتقييمه قبل البدء بتطبيق العلاج سواء من ناحية تطور المرحلة النسيجية **(T)** و/أو اللمفاوية **(N)**. أو تطور نقائل لمفاوية لم تكن مكتشفة عند بدء العلاج المساعد الشعاعي والكيماوي. تمت المتابعة على مدى 12 شهراً فقط.

❖ البقيا الخالية من الورم: disease free survival(DFS)

ونعني به مجموعة المرضى ممن استمروا على قيد الحياة بعد تحقيق **PCR.**

❖ البقيا:

ونعني به مجموعة المرضى على قيد الحياة في نهاية الدراسة بشكل عام بغض النظر عن حالة الورم. تمت المتابعة على مدى 12 شهراً فقط.

❖ نوعية الحياة :

وهي مجموعة من العوامل الشخصية والموضوعية التي تحدد تأثير كل من الورم والمعالجة المستخدمة ونتائج هذه المعالجة على حياة المريض اليومية. وتأخذ في عين الاعتبار عدة نواح من ضمنها الناحية النفسية وتأقلم المريض مع حياته المستجدة بعد التداخل، ونظرته المستقبلية ووجهة نظره. وسيتم النظر إليها من ناحيتين عرضية ووظيفية وفقا للرائز الأوروبي **EORTC QLQ-CR38**.

يتضمن هذا المقياس أربعة نواح وظيفية حياتية: رأي المريض بصورة جسمه، الوظيفة الجنسية، المتعة الجنسية، رؤيته المستقبليه. بالإضافة إلى 8 نواح تتعلق بالأعراض التي يعاني منها المريض: المشاكل البولية، التأثيرات الجانبية للعلاج المساعد، أعراض السبيل الهضمي، مشاكل جنسية، مشكلة الاستمساك والسلس، التأثر بالشرج المضاد للطبيعة **stoma**، وخسارة الوزن). تتم الإجابة بقيم ما بين 0-100. النتيجة النهائية للمقياس تنقسم إلى جزئين: اذا كان تقييم الأعراض عال يعبر عن سوء نمط الحياة، في حين ارتفاع قيم المشعر الوظيفي تعبر عن تحسن نمط الحياة عبر زيادة فعالية المريض الوظيفية.

❖ الاستمساك:

نعني به مدى فعالية المريض بالتحكم في المعصرة الشرجيه من حيث وجود هذه القدرة على السيطرة أو غيابها وتحديد درجتها.

9-1- التحليل الإحصائي:

وتم توصيف المتغيرات الإسمية بطريقة التوزع التكراري**frequencies** والنسبة المئوية، وتوصيف المتغيارت الكمية بالمتوسط **Mean** والانحراف المعياري **standard deviation**. تم تقييم الاختلاف في تكرار المتغيرات الإسمية بواسطة اختبار كاي مربع **Chi-square** ، بينما تمت مقارنة المتغيرات المستمرة بواسطة اختبار **One-way ANOVA test** للمقارنة بين المجموعتين و **Paired Sample T test** للمقارنة قبل وبعد الجراحة في نفس المجموعة، حيث اعتُمِدَت قيمة **P ≤0.05** ليكون هناك فرق إحصائي مهم.

استخدم قانون بيرسون **Pearson's R** وقانون سبيرمان**Spearman Correlation** لقياس قوة ونوع العلاقة بين الهجوع مع المتغيرات الأخرى عبر حساب معامل الارتباط**(correlation coefficient (r** حيث يأخذ قيمة ما بين 1 إلى − 1، ويتم تحديد قوة العلاقة بحيث أنه كلما كانت النتيجة أقرب إلى القيمة صفر تكون العلاقة ضعيفة وكلما كانت أقرب إلى 1 أو − 1 تكون العلاقة أقوى، أما نوع العلاقة فيحدد من إشارة القيمة فعندما تكون قيمة **r** ايجابية تكون العلاقة طردية أي بزيادة قيمة المتغير الأول تزداد قيمة المتغير الثاني بينما تكون العلاقة عكسية عندما تأخذ **(r)** قيمة أصغر من الصفر أي سلبي.

فيما يلي نموذج الاستمارة الخاصة والموافقة المستنيرة الخاصة بالبحث:

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث ذي العنوان

(فعالية المعالجة الكيماوية والشعاعية قبل الجراحة للسرطانة الغدية المتوضعة في الوصل المستقيمي الشرجي في الحفاظ على المعصرات)

هذا البحث يمثل دراسة مقارنة بين تقنيتين جراحيتين لتدبير أورام المستقيم–شرج حدية التوضع (على بعد 4–5سم من الحافة الشرجية) للمرضى ضمن مستشفيي الأسد والبيروني الجامعيين بدمشق، وبناء عليه ندعوكم إلى المشاركة في هذا البحث، ولكم مطلق الحرية في القبول أو الرفض، كما تستطيع كمشارك أن تنسحب منه في أي وقت تشاء دون أن يترتب على ذلك أي مسؤولية من قبلك ودون أن تؤثر على خطة العلاج.

نرجوا منك كمشارك الاضطلاع على المعلومات التالية:

- ✓ سيتم الاضطلاع على معلوماتكم الطبية عبر مراجعة الملف الخاص بك من قبل الأطباء الباحثين المشاركين في إجراء البحث وذلك بعد أخذ موافقة المستشفى، ولن يتم نشر أي معلومات ذات طابع شخصي متعلقة بكم.
- ✓ في حال الموافقة على الدخول في هذا البحث سيتم ملء استمارة معدة سابقا لأخذ البيانات القاعدية وخاصة: آلية التشخيص– نتائج الاستقصاءات الشعاعية– نوع العمل الجراحي– الأعراض– نوعية الحياة قبل وبعد التداخل– نتائج الدراسة النسيجية للعينة المستأصلة.
- ✓ ثم ستخضع للإجراء الجراحي المخطط له إما ببتر بطني عجاني أو استئصال مستقيمي أمامي منخفض (بعد شرح كل من التقنيتين بشكل مفصل والإجابة على التساؤلات).
- ✓ ستتم متابعة كل حالة بشكل مكثف على مدى 12شهراً من التداخل. مع طرح بعض الأسئلة الدورية التي تتعلق بالأعراض وتأثير الحالة المرضية والجراحة على سلوكياتكم اليومية وتوقعاتكم المستقبلية من جهة التحسن في أداء الأعمال الشخصية أو العودة إلى الحياة بشكل اعتيادي، ومدى اعتمادكم على الآخرين في حياتكم اليومية.

- ✓ في حال عدم الموافقة على الدخول في الدراسة، لن يؤثر ذلك على تدبير المرض خلال إقامتكم ضمن المستشفى، وستتبع الخطة العلاجية تقليديا في المشفى.

الفائدة المتوقعة: من المتوقع الحصول على نتائج مهمة حول التدبير الأمثل للأورام المستقيمية الشرجية حدية التوضع، وتأثيرات كل منهما على حياة المريض، بالإضافة إلى دراسة تاثير العلاج المساعد الشعاعي والكيماوي من ناحية تحقيق الشفاء وتأثر الميض به على مستوى حياته اليومية.

المخاطر المحتملة: نؤكد إن الإجراءات المتبعة وفق هذه الدراسة هي إجراءات موصى بها عالميا ومستخدمة في أورام المستقيم والشرج وأورام أخرى على حد سواء، ولا تحمل هذه الإجراءات مخاطر إضافية تتجاوز الاختلاطات المعتادة لجراحة مثل هذه الأورام والتأثيرات الجانبية للعلاج المساعد.

التعويضات في حال حدوث مخاطر: لا توجد تعويضات مادية، لكننا نتحمل مسؤولية تدبير كافة الاختلاطات المحتملة للتداخل.

البدائل المتاحة: يمكن في حال الرفض أو الانسحاب في أي مرحلة من مراحل الدراسة استكمال العلاج الروتيني المطبق سواء كان دوائيا أو تلطيفيا أو جراحيا مع ما يحمله من تكلفته المادية.

<u>في حال وجود أي استفسار يمكن التواصل مع:</u>

- مقدم البحث: د. غيث البلال ، رقم الهاتف: 0991445445
- المشرف على البحث: أ.د. محمد الأحمد ، رقم الهاتف:

أقر بأني قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة، وأعلن موافقتي على الدخول في الدراسة

اسم المشارك وتوقيعه: **اسم الطبيب**

وتوقيعه: **د. غيث البلال**

استمارة بحث: فعالية المعالجة الكيماوية والشعاعية قبل الجراحة للسرطانة الغدية المتوضعة في الوصل المستقيمي الشرجي في الحفاظ على المعصرات					
الاسم:	الجنس: ☐ ذكر ☐ أنثى	العمر:			**رقم الاستمارة:**
رقم التواصل:	السكن:	الجراحة: ☐ ULA ☐ APR			
السوابق المرضية والجراحية والعادات					
DM: ☐ نعم ☐ لا	**HTN:** ☐ نعم ☐ لا	**ترافق HTN+DM** ☐			**ترافق أكثر من 3 أمراض** ☐
جراحة سابقة:		**سوابق دوائية:**			
الأعراض السريرية:		**الفحص السريري:**			
☐ لا	☐ امساك	☐ انسداد	☐ ألم بطني	مس شرجي: ☐ مجسوس ☐ غير مجسوس	الورم متثبت: ☐ نعم ☐ لا
نزف هضمي سفلي ☐	☐ عرضان	☐ ثلاثة		دم على الإصبع: ☐	☐ شحوب جلد ومخاطيات
الاستقصاءات					
ColonoScopy: ☐	**CT:** ☐	**EUS :** ☐			
التصنيف المرحلي السريري cTNM		**التصنيف المرحلي النسيجي pTNM**			
T:	**N:**	**M:**	**T:**	**N:**	**M:**
العلاج الشعاعي والكيماوي:					
تحقيق PCR: ☐	**النكس:** ☐	**حجم الورم قبل:**			**حجم الورم بعد:**
نوعية الحياة الوظيفية قبل:		**نوعية الحياة العرضية قبل:**			
نوعية الحياة الوظيفية بعد 12 شهراً:		**نوعية الحياة العرضية بعد 12 شهراً:**			
الاختلاطات:		**الاستمساك:**			
البقيا: ☐		**البقيا الخالية من الورم:** ☐			
الملاحظات:					

استمارة نوعية الحياة											
المريض			عمر				جنس			الجراحة	
نوعية الحياة قبل التداخل							نوعية الحياة بعد التداخل				
الكلية							**الكلية**				
الوظيفية							**الوظيفية**				
صورة الجسم	0	-	50	-	100		**صورة الجسم**	0	-	50	-	100
النظرة المستقبلة	0	-	50	-	100		**النظرة المستقبلة**	0	-	50	-	100
الوظيفة الجنسية	0	-	50	-	100		**الوظيفة الجنسية**	0	-	50	-	100
الاستمتاع الجنسي	0	-	50	-	100		**الاستمتاع الجنسي**	0	-	50	-	100
العرضية							**العرضية**					
اضطرابات التبول	0	-	50	-	100		**اضطرابات التبول**	0	-	50	-	100
تأثيرات جانبية NCRT	0	-	50	-	100		**تأثيرات جانبية NCRT**	0	-	50	-	100
أعراض هضمية	0	-	50	-	100		**أعراض هضمية**	0	-	50	-	100
اضطرابات جنسية	0	-	50	-	100		**اضطرابات جنسية**	0	-	50	-	100
نقص الوزن	0	-	50	-	100		**نقص الوزن**	0	-	50	-	100
ملاحظات												

مقياس LARS			
المريض:	العمر:	الجنس:	
1- هل تمر بأوقات لا يمكنك التحكم بمرور الفضلات؟	أبدا O	نعم مرة أسبوعيا O	نعم أكثر من مرة أسبوعيا O
2- هل تعرضت لتسريب فضلات سائلة؟	أبدا O	نعم مرة أسبوعيا O	نعم أكثر من مرة أسبوعيا O
3- ماهي عدد المرات التي تدخل بها إلى المرحاض؟ / يوم	أكثر من 7 O 3-1 مرة O	4-7 O أقل من مرة O	
4- هل تضطر للدخول للحمام مجددا خلال ساعة من آخر مرة؟	أبدا O	نعم مرة أسبوعيا O	نعم أكثر من مرة أسبوعيا O
5- هل تمر بأوقات تحتاج إلى الإسراع بالدخول إلى المرحاض؟	أبدا O	نعم مرة أسبوعيا O	نعم أكثر من مرة أسبوعيا O

مقياس ويكسنر					
المريض:	العمـــر:			الجنـــس:	
الفضلات	التقييم				
	مطلقاً	**نادراً**	**أحياناً**	**أسبوعيا**	**يومياً**
صلبة	0	1	2	3	4
سائلة	0	1	2	3	4
غاز	0	1	2	3	4
استخدام الرفادة	0	1	2	3	4
التغير في نمط الحياة	0	1	2	3	4
القيم	**لا**			**نعم**	
الحاجة للرفادة	0			2	
استخدام أدوية للإمساك	0			2	
الحاجة لوقت أكبر من 15 د في المرحاض	0			4	

تفسير القيم:
يومياً: مرة أو أكثر يومياً
أسبوعياً: مرة أو أكثر أسبوعياً، لكن ليس بشكل يومي.
أحياناً: أكثر من مرة شهرياً، لكن أقل من مرة أسبوعياً.
نادراً: مرة شهرياً.
مطلقاً: أقل من مرة شهريا.

الفصل الثاني: النتائج Results

2-1- تمهيد:

في نهاية البحث جمعت بيانات 66 مريضاً، خضعوا لعلاج مساعد ما قبل الجراحة (شعاعي-كيماوي) ثم إجري استئصال للورم المستقيمي-الشرجي. خضع 25 منهم بتر بطني عجاني abdomionperineal resection (APR) (38%) وما تبقى 41 مريضاً (62%) لإستصال أمامي منخفض ultra low anterior resection (ULA). تمت متابعتهم لمدة 12 شهراً، تم تحليل البيانات باستخدام الحاسب وبالاستعانة ببرنامج SPSS النسخة 26. لنحصل على النتائج التالية:

2-2- النتائج:

2-2-1- دراسة العمر والجنس في عينة الدراسة:

الجدول2: توزع المرضى من حيث العمر والجنس				
المتغيرات		**ULA N=41**	**APR N=25**	**P**
الجنس	ذكور	27	16	0.87
	إناث	14	9	
العمر (سنة)		**11.1± 59.9**	**10.3± 59**	0.8

نلاحظ من الجدول:

- نسبة الذكور أكبر في عينة البحث، وضمن مجموعتي الدراسة، دون أن يكون ذو أهمية إحصائية من ناحية التوزع الجنسي في الدراسة عامة عند مقارنة نمطي الجراحة.
- المتوسط العمري متقارب بين مجموعتي الجراحة دون أهمية إحصائية للفرق الطفيف بزيادة متوسط عمر مجموعة ULA.

2-2-2-توزع المرضى وفقا للأعراض السريرية والمراضة المرافقة:

الجدول3: موجودات ما قبل التداخل: أعراض- مراضة -خواص الورم.			
المتغيرات		**ULA N=41**	**APR N=25**	**P**
البعد عن حافة الشرج (سم)		4.46 ±0.42	4.2 ±0.21	0.000
حجم الورم الوسطي (سم)		2 ± 1.4	3.5 ±1.6	0.024
الأعراض	لا	5 (%12.2)	0	0.128
	إمساك	6 (%14.6)	2 (%8)	
	انسداد	2 (%4.9)	7 (%28)	
	ألم بطني	2 (%4.9)	1 (%4)	
	نزف هضمي سفلي	4 (%9.8)	2 (%8)	
	عرضان معا	17 (%41)	7 (%28)	
	ثلاثة أعراض أو أكثر	5 (%12.2)	6 (%24)	
الأمراض المرافقة	لا	19 (%46.3)	10 (%40)	0.38
	داء قلبي إكليلي	3 (%7.3)	6 (%24)	
	سكري	4 (%9.8)	3 (%12)	
	فرط توتر شرياني	5 (%12.2)	2 (%8)	
	اجتماع مرضين فأكثر	10 (%24.4)	4 (%16)	

- بلغ وسطي بعد الورم عن حافة الشرج للعينة كلها 4.2±0.9 سم، ولوحظ فرق احصائي هام في معدل ارتفاع الورم عن الحافة الشرجية بين مجموعتي الجراحة.
- الورم أبعد عن الحافة لمجموعة **ULA** (4.46±0.42 سم) على عكس **APR**(4.2±0.21سم) **.(P=0.000)**
- بلغ حجم الورم الوسطي للعينة كاملة 3.84± 0.9 سم، وتبين أن هناك فارق إحصائي هام بين الأورام ضمن مجموعتي الجراحة حيث كانت المستأصلة وفق **APR** أكبر حجما (3.5 ±1.6 مقابل 2 ± 1.4، **P=0.024**).
- توزع الأعراض والأمراض المرافقة للمريض بشكل متناظر ضمن كلا مجموعتي الدراسة.

- غابت الأعراض بشكل تام لدى 7.6% من المرضى (اكتشف صدفة).
- وتضمنت أعراض المرضى كلا من الإمساك والانسداد والألم البطني النزف الهضمي السفلي، لوحظ أن أشيع عرض معزول هو الانسداد 13.6% ثم الامساك 12%. والأشيع على الإطلاق هو ترافق عرضين معا نزف هضمي وفقر دم 19.7% في حين ترافق ثلاثة أعراض فأكثر لدى 16%.
- ومن ناحية الأمراض المرافقة (داء قلبي إكليلي، فرط توتر شرياني، سكري، وترافق عدة أمراض) لوحظ أن أشيعها الداء الإكليلي 13.6% والأشيع على الإطلاق أن تترافق عدة أمراض معا 21.2%. في حين كان 29 مريضاً بلا أمراض مرافقة.

3-2-2-توزع المرضى وفقا للمرحلة TNM:

الجدول4: الدرجة النسيجية والتصنيف المرحلي السريريين.

المتغيرات		ULA N=41	APR N=25	P
المرحلة النسيجية عند التشخيص T	cT3	25 (%61)	14 (%56)	0.16
	cT4	16 (%39)	11 (%44)	
تصنيف TNM السريري	II	12 (%29.3)	11 (%44)	0.33
	III	29 (%70)	14 (%56)	

- بعد العلاج المساعد، تم إعادة إجراء **CT ماسح** وتنظير هضمي سفلي لتقدير الاستجابة النسيجية. خطط لإجراء **ULA** في حال كان بعد الورم عن الشرج أكبر من 5 سم، و **APR** في حال كان البعد أقل من 5 سم أو اشتمال الورم للمعصرة الشرجية بشكل تام.
- تضمنت الدراسة أوراما من الدرجتين النسيجيتين T3-4 بشكل رئيسي، وتوزعت بشكل متجانس ما بين نوعي الجراحة. وغلبت المرحلة T3 (39 مريضاً 59%)
- غلبت الدرجة III (43مريضاً) على الأورام بدرجة II (23 مريضاً) وأيضاً توزعت بشكل متناظر بين مجموعتي الجراحة دون أهمية إحصائية.

4-2-2-نتائج العلاج المساعد NCRT وفق الدراسة النسيجية للعينة المستأصلة:

- خضع جميع مرضى العينة إلى علاج كيماوي شعاعي NCRT تضمن(علاج شعاعي عالي الدرجة 15-18MV photon باستخدام المسرع الخطي 1.8Gy بجرعة كلية 45-50 Gy لمدة 25-28 جلسة، بالإضافة إالى 5-فلوروبوراسيل 400mg\m2 وريديا خلال الأسبوع الأول والخامس من العلاج الشعاعي، أو فلوروبيرميدين بجرعة 300mg\m2\day فمويا). أجريت الجراحة بعد 6-8 أسابيع من NCRT. تم اختيار الجراحة بحسب حجم الورم وموقعه ودرجته المرحلية TNM. أجري تشريح مرضي للعينات المستأصلة جميعها مع دراسة لمرحلة الورم بعد NRCT والجراحة.

الجدول5: موجودات ما بعد التداخل والتشريح المرضي

المتغيرات		ULA N=41		APR N=25		N=66 مجموع	%
الدرجة النسيجة "التشريح المرضي"	0	13	%31.7	5	%20	18	%27.3
	1	10	%24.4	7	%28	17	%25.8
	2	12	%29.3	4	%16	16	%24.2
	3	3	%7.3	6	%24	9	%13.6
	4	3	%7.3	3	%12	6	%9.1
درجة اصابة العقد اللمفاوية "التشريح المرضي"	0	17	%41.5	5	%20	22	%33.3
	1	7	%17	13	%52	20	%30
	2	4	%9.8	7	%28	11	%17
	3	7	%17	0	0	7	%11
	4	6	%14.6	0	0	6	%9.1
التصنيف المرحلي وفقا للتصنيف TNM "التشريح المرضي"	0	13	%34.1	4	%16	17	%27.3
	I	2	%2.4	8	%32	10	%13.6
	II	2	%4.9	8	%32	10	%13.6
	III	24	%58.5	5	%20	29	%43.9
درجة تمايز الورم	جيد	6	%14.6	3	%12	9	%13.6
	متوسط	26	%63.4	17	%68	43	%65.2
	سيء	9	%22	5	%20	14	%21.2
درجة التراجع الورمي	كلي	13	%31.7	4	%16	17	%25.8
	جزئي	5	12.25	14	%56	19	%28.8
	لا تحسن	13	%31.7	4	%16	17	%25.8
	ترق	10	%24.4	3	%12	13	%19.7
تحقيق التراجع التام	نعم	13	%31.7	4	%16	17	%25.8
	لا	28	%68.3	21	%84	49	%74.2

- يلاحظ تحسن في التصنيف المرحلي ما بعد الإجراء مقارنة مع ما قبله لدى كلا نمطي الجراحة (P=0.0000).
- حدثت الاستجابة الجزئية لـNCRT بدراسة العينة النسيجية المستأصلة لدى28%(19 مريضاً) واستجابة تامة لدى ربع مرضى العينة (17 مريضاً).
- استمرت مرحلة الورم نفسها لدى ربع عينة المرضى (17 مريضاً)، وتطورت مرحلة الورم لدى 19.7%(13 مريضاً).
- عند مقارنة نوعي الجراحة لوحظ أن درجة التحسن النسيجي أكبر وبدلالة الإحصائية لصالح مجموعة ULA (P=.0000) من حيث معدل الاستجابة للعالج المساعد ما قبل التداخل.
- بالنسبة لدرجة التمايز الورمي: غلبت الأورام متوسطة التمايز (65.2%) لتليها سيئة التمايز (21.2%) في حين لم تتجاوز جيدة التمايز 13.6% من مرضى العينة. وقد توزعت بشكل متجانس بين نمطي الجراحة (P=0.4).
- فيما يتعلق بحجم الورم: بلغ متوسطه بعد التدبير 2.6± 1.7سم كما لوحظ تناقصه بشكل مهم إحصائياً في كلا مجموعتي الجراحة (ULA, APR, P= 0.021, 0.011على الترتيب)، وكان بشكل أهم ضمن المجموعة ULA مقارنة مع APR.

5-2-2-دراسة نوعية الحياة الكلية قبل وبعد التداخل بـ12 شهراً:

الجدول6: مقارنة نوعية الحياة الكلية قبل وبعد التداخل بـ 12 شهراً								
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig.(2-tailed)
				Lower	Upper			
نوعية الحياة قبل – نوعية الحياة بعد	-11.28	30.075	3.702	-18.681	-3.894	-3.049	65	0.003

مقارنة المتوسطات				
	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
نوعية الحياة قبل	39.79	66	19.579	2.410
نوعية الحياة بعد	51.08	55	26.205	3.226

- باستخدام اختبار العينات المزدوجة paired sample T test، لوحظ اختلاف هام في نوعية الحياة.
- قدر وسطي نوعية الحياة الكلية قبل التداخل 100/39 (2-83) وبعده 100/51(6-100)
- ولوحظت أهمية إحصائية لتحسن نوعية الحياة بعد التداخل 12بـ شهراً (P= 0.003, CI 3.894-18.681).
- حيث تتحسن نوعية الحياة الكلية بعد التداخل بشكل عام.

6-2-2-دراسة نوعية الحياة بعد التداخل بـ 12 شهراً بين نمطي الجراحة:

جدول 7: مقارنة نوعية الحياة الكلية			
نـوعيـة الحيـاة الوظـيـفـيـة			
	ULA	**APR**	**P**
صورة الجسم	21.5±78.2	20.2±67	0.023
الوظيفة الجنسية	15.2±13.7	14.9±10.5	0.224
النظرة المستقبيلية	22.7±61.5	20.2±54	0.047
الاستمتاع الجنسي	12.3±19.8	12.4±18.8	0.64
نـوعيـة الحيـاة العـرضـيـة			
اضطرابات تبول	11.2±20.8	13.1±25.4	0.032
تأثرات جانبية NRCT	15.2±10.8	16.7±11.5	0.8
أعراض هضمية	23.6±30	19.6±20.5	0.013
اضطرابات جنسية	29.1±42.9	32.4±50.2	0.17
نقص الوزن	11.1±12.3	10.8±13.9	0.4

- لاحظنا عدم وجود فرق احصائي هام في نوعية الحياة الكلية **global QOL** بين نمطي الجراحة ضمن مجموعة دراستنا
- من الناحية الوظيفية: ظهرت الأهمية الإحصائية في نظرة المريض لصورة الجسم **(P=0.023)** لصالح مجموعة **ULA** . ولوحظت أهمية طفيفة في نقطة النظرة المستقبلية للمريض أيضاً لصالح مجموعة **ULA (P=0.047)**.
- من الناحية العرضية: تبين أفضلية **ULA** مقارنة مع **APR** من ناحية الأعراض فيما يتعلق بإضطرابات التبول والأعراض الهضمية، إذ ظهرت أهمية إحصائية عالية بدراسة تحت المجموعات **(P= 0.002, 0.032)**.

7-2-2-دراسة العوامل التي أثرت في نوعية الحياة قبل التداخل:

الجدول8: نوعية الحياة الكلية قبل التداخل مع خصائص الورم والمريض

معامل ارتباط سبيرمان			نوعية الحياة قبل التداخل	أمراض مرافق	أعراض	العمر	الجنس	نمط الجراحة
Spearman's rho	نوعية الحياة قبل التداخل	Correlation Coefficient	1.000	-.267*	-.070	-.167	-.023	-.131
		Sig. (2-tailed)	.	.030	.578	.181	.856	.294
		N	66	66	66	66	66	66

معامل ارتباط بيرسون		نوعية الحياة قبل التداخل	حجم الورم	بعد الورم عن حافة الشرج
نوعية الحياة قبل التداخل	Pearson Correlation	1	-.026	.167
	Sig. (2-tailed)		.835	.181
	N	66	66	66

*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

- بدراسة المتغيرات ما قبل التداخل تبين أن نوعية الحياة الكلية لا تتعلق بالعمر أو الجنس أو المرحلة الورمية أو التصنيف المرحلي ضمن كلا مجموعتي التداخل، ارتبطت فقط مع الأمراض المرافقة ماقبل التداخل، وكذلك مع الأعراض في شقها العرضي.

8-2-2-دراسة العوامل التي أثرت في نوعية الحياة مابعد التداخل بـ12شهراً:

الجدول9: ارتباط نوعية الحياة الكلية بعد التداخل مع خصائص الورم والمريض

		نوعية الحياة بعد التداخل	اختلاطات	نمط الجراحة	حجم الورم بعد التداخل	أمراض مرافقة	الاستمساك
نوعية الحياة بعد التداخل	Pearson Correlation	1	-.013	-.294*	-.501**	-.179	-.318*
	Sig. (2-tailed)		.916	.016	.000	.150	.043
	N	55	55	55	55	55	41

			نوعية الحياة بعد التداخل	درجة الإستجابة النسيجية	درجة تمايز الورم	الاستجابة التامة للعلاج المساعد	الاستمساك
Spearman's rho	نوعية الحياة بعد التداخل	Correlation Coefficient	1.000	.291*	-.257*	-.420**	-.338*
		Sig. (2-tailed)	.	.018	.037	.000	.031
		N	55	55	55	55	41

*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

- بعد التداخل ارتبطت نوعية الحياة الكلية مع انخفاض حجم الورم ومعدل الاستجابة النسيجية وبشكل أهم في حال الاستجابة التامة وكذلك مع درجة تمايز الورم، وكما ذكرنا سابقاً لم تتعلق بنمط الجراحة.
- ضمن مجموعة **ULA** ارتبطت بشكل مهم إحصائياً مع درجة الاستمساك بعلاقة عكسية، حيث تكون نوعية الحياة أفضل كلما انخفضت درجة السلس (زيادة معدل الاستمساك).

9-2-2-تحليل درجة تراجع الورم:

الجدول10: مقارنة مرحلة الورم بعد وقبل تطبيق العلاج المساعد NCRT								
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig.(2-tailed)
				Lower	Upper			
TNM- stage & pTNM-stage	1.000	.866	.173	.643	1.357	5.774	24	.000
T stage & pT- stage	1.640	1.440	.288	1.046	2.234	5.695	24	.000

مقارنة المتوسطات				
	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
TNM- stage	2.65	66	.480	.059
pTNM-stage	1.76	66	1.278	.157
T stage	3.41	66	.495	.061
pT- stage	1.52	66	1.280	.158

- أدى العلاج المساعد لتراجع في درجة الورم لدى ما نسبته 54.3% من العينة.
- في حين تطور النكس لدى 30% من مرضى العينة.
- تضمن التصنيف TNM بعد التداخل 43.5% من الدرجة III و27.3% من الدرجة0 و15.2% درجة II و13.6% درجةI.
- حدثت الاستجابة التامة 25.8% (13 مريضاً) ULA وفقط (4 مرضى) ضمن مجموعة APR. وبدراسة تمايز الورم نسيجيا توزعت الأورام بين 65% متوسطة التمايز و21.2% سيئة التمايز و13.6% جيدة التمايز.
- يلاحظ من الجدول أن العلاج المساعد سبب تراجعاً مهماً في درجة الورم ومرحلة الغزو الموضع. تبين في تحليل المجموعات أن التحسن كان أوضح ضمن مجموعة ULA مقارنة مع APR.

10-2-2- تحليل البقيا:

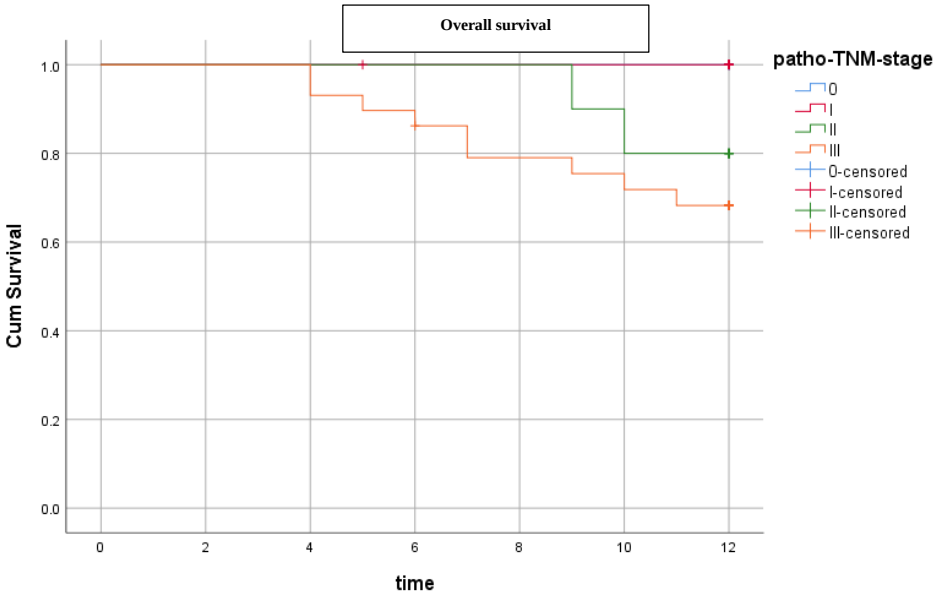
الجدول11: تحليل الانحدار الخطي وحيدNon-Adjusted ومتعدد العواملAdjusted للبقيا OS								
	P-value	Adjusted Odds Ratio	95.0% CI for AOR		P-value	Non-Adjusted Odds Ratio	95.0% CI for C)R	
			Lower	Upper			Lower	Upper
العمر	0.006	47.196	3.012	739.586	0.006	5.133	1.614	16.330
الجنس	0.475	1.788	0.364	8.795	0.307	1.711	0.610	4.797
pTNM-stage	0.051				0.004			
stage(I)	0.246	6.972	0.263	184.949	0.610	2.125	0.117	38.481
stage(II)	0.040	29.604	1.162	754.017	0.002	27.818	3.235	239.235
stage(III)	0.006	140.582	4.212	4692.253	0.008	25.500	2.358	275.735
درجة تمايز الورم	0.041				0.006			
تمايز ورم سيء	0.166	8.051	0.421	154.132	0.223	3.862	0.439	33.978
تمايز الورم جيد	0.014	298.558	3.128	28498.043	0.007	29.333	2.558	336.387

- خلال المتابعة على مدى 12 شهرا حدثت الوفاة لدى 11 مريضاً16%(5 ضمن مجموعة **ULA** و6 ضمن **APR**) حدثت معظم الوفيات خلال 9 أشهر من التداخل وسطيا.
- بلغت البقيا الكلية في تمام فترة المتابعة 83%، وبلغ معدل البقيا الخالية من الورم 77% (11 وفاة، و4 مرضى استمروا على قيد الحياة دون تحقيق الشفاء).
- بسبب صغر حجم العينة تم إجراء تحليل البقيا عبر مقاييس الانحدار الخطي **linear regression analysis** ليتبين أن أرجحية البقيا الكلية **overall survival** ترتبط بكل من العمر ومرحلة الورم **TNM** ودرجة تمايز الورم و**NAR** (***P*=0.006, 0.004, 0.006, 0.018**) على الترتيب).
- فكلما كان العمر أصغر وتمايز الورم أفضل ومرحلته الورمية أقل ازدادت أرجحية البقيا.

(مخطط1)

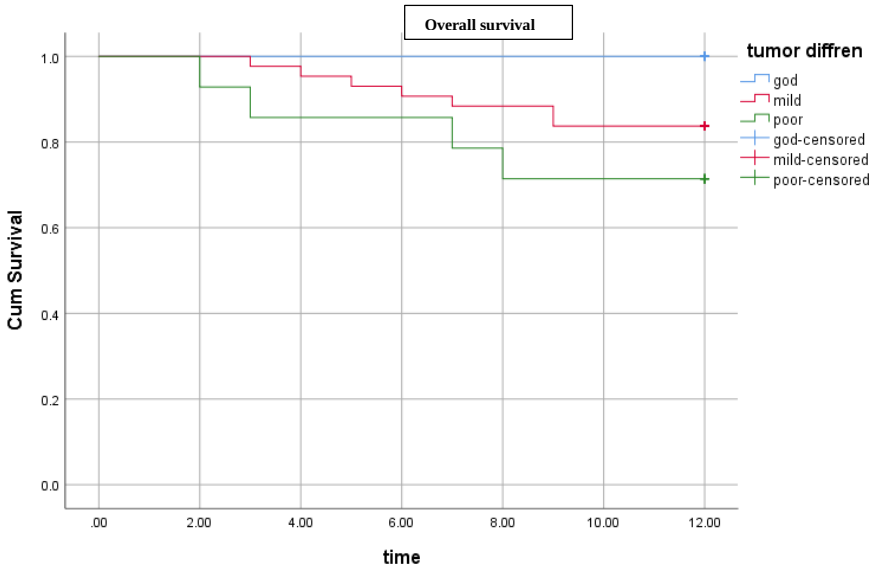
- لكن بإجراء تعديل لمقاييس الانحدار متعدد العوامل تبين أن البقيا تتعلق بشكل رئيسي مع درجة تمايز الورم (تحديدا جيد التمايز دون أن تتعلق بالتمايز السيء للورم) والعمر وتصنيف **TNM**.

أكثر العوامل الإنذارية أهمية حسب دراستنا هو العمر المتقدم وعدم تحسن درجة الورم النسيجية والتي تترافق مع انخفاض درجة تمايز الورم. (مخطط2)



مخطط1: علاقة البقيا الكلية مع مرحلة الورم وفقا للدراسة النسيجية pTNM.

- نلاحظ من هذا المخطط أن البقيا محتفظ بها في حال مرحلة الورم وفقا للدراسة النسيجية ضمن المراحل الباكرة (استجابة تامة أو جزئية للعلاج المساعد).
- في حين تنخفض البقيا مع الزمن كلما ارتفعت مرحلة الورم النسيجية (استمرار مرحلة الورم رغم العلاج المساعد "التعنيد"، أو تطور مرحلته "النكس").



مخطط2: علاقة البقيا الكلية مع درجة تمايز الورم differentiation.

- نلاحظ أن البقيا أفضل كلما كان تمايز الورم أفضل.
- الأورام جيدة التمايز بشكل عام تتقارب فيها معدلات البقيا وتبقى ثابتة.
- حدثت وفاة واحدة بعمر 12شهر بعد التداخل لمجموعة الورم جيد التمايز لا تتعلق بالحالة الصحية للمريض.
- تنخفض معدلات البقيا بمرور الوقت لكل من الأورام متوسطة وسيئة التمايز.

11-2-2- دراسة الاستمساك continence ضمن مجموعة الحفاظ على المعصرة(N=41):

- تم استخدام مقياس ويكسنر **Wexner** لتحديد كفاءة الاستمساك كونه من أفضل المقاييس المستخدمة عالميا، وهذا المقياس يتضمن 5 أسئلة تم توجيهها للمريض لتحديد مدى تحكمه بإمرار كل من الغازات والسوائل والمواد الصلبة عبر الشرج، استعماله للرفادة **(pad wear)** بالإضافة لسؤاله عن تغيرات نمط الحياة (اعتماده على الغير..)، والتلاؤم مع وضعه الحالي.
- يقدر المريض القيم السابقا وفقا لـ: (0=أبدا،1:= نادرا، 2: أحيانا، 3=عادة، 4=دائما) ونحصي المجموع الكلي للقيم.

– وتفسر النتائج التي يجب أن تتوزع بين (0–20) حيث أن 0= استمساك تام، 20= يوجد سلس تام.

ضمن عينة دراستنا اخترنا القيم التالية: 0–5← استمساك جيد، 5–15← استمساك أو سلس متوسط، 15–20← سلس مهم.

– استخدمنا أيضاً مشعر LARS SCORE في دراسة الاستمساك وهو مقياس نقاط تتم فيه الإجابه عن 5 أسئلة حول التحكم بمرور كل من الغاز والفضلات السائلة والخروج بشكل عام خلال ساعة بعد التغوط والزحير البرازي. تأخذ كل منها ثلاثة قيم : مطلقا وأقل من مرة أسبوعيا وأكثر من مرة اسبوعيا. عدى معدل التغوط ليأخذ أربعة قيم : أكثر من 7 مرات يوميا، 4–7 مرات يوميا، 1–3 مرات يوميا، أقل من أربعة مرات يوميا. تفسر نتائج القيم على الشكل التالي: حتى 20 نقطة (لا يوجد متلازمة LARSS)، 21–29 (LARS خفيفة)، 30–42 (LARS شديدة). (الجدول11)

الجدول 12: استمساك المعصرة الشرجية

		N	Valid Percent%
WEXNER score	جيد<4	**23**	**59.0**
	متوسط 4–12	**8**	**20.5**
	سيء>12	**8**	**20.5**
	Total	**39**	**100.0**
		N	**Valid Percent %**
LARS score	لا 0–20	**25**	**64.1**
	خفيف(21–29)	**9**	**23.1**
	شديد (30–42)	**5**	**12.8**
	Total	**39**	**100.0**

12-2-2- الاختلاطات:

الجدول13: الاختلاطات						
الاختلاط	**ULA N=41**		**APR N=25**		مجموع **N=66**	*%*
لا	27	%65.9	15	%60	42	%63.6
انتان الشق الجراحي	6	%14.6	3	%12	9	%13.6
خراجة	1	%2.4	4	%16	5	%7.6
تسريب	4	%9.8	0	0	4	%6.1
أذية أعصاب ودية	1	%2.4	1	%4	2	%3
نزف	2	%4.9	2	%8	4	%6.1

- حدثت الاختلاطات فيما نسبته 36% من مرضى العينة ولم تتعلق بأي من نمطي الجراحة (P=0.06).
- أشيعها ضمن مجموعة ULA هو انتان الشق الجراحي 14.6% يليه التسريب 9.8%.
- أما ضمن مجموعة APR غلب تشكل الخراجة 16% ويليه انتان الشق الجراحي 12%.
- تساوت المجموعتان في حدوث النزف 8% لكل منهما وكذلك بتطور أذية الأعصاب الودية 4% لكل منهما.

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية

تمت مراجعة الأدب الطبي خلال العقد السابق ليتبين عدم وجود دراسة شبيهة بدراستنا من حيث تناولها لنوعية الحياة والبقيا ودرجة التراجع الورمي، ومقارنتها ما بين نوعي الجراحة APR و ULA.

ولذلك سيتم مقارنة كل منها مع دراسة توافق المعطى الذي ستتم مناقشته على حدة.

3-1- لمحة عن دراسات المقارنة:

الجدول14: ملخص للدراسات العالمية المقارنة

الباحث	الدولة	السنة	ULA			APR			Others	
			عدد	عمر (وسطي)	إناث	عدد	عمر (وسطي)	إناث	النسبة APR\ULA	النسبة ذكور/إناث
دراستنا	سوريا	2023	41	59	%34	25	**59 ±10.3**	%36	1:1.64	1:1.8
Gawad.w(10)	مصر	2014	61	48	%27	50	48	%28	1:1.2	**1:2.5**
Russell(4)	الولايات المتحدة	2015	615	57-42	%33.3	372	66-33	%33.6	1:1.6	1:1.9
Partl(11)	أستراليا	2020	158	63	%37	122	67	%27	1:1.2	1:2
Nahas S.C(12)	البرازيل	2020	62	**61**	**%58**	86	**61**	%48	0.7:1	0.8:1
Kang S(5)	كوريا	2021	**268**	**59**	**%35**	**74**	**61**	**%24**	1:3	1:2
Kyong.S(13)	كوريا	2021	104	57	%42	79	59	%31	1:1.3	1:4.5

مقارنة الاستمساك ضمن مجموعة الحفاظ على المعصرة

الدراسة	الدولة	السنة	عدد المرضى	العمر الوسطي
دراستنا	سوريا	2023	41	59
Khaled M(14)	مصر	2015	45	54.7
Sun .G (15)	الصين	2020	35	53.7

- تراوحت دراسات المقارنة من ناحية النشر خلال العقد السابق 2014-2021م وتوزعت ما بين عدة دول وقارات.

- تباينت الدراسات من حيث عدد المرضى بسبب الفترة الزمنية لكل دراسة وعدد المراكز المتضمنة في كل منها.
- تقارب العمر الورسطي لعينة دراستنا مع معظم دراسات المقارنة عدا الدراسة المصرية التي تضمنت مرضى بأعمار أقل (عقد كامل 10 سنوات)، وكذلك الدراسة الروسية التي قسمت المرضى إلى فئتين أقل من 60 سنة وآخرى أكبر.

3-2- مقارنة نوعية الحياة:

جدول15 : مقارنة نوعية الحياة الكلية

نوعية الحياة		**دراستنا** – بعد 12 شهر			**Kang 2021** (5)– بعد 12 شهر			**Russell 2015** (4)– بعد 12 شهر		
		ULA	**APR**	**P**	**ULA**	**APR**	**P**	**ULA**	**APR**	**P**
الكلية **global QOL**		26.4±58	19.7±46.7	0. 06	19.2±62	19.6±58.7	0.05<	لا فرق إحصائي هام		
نوعية حياة وظيفية										
صورة الجسم		21.5±78.2	20.2±67	**0.023**	22.6±74.9	25.8±66.3	**0.005**	%78	%70	**0.05>**
النظرة المستقبلية		22.7±61.5	20.2±54	**0.047**	27.7±61.3	29.9±58.6	0.05<	%66	%68	0.05<
الوظيفة الجنسية	ذكور	13.2±15.7	10.9±14.5	0.224	21.2±14	9.9±16.5	0.05<	%38	%36	0.05<
	إناث	4.2±10.7	5.3±11.5	0.32				%22	%19	0.05<
الاستمتاع الجنسي	ذكور	10.3±19.8	10.4±18.8	0.64	27±24.2	19.5±13.9	**0.05>**	%53	%42	**0.02**
	إناث	13.3±15.8	9.4±14.8	0.62				%40	%36	0.05<
نوعية حياة عرضية										
اضطرابات تبول		9.1±20.8	8.1±25.4	**0.032**	13.5±11.9	14.8±18.4	**0.01**	%21	%38	**0.03**
تأثرات جانبية **NRCT**		10.2±15.8	10.7±16.5	0.8	15.2±10.4	11.4±10.3	0.05<	%17	%18	0.05<
أعراض هضمية		9.6±30.5	13.6±20	**0.013**	13.4±15.2	11.4±10.3	**0.05>**	%19	%16	**0.000**
اضطرابات جنسية	ذكور	14.1±42.9	12.4±50.2	0.17	34.9±38.4	35.3±51.3	**0.003**	%62	%56	0.05<
	إناث	12.1±32.9	10.2±39.2	0.26	30.2±25.4	2.1±5.9	**0.05**>	%47	%55	0.05<
نقص الوزن		11.1±12.3	10.8±13.9	0.4	18.9±8.3	12.5±5.6	0.05<	%10	%5	**0.000**

1-2-3-<u>دراسة نوعية الحياة الوظيفية:</u>

- تظهر نوعية الحياة الكلية في دراستنا متقاربة مع دراستي المقارنة دون وجود فرق إحصائي هم خلال الفترة القريبة من المتابعة.
- لاحظنا عدم وجود فرق احصائي هام في نوعية الحياة الكلية **global QOL** بين نمطي الجراحة خلال بعد 12 شهر من التداخل في مجموعة دراستنا **(P= 0. 06)** ، ظهرت الأهمية الإحصائية فقط ضمن نظرة المريض لصورة الجسم **(P=0.023)** لصالح مجموعة **ULA**. ولوحظت أهمية طفيفة في نقطة النظرة المستقبلية للمريض أيضاً لصالح مجموعة **ULA (P=0.047).**
- بالمقارنة مع نتائج دراسة Kange (5) من ناحية نظرة المريض لصورة الجسم **(P=0.005)** لصالح **ULA** تظهر أهميتها خلال السنة الأولى وكذلك من ناحية الاستمتاع الجنسي.
- في دراسة **Russell** (4) تبين وجود فرق إحصائي هام ما بين مجموعتي الجراحة خلال السنة الأولى من ناحية نوعية الحياة الوظيفية في عدة نواح دون فرق هام في نوعية الحياة الكلية. حيث تبين أن مرضى مجموعة **APR** يعانون بشكل أكبر من ناحية نظرة المريض لصورة جسمه **body image (70.3 مقابل 78، P=.0005)** والاضطرابات الجنسية لدى الرجال فقط **(41.7** مقابل **52.7، P=0.02)** مقارنة مع مجموعة **SSS**. في حين لم تختلف النتائج بين نمطي الجراحة من ناحية النظرة المستقبلية والاضطرابات الجنسية عند النساء. لوحظت الاضطرابات الجنسية أوضح ضمن هذه الدراسة لأنها تضمنت مجموعة عمرية أقل **(30-40)** بنسبة أكبر من الدراسات المقارنة الأخرى.

2-2-3-دراسة نوعية الحياة العرضية:

- تبين أفضلية APR مقارنة مع ULA من ناحية الأعراض خاصة فيما يتعلق بالأعراض الهضمية في دراستنا والدراسات المقارنة. إذ ظهرت أهمية إحصائية عالية بدراسة تحت المجموعات **(P= 0.013, <0.05, 0.000)**. من ناحية اضطرابات التبول لوحظ الفرق مهما لصالح **ULA**.
- استمر هذا الفرق الإحصائي الهام على مدى المتابعة على 3 سنوات وفق دراسة Kang.
- أظهرت الدراسة **Russell** (4) إضافة لما سبق مجدداً اضطرابات جنسية لدى الذكور والإناث **(P=0.003,<0.05)**، وكذلك معدلات أعلى من نقص الورزن ظهرت ضمن مجموعة ULA.
- ويلاحظ اتفاق نتائج دراستنا مع الدراسة **Russell** (4) أيضاً من ناحية نظرة المريض لصورة جسمه وكذلك من ناحية النظرة المستقبلية للمريض.
- الاختلاف في بقية عناصر نوعية الحياة في هذه الدراسة يمكن تفسيره بعدم إكمال جميع مرضى عينة الدراسة **Russell** (4) لتقيم نوعية الحياة من جهة كما أن 43% من المرضى ممن خضعوا لـ **APR** كان من المخطط أن يجرى لهم **SSS** دون أن تذكر الدراسة سبب هذا التحول.
- دراستا المقارنة أيضاً لم تذكرا تأثير استمساك المعصرات على نوعية حياة المرضى.

2-2-3-العوامل التي أثرت في نوعية الحياة بعد 12 شهر من التداخل:

- بعد التداخل ارتبطت نوعية الحياة الكلية مع تناقص حجم الورم ومعدل الاستجابة النسيجية وبشكل أهم في حال الاستجابة النسيجية التامة وكذلك مع درجة تمايز الورم، وكما ذكرنا سابقا بنمط الجراحة.

- ضمن مجموعة **ULA** ارتبطت بشكل مهم إحصائيا مع درجة الاستمساك بعلاقة عكسية، حيث تكون نوعية الحياة أفضل كلما انخفضت درجة السلس (زيادة معدل الاستمساك).
- لم تناقش دراستا المقارنة العالميتين العوامل التي أثرت في نوعية الحياة.

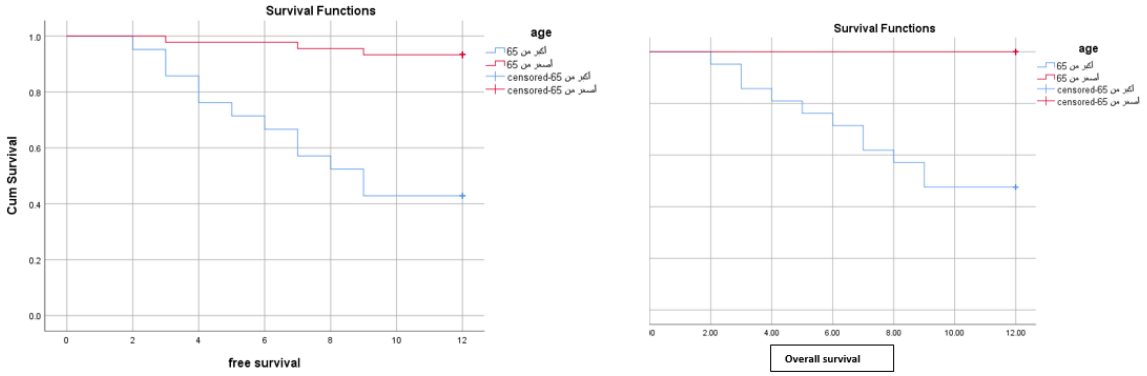
3-3- تحليل البقيا ومقارنتها مع الدراسات العالمية:

جدول16: تحليل البقيا ومقارنتها

الباحث	الدولة	مدة المتابعة	السنة	البقيا الكلية OS 12شهر			البقيا الخالية من الورم DFS 12 شهر		
				ULA	APR	P	ULA	APR	P
دراستنا	سوريا	12شهرا	2023	%87	%76	0.34	%80	%72	0.403
Gawad.w(10)	مصر	34 شهرا	2014	%97	%95	0.94	-	-	-
Partl(11)	أستراليا	60 شهرا	2020	%97	%96	0.05<	%96	%90	0.05<
Nahas S.C(12)	البرازيل	32 شهرا	2020	%90	%85	0.05<	%29	%87	0.05<
Kyong.S(13)	كوريا	60 شهرا	2021	98%	93%	0.05<	%92	%88	0.05<

- خلال المتابعة على مدى 12 شهرا:
- بلغت البقيا الكلية 87% ضمن مجموعة ULA و 76% لمجموعة APR في دراستنا.
- هذا الفرق في البقيا الكلية لم يكن رغم ذلك مهما إحصائيا.
- كذلك بلغت البقيا الخالية من الورم 80% ULA مقابل 72% APR في دراستنا دون أهمية إحصائية.
- اعتمدت دراسات المقارنة متابعة طويلة الأمد (>30 شهرا) وعليه تمت العودة إلى مخطط Kaplan-Meier لتحديد معدلات البقيا خلال 12 شهر لتتوافق مع مدة دراستنا.
- تتفق دراستنا مع دراسات المقارنة من حيث عدم وجود فرق إحصائي مهم ما بين نمطي الجراحة في معدلات البقيا الكلية والبقيا الخالية من الورم خلال 12شهرا من المتابعة.

- تنخفض معدلات البقيا بشكل عام في دراستنا مقارنة مع الدراسات العالمية بسبب حدوث الوفيات ضمن المجموعة العمرية أكبر من 65سنة والتي تميزت بمعدلات عاليه من المراضة المرافقة (مخطط3).



مخطط3: البقيا والبقيا الخالية من الورم حسب نوع الجراحة مقسمة حسب المجموعة العمرية.

4-3- مقارنة الاستمساك:

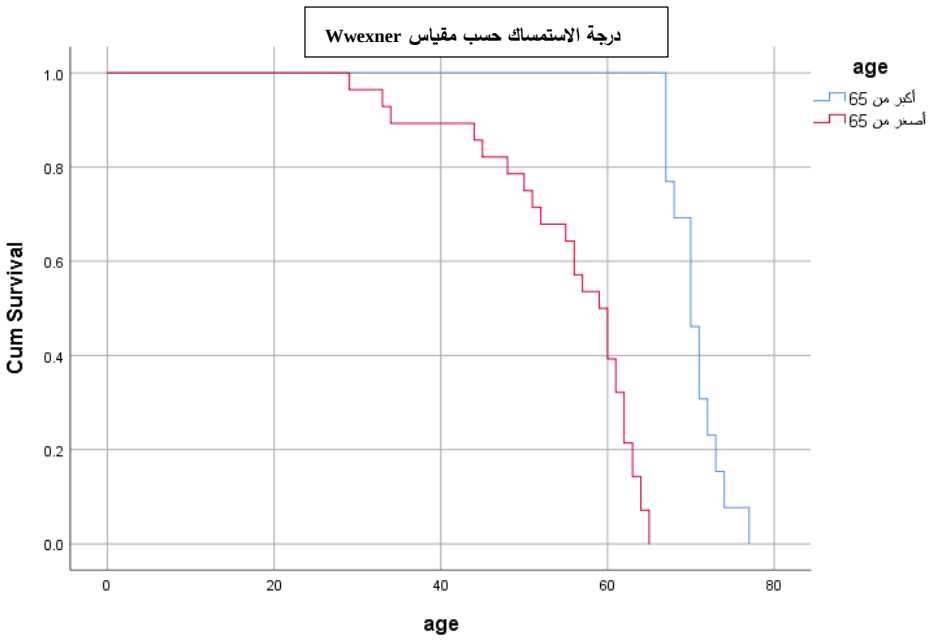
جدول17: مقارنة الاستمساك

الدراسة	Wexner score				LARS score			
	جيد < 4	متوسط 12-4	سيء> 12	متوسط القيم	لا يوجد 20-0	خفيف 29-21	شديد 42-30	متوسط القيم
دراستنا	(%59)23	(%25)10	(%15)6	6±6.08	(%64)25	(%23)9	(%12)5	10±22
Khaled M(14)	(%86)39	-	(%4.4)2	-	-			
Sun .G (15)		-		4.3±5.9	(%11.4)5	(%40.9)18	(%47.7)21	6.96±29

- بلغ متوسط مقياس ويكسنر للاستمساك 6±6.08 ومقياس **LARS SCORE** 10±22 بعد 6 أشهر من إغلاق اليستومي الحماية.

- تضمنت العينة حوالي 85% باستمساك جيد لمتوسط ولم تتجاوز نسبة السلس الهام أو التام 15%.

- بالمقارنة لوحظ أن نسبة الاستمساك الجيد يصل إلى 86% من عينة دراسة Khaled M (14)، ولم يتجاوز السلس الهام 5%. ويجب أن نذكر أن المجموعة العمرية لدراسته أقل (بأعمار 40).
- الفرق الهام ما بين دراستنا و Khaled M (14) يظهر بشكل رئيس بسبب المجموعة العمرية أكبر من 65سنة (المخطط4)



المخطط 4: العلاقة استمساك– عمر.

- فيما يتعلق بمشعر متلازمة الاستئصال الأمامي المنخفض **LARS SCORE** كانت النتائج أفضل في دراستنا بالمقارنة مع دراسة Sun G (15) التي اعتمدت على استئصال جزء من المعصرة الشرجية، كما أنها تضمنت أوراما أكثر انخفاضا من دراستنا، بالإضافة إلى أن العلاج المساعد الشعاعي والكيماوي ترافق في دراستنا مع معدلات أعلى من التراجع الورمي وتحقيق استجابة نسيجية PCR أكبر.

الفصل الثالث: المناقشة Discussion

في هذا الفصل تمت دراسة نتائج البحث بالمقارنة مع الدراسات العالمية ما بين إجرائي الاستئصال الأمامي المنخفض ULA والبتر البطني العجاني APR مع فترة متابعة استمرت 12 شهرا.

- صمم هذا البحث لدراسة الفوارق في نتائج الاستئصال الجراحي لأورام المستقيم ذات الطبيعة الغدية Adenocarcinoma المنخفضة التوضع، وتحديدا ما بين الاستئصال المستقيمي الأمامي المنخفض والبتر البطني العجاني، من حيث النتائج وتأثيرها على حياة المريض.
- ضم البحث 66 مريضاً بورم مستقيمي منخفض التوضع (4–5 سم عن حافة الشرج)، أجري لـ 41 مريضاً(62%) ULA و لـ25 مريضاً(38%) APR.
- من ناحية العمر تقاربت المجموعة العمرية لمجموعتي الجراحة دون أن تسبب فارقا إحصائيا هاما (P=0.8) وتراوحت أعمار مجموعات دراسات المقارنة وسطيا ما بين 50–63 سنة، والتي أيضاً لم يكن للعمر فيها أهمية إحصائية ما بين مجموعتي الدراسة.
- أجريت الجراحة ULA بشكل أكبر ضمن مجموعة دراستنا بنسبة 1:1.6 وهذا ما يتفق مع التوجه العالمي لزيادة نسب إجراء ULA مقابل APR بعد تطبيق العلاج المساعد ما قبل الجراحة، والذي ظهر جليا من خلال المقارنة مع أغلب دراسات المقارنة التي تبين فيها استخدام ULA على نطاق أوسع ما عدى في دراسة وحيدة (Nahas S.C) (12) استمر إجراء APR بنسبة أكبر 0.7:1 دون سبب صريح، عزته جزئيا إلى عدم القدرة على الحفاظ على المصرة الشرجية، واعتمادها لحواف استئصال واسعة.

- من ناحية الجنس توزع المرضى بشكل متكافئ بين نمطي الجراحة دون فوارق إحصائية هامة (P=0.87)، وبالمقارنة مع الدراسات العالمية أيضاً لوحظ عدم وجود فوارق في التوزع الجنسي بين نمطي الجراحة على الرغم من غلبة الذكور ضمن العينة ككل ليصل في بعض الدراسات إلى 4 أضعاف (Kyong S)(13).
- تباينت الأورام بين نوعي الجراحة من ناحية البعد عن حافة الشرج (P=0.00) حيث استخدمت تقنية APR في الأورام القاصية (أقل من 3سم) وULA في الأورام الأبعد عن الشرج (4–5سم)، كما اختلفت من حيث حجم الورم الوسطي (P=0.024) حيث كانت أورام APR أكبر حجما. هذه الموجودات متوافقة مع الدراسات المقارنة ومع التوجه العالمي.
- لم تختلف مجموعتا الدراسة من ناحية الأعراض والمراضة المرافقة بشكل هام إحصائيا، وقد غلب وجود عدة أعراض معا (41%) في ULA، وكذلك في APR. تضمنت ULA 5 مرضى بلا أعراض صريحة موجهة واكتشفت الأورام صدفة (12.2%). وضمن مجموعة APR لوحظ وجود انسداد هضمي كأحد الأعراض الأكثر تواردا 7(28%) بما يتوافق مع حجم الأورام الأكبر وتوضعها قاصيا ضمن القناة الشرجية.
- غابت المراضة المرافقة لدى 46.3% و40% ضمن مجموعتي ULA وAPR على التوالي.
- تضمنت الدراسة أوراما من الدرجتين النسيجيتين T3-4 بشكل رئيسي، وتوزعت بشكل متجانس ما بين نوعي الجراحة. وغلبت المرحلة T3 (39 مريضاً 59%)
- غلبت المرحلة III (43مريضاً) على الأورام بمرحلة II (23 مريضاً) وأيضاً توزعت بشكل متناظر بين مجموعتي الجراحة دون أهمية إحصائية.

- يلاحظ تحسن في التصنيف المرحلي ما بعد الإجراء مقارنة مع ما قبله لدى كلا نمطي الجراحة (P=0.0000).
- حدثت الاستجابة الجزئية لـNCRT بدراسة العينة النسيجية المستأصلة لدى28%(19 مريضاً) واستجابة تامة لدى ربع مرضى العينة (17 مريضاً).
- استمرت مرحلة الورم نفسها لدى ربع عينة المرضى (17 مريضاً)، وتطورت مرحلة الورم لدى 19.7%(13 مريضاً).
- عند مقارنة نوعي الجراحة لوحظ أن درجة التحسن النسيجي أكبر وبدلالة الإحصائية لصالح مجموعة ULA (P=.0000) من حيث معدل الاستجابة للعالج المساعد ما قبل التداخل.
- بالنسبة لدرجة التمايز الورمي: غلبت الأورام متوسطة التمايز (65.2%) لتليها سيئة التمايز (21.2%) في حين لم تتجاوز جيدة التمايز 13.6% من مرضى العينة. وقد توزعت بشكل متجانس بين نمطي الجراحة (P=0.4).
- فيما يتعلق بحجم الورم: بلغ متوسطه بعد التدبير 2.6± 1.7سم كما لوحظ تناقصه بشكل مهم إحصائيا في كلا مجموعتي الجراحة (ULA, APR, P= 0.021, 0.011على الترتيب)، وكان بشكل أهم ضمن المجموعة ULA مقارنة مع APR.

نوعية الحياة:

- بدراسة نوعية حياة المريض قبل التداخل من خلال استبيان EURO-38-C لوحظ أن وسطي نوعية الحياة الكلية قبل التداخل 100/39 (2-83). وبإعادة طرح نفس الأسئلة على المرضى بعد 12 شهر من التداخل، لوحظ تحسن نوعية الحياة الكلية لتصل إلى

100/51(6−100). وبالاستعانة باختبار العينات المزدوجة لوحظ الفرق مهماً إحصائياً **(P=0.003)**. وتتفق دراستنا مع الدراسات العالمية في هذا الخصوص.

- تتفق دراستنا مع الدراسات العالمية بعدم وجود فروق إحصائية مهمة خلال الفترة القريبة من التداخل من ناحية نوعية الحياة الكلية.
- في شق نوعية الحياة الوظيفية اتفقت دراستنا مع دراستي المقارنة من حيث أفضلية **ULA** على **APR** من ناحية نظرة المريض لصورة جسمه خلال 12 شهر من التداخل. كما أظهرت دراستا المقارنة أفضلية **ULA** ضمن مجموعة الاستمتاع الجنسي بين مجموعتي الجراحة لصالح **ULA** وهذا ما لم تلحظه دراستنا، ويمكن تفسير ذلك بمتوسط الأعمار الأكبر ضمن مجموعة دراستنا إضافة إلى الاختلافات الثقافية بين المجتمعات المدروسة.
- تختلف دراستنا قليلا عن دراستي المقارنة في نقطة نظرة المريض المستقبلية التي أظهرت أفضلية طفيفة لمجموعة **ULA** مقارنة بـ APR (0.047)، في حين لم تختلف في دراستي المقارنة.
- في الشق اللعرضي لنوعية الحياة: اتفقت دراستنا مع دراسات المقارنة على وجود فرق إحصائي مهم ما بين مجموعتي الدراسة لناحية أفضلية **APR** مقارنة مع **ULA** ضمن جزئيتي اضطرابات التبول والأعراض الهضمية.
- في حين لم تختلف بقية العناصر بين مجموعتي الجراحة في دراستنا.
- مجددا أظهرت دراسة **Kang** (5) وجود اضطرابات جنسية لدى كل من الذكور والإناث دون أن تلحظها دراستنا ودراسة المقارنة الأخرى **Russell**(4).

- أيضاً أظهرت دراسة **Russell**(4) انخفاضا في الوزن أكبر ضمن مجموعة **ULA** دون أن تلحظها دراستنا ولا دراسة **Kang** (5).
- بعد التداخل ارتبطت نوعية الحياة الكلية مع تناقص حجم الورم ومعدل الاستجابة النسيجية وبشكل أهم في حال الاستجابة النسيجية التامة وكذلك مع درجة تمايز الورم، وكما ذكرنا سابقا بنمط الجراحة. ضمن مجموعة **ULA** ارتبطت بشكل مهم إحصائيا مع درجة الاستمساك بعلاقة عكسية، حيث تكون نوعية الحياة أفضل كلما انخفضت درجة السلس (زيادة معدل الاستمساك).
- لم تناقش دراستا المقارنة العالميتين العوامل التي أثرت في نوعية الحياة.

البقيا:

- خلال المتابعة على مدى 12 شهرا: بلغت البقيا الكلية 87% ضمن مجموعة **ULA** و 76% لمجموعة APR في دراستنا.هذا الفرق في البقيا الكلية لم يكن رغم ذلك مهما إحصائيا.
- كذلك بلغت البقيا الخالية من الورم 80% **ULA** مقابل 72% APR في دراستنا دون أهمية إحصائية.
- اعتمدت دراسات المقارنة متابعة طويلة الأمد (>30 شهراً) وعليه تمت العودة إلى مخطط Kaplan-Meier لتحديد معدلات البقيا خلال 12 شهراً لتتوافق مع مدة دراستنا.
- تتفق دراستنا مع دراسات المقارنة من حيث عدم وجود فرق إحصائي مهم ما بين نمطي الجراحة في معدلات البقيا الكلية والبقيا الخالية من الورم خلال 12شهرا من المتابعة. تتعدل هذه القيم خلال المتابعة على المدى الطويل حيث أظهرت دراسة كل من Partl

(11) و(12)Nahas أفضلية ULA من حيث البقيا الكلية والخالية من الورم. بالمقايل أظهرت دراستا (12)Gawad .W و Kyong (13) عدم وجود فارق مهم على المدى الطويل وأن كلا نمطي الجراحة يحققان نتائج متماثلة من ناحية البقيا على المدى الطويل.

- تنخفض معدلات البقيا بشكل عام في دراستنا مقارنة مع الدراسات العالمية بسبب حدوث الوفيات ضمن المجموعة العمرية أكبر من 65سنة والتي تميزت بمعدلات عاليةٍ من المراضة المرافقة.

الاستمساك:

- ضمن مجموعة ULA تم تقييم فعالية الاستمساك باستخدام مقياس Wexner و LARS SCORE ليبلغ متوسط مقياس ويكسنر Wexner للاستمساك 6.08±6 و مقياس LARS 22±10 بعد 6 أشهر من إغلاق اليستومي الحماية.

- تضمنت العينة حوالي 85% باستمساك جيد لمتوسط ولم تتجاوز نسبة السلس الهام أو التام 15%.

- بالمقارنة مع الدراسات العالمية لوحظ أن نسبة الاستمساك الجيد يصل إلى 86% في عينة دراسة Khaled M، ولم يتجاوز السلس الهام 5%. ويجب أن نذكر أن المجموعة العمرية لدراسته أقل (بأعمار 40). حيث لوحظ الفرق الهام ما بين دراستنا و Khaled M (14)بشكل رئيس بسبب المجموعة العمرية أكبر من 65سنة. فيما يتعلق بمشعر متلامة الاستئصال الأمامي المنخفض **LARS SCORE** كانت النتائج أفضل في دراستنا بالمقارنة مع دراسة Sun G (15) التي اعتمدت على استئصال جزء من المعصرة الشرجية، كما أنها تضمنت أوراما أكثر انخفاضا من دراستنا، بالإضافة إلى أن العلاج المساعد الشعاعي

والكيماوي ترافق في دراستنا مع معدلات أعلى من التراجع الورمي وتحقيق استجابة نسيجية PCR أكبر.

موجز: بنتيجة هذه الدراسة وبمقارنتها مع الدراسات العالمية لوحظ أن لا فرق مهم بين نمطي الجراحة في نوعية الحياة الكلية خلال المتابعة على المدى القريب بشكل عام، لكن تتفوق ULA على APR في بعض جزئيات نوعية الحياة الوظيفية، في حين تستمر اضطرابات التبول والاضطراي=بات الهضمية بشكل أكبر ضمنها عند مقارنتها مع APR. يعتبر الحفاظ على المعصرة مع تحقيق استمساك جيد عنصرا مهما في تحسين نوعية حياة المريض.

الفصل الرابع: الخلاصة Conclusion

1-1- تمهيد:

هناك توجه أكبر عالمياً نحو استخدام تقنية الاستئصال المستقيمي الأمامي المنخفض في أورام المستقيم القاصية بشكل مفضل على البتر البطني العجاني، والذي لاحظناه ضمن دراستنا وفي الدراسات المقارنة، لكن تبين إحصائياً أن كلاهما ممكن ولا أفضلية لأحدهما على الآخر على المدى القريب في تحسين البقيا ولا نوعية الحياة.

1-2- الاستنتاجات:

- مايزال البتر البطني العجاني APR تدبيراً رئيسياً في الأورام المنخفضة في الوصل المستقيمي الشرجي (4 سم عن الحافة). على الرغم من تزايد عدد إجراءات الحفاظ على المعصرة الشرجية "البتر الأمامي المنخفض ULA" بنسبة 3:1 وهذا يتفق أيضاً مع التوجهات العالمية.
- العلاج المساعد الشعاعي الكيماوي NRCT يعد حجر زاوية في تدبير سرطان المستقيم والشرج خلال الحقبة الحالية ويسهم في تحسين نوعية الحياة للمريض، وتؤيد دراستنا استخدامه للأورام الحدية.
- نوعية حياة المريض ترتبط ارتباطا عضويا بتحسن المرحلة النسيجية للورم وخاصة بالإستجابة للعلاج المساعد بغض النظر عن الجراحة.
- تتفوق ULA على APR في جزئيات محددة من نوعية الحياة خلال المتابعة على المدى القريب وتحديدا ضمن الناحية الوظيفية، في حين تتفوق APR من ناحية تحسن الأعراض وخاصة الهضمية.

- التحول باتجاه ULA يحقق تحسنا في نوعية حياة المريض من الناحية النفسية (النظرة لصورة الجسم ونظرة المريض المستقبلية) بشكل مهم.
- تتعلق نوعية حياة المريض ضمن مجموعة البتر الأمامي المنخفض ULA بدرجة الاستمساك بشكل هام.
- البقيا والبقيا الخالية من الورم على المدى القريب متقاربة ما بين نمطي الجراحة، ويمكن أن تتعدل خلال المتابعة على المدى البعيد (3-5 سنوات).

3-1- الصعوبات والمعوقات:

- لم يستخدم الرنين المغناطيسي ولا الأمواج فوق صوتية عبر الشرج بشكلٍ كافٍ لدراسة مرحلة الورم على الرغم من التوصيات العالمية التي تؤكد أهميته في تحديد مرحلة الورم خاصة بعد العلاج المساعد.
- الدراسة قليلة العينة غير معشاة مما يحدد من العشوائية لكن التشابه في توزع عينة المرضى وخصائص المريض ما قبل التداخل تدعم مصداقية النتائج وكذلك توافقها مع الدراسات العالمية المشابهة من حيث التصميم.
- لم نتمكن من استكمال الدراسة على المدى البعيد بسبب ضعف التواصل مع المرضى.

4-1- التوصيات:

- نوصي بانتقاء المرضى بأورام المستقيم المنخفضة بتقنية استئصال المستقيم الأمامي المنخفض بشكل مفضل في أعمار أقل من 65سنة بهدف الحصول على النتائج المفضلة من ناحية البقيا وتحسين نوعية الحياة.
- نوصي بتقنية البتر البطني العجاني كعنصر مهم في تدبير الأورام المستقيمية المنخفضة، غير المستجيبة على العلاج المساعد والتي تشمل المعصرة الشرجية، أو التي تفقدها وظيفتها

بشكل تام عند وضع التشخيص حيث تتساوى مع التقنيات المحافظة على المصرة من ناحية نوعية الحياة والبقيا الكلية ومعدلات النكس.

- نوصي باستخدام العلاج المساعد الشعاعي والكيماوي حيث أنه يقلل من حجم الورم ويساعد في تحسين نوعية حياة المرضى بشكل معزول عند حدوث الاستجابة (خاصة الاستجابة التامة).
- نوصي باستخدام تقنية استئصال المستقيم الأمامي المنخفض بشكل مفضل على البتر البطني العجاني في المرضى بأعمار صغيرة حيث ستتحسن وظيفتهم الحياتية ونظرة المريض لصورته، وبالتالي تؤثر عضويا ونفسا بشكل مفضل.
- نوصي بإجراء دراسة أعمق تتضمن استمرار المقارنة ما بين التقنيتين على المدى البعيد، واستخدام مقاييس وظيفية لتقدير الاستمساك.
- نقترح إجراء مقارنة العلاج التلطيفي فقط مع الاستمرار بالعلاج المساعد فقط مقارنة مع الجراحة للمرضى المتقدمين في العمر أكبر من 65 سنة.

المراجع:

1. Sideris L, Zenasni F, Vernerey D, Dauchy S, Lasser P, Pignon JP, et al. Quality of life of patients operated on for low rectal cancer: Impact of the type of surgery and patients' characteristics. Dis Colon Rectum. 2005;48(12):2180–91.
2. Neuberger L, Braude P, Weeks K, Braude P, Halliday R, McCarthy K, et al. A new stoma for an older person—An association with quality of life and physical function: A systematic review. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2022;70(8):2415–25. Available from: https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.17803
3. Tiselius C, Rosenblad A, Strand E, Smedh K. Risk factors for poor health-related quality of life in patients with colon cancer include stoma and smoking habits. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 2021;19(1):1–11. Available from: https://doi.org/10.1186/s12955-021-01850-5
4. R- PRT, Russell MM, Ganz PA, Lopa S, Yothers G, Ko CY, et al. Comparative Effectiveness of Sphincter-Sparing Surgery Versus Abdominoperineal Resection in Rectal Cancer. 2015;261(1).
5. Kang S bum, Rae J, Jeong S yong, Hwan J, Ahn S, Choi S, et al. The Lancet Regional Health - Western Pacific Quality of life after sphincter preservation surgery or abdominoperineal resection for low rectal cancer (ASPIRE): A long-term prospective , multicentre , cohort study ☆ , ☆☆. Lancet Reg Heal - West Pacific [Internet]. 2021;6:100087. Available from: https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2020.100087
6. Markovic V, Marić H, Marić R, Lalovic N, Lukic R, Kujundzic B, et al. The Quality of Life of Patients with Colorectal Carcinoma and Stoma. Serbian J Exp Clin Res. 2022;0(0).
7. Li Y, Wang J, Ma X, Tan L, Yan Y, Xue C, et al. A Review of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. 2016;12.
8. Cui J, Zhang L, Yang L, Zhu YL, Fang H, Chen B, et al. The prognostic significance of the treatment response of regional lymph nodes and the refinement of the current TNM staging system in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. Cancer Med. 2020;9(24):9373–84.

9. Poylin V, Francone MDTD, Davis MPHK, Paquette IM, Steele MDSR, Feingold MBADL. The American Society of Colon and Rectal Surgeons. 2013. 1191–1222 p.

10. Gawad W, Fakhr I. Sphincter saving and abdomino-perineal resections following neoadjuvant chemoradiation in locally advanced low rectal cancer. J Egypt Natl Canc Inst [Internet]. 2015;27(1):19–24. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jnci.2014.11.002

11. Partl R, Magyar M, Hassler E, Langsenlehner T, Kapp KS. Clinical parameters predictive for sphincter- preserving surgery and prognostic outcome in patients with locally advanced low rectal cancer. 2020;1–10.

12. Nahas SC, Nahas CSR, Pinto RA, Marques CFS, Cecconello I. Outcomes of surgical treatment for patients with distal rectal cancer : A retrospective review from a single university hospital ☪. Integr Med Res [Internet]. 2020;85(2):180–9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.rgmxen.2019.05.009

13. Kyong J, Hee S, Kim C, Yong W, Seong L, Yun H, et al. Sphincter - saving surgery versus abdominoperineal resection in low rectal cancer following neoadjuvant treatment with propensity score analysis. Surg Endosc [Internet]. 2021; Available from: https://doi.org/10.1007/s00464-021-08558-z

14. Madbouly KM, Hussein AM. Changing Operative Strategy from Abdominoperineal Resection to Sphincter Preservation in T3 Low Rectal Cancer after Downstaging by Neoadjuvant Chemoradiation : A Preliminary Report. 2015;

15. Sun G, Zhang ZLH, Zheng GYYK, Meng XHGRG, Furnée HFGEJB. Retrospective study of the functional and oncological outcomes of conformal sphincter preservation operation in the treatment of very low rectal cancer. 2020;1025–34.

16. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. J Gastrointest Oncol. 2012 Sep;3(3):153–73.

17. Mattiuzzi C, Sanchis-gomar F, Lippi G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. 2019;7(21):3–7.

18. Challenges C, Factors R. Colorectal Cancer : A Review of Carcinogenesis , Global. 2022;

19. Kasi A, Abbasi S, Handa S, Al-rajabi R, Saeed A, Baranda J, et al. Total Neoadjuvant Therapy vs Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer A Systematic Review and Meta-analysis. 2020;3(12):1–11.

20. Mbbs IPH, Surg FG, Mepi RMP, Milanzi E, Mbbs PG, Reece JC. RESEARCH ARTICLE T - stage downstaging of locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy is not associated with reduced recurrence after adjusting for tumour characteristics. 2022;(April):728–39.

21. Wasserberg N, Kundel Y, Purim O, Keidar A, Kashtan H, Sadot E, et al. Sphincter preservation in distal CT2N0 rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. 2014;1–7.

22. Baek JINHO, Baek DWON, Kang BW, Kim HYEJIN, Park SUY, Park JUNS, et al. Prognostic Impact of the Neoadjuvant Rectal Score as Compared With the Tumor Regression Grade and Yield Pathologic TNM Stage in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy. 2020;1999:1993–9.

23. Essayagh B, Antoine C, Benfari G, Maalouf J, Michelena HI, Crestanello JA, et al. Functional tricuspid regurgitation of degenerative mitral valve disease: a crucial determinant of survival. Eur Heart J [Internet]. 2020 May 21 [cited 2022 Oct 7];41(20):1918–29. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/20/1918/5821042

24. Cochard LR. Netter's Atlas of Human Embryology E-Book: Netter's Atlas of Human Embryology E-Book [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2012. (Netter Basic Science). Available from: https://books.google.com/books?id=5dv8cOf0IZkC

25. Zinner M, Ashley JS. Maingot's Abdominal Operations, 12th Edition [Internet]. Mcgraw-hill; 2012. (McGraw-Hill's AccessSurgery). Available from: https://books.google.com/books?id=BEoAwZF039UC

26. Standring S, Ellis H, Healy J, Johnson D, Williams A, Collins P, et al. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. Am J Neuroradiol. 2005;26(10):2703.

27. Hansen JT. Netter's Clinical Anatomy - E-Book: Netter's Clinical Anatomy - E-Book [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2021. (Netter Basic Science). Available from: https://books.google.com/books?id=RY5SEAAAQBAJ

28. Rouanet P, Rivoire M, Gourgou S, Lelong B, Rullier E, Jafari M, et al. Sphincter - saving surgery for ultra - low rectal carcinoma initially indicated for abdominoperineal resection : Is it safe on a long - term follow - up ? 2020;(September):1–12.

29. Lin J zhong, Peng J hong, Qdaisat A, Lu Z hai, Wu X jun. Preoperative chemoradiotherapy creates an opportunity to perform sphincter preserving resection for low-lying locally advanced rectal cancer based on an oncologic outcome study. 7(35).

30. Gosavi R, Chia C, Michael M, Heriot AG, Warrier SK, Kong JC. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer : a systematic review and meta-analysis. 2021;

31. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(3):145–64.

32. Win AK, MacInnis RJ, Hopper JL, Jenkins MA. Risk Prediction Models for Colorectal Cancer: A Review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2012 Mar 6;21(3):398–410. Available from: https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0771

33. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. Gastroenterol Rev Gastroenterol. 2019;14(2):89–103.

34. Sehgal R, Sheahan K, O'Connell PR, Hanly AM, Martin ST, Winter DC. Lynch syndrome: an updated review. Genes (Basel). 2014;5(3):497–507.

35. Kolligs FT. Diagnostics and epidemiology of colorectal cancer. Visc Med. 2016;32(3):158–64.

36. Yang J, Gurudu SR, Koptiuch C, Agrawal D, Buxbaum JL, Fehmi SMA, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. Gastrointest Endosc. 2020;91(5):963–82.

37. Hnatyszyn A, Hryhorowicz S, Kaczmarek-Ryś M, Lis E, Słomski R, Scott RJ, et al. Colorectal carcinoma in the course of inflammatory bowel diseases. Hered Cancer Clin Pract. 2019;17(1):1–9.

38. Keller DS, Windsor A, Cohen R, Chand M. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence. Tech Coloproctol. 2019;23:3–13.

39. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. Clin Colon Rectal Surg. 2005;18(03):133–40.

40. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424.

41. Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. Gastroenterol Rep. 2014;2(1):1–15.

42. Thélin C, Sikka S. Epidemiology of colorectal Cancer—incidence, lifetime risk factors statistics and temporal trends. Screen Color Cancer with colonoscopy London IntechOpen Ltd. 2015;61–77.

43. Pang Y, Kartsonaki C, Turnbull I, Guo Y, Clarke R, Chen Y, et al. Diabetes, plasma glucose, and incidence of fatty liver, cirrhosis, and liver cancer: a prospective study of 0.5 million people. Hepatology. 2018;68(4):1308–18.

44. Ma Y, Yang W, Song M, Smith-Warner SA, Yang J, Li Y, et al. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large US prospective cohorts. Br J Cancer. 2018;119(11):1436–42.

45. Brzacki V, Nagorni A, Kallistratos M, Manolis A, Lovic D. Diabetes Mellitus: A Clinical Condition Associated With Metabolic Syndrome and Colorectal Cancer Risk. Curr Pharmacol Reports. 2019;5:205–9.

46. Shao T, Yang YX. Cholecystectomy and the risk of colorectal cancer. Am J Gastroenterol. 2005 Aug;100(8):1813–20.

47. Zhang Y, Liu H, Li L, Ai M, Gong Z, He Y, et al. Cholecystectomy can increase the risk of colorectal cancer: A meta-analysis of 10 cohort studies. PLoS One [Internet]. 2017;12(8):1–17. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181852

48. Lee J, Choe S, Park JW, Jeong SY, Shin A. The Risk of Colorectal Cancer After Cholecystectomy or Appendectomy: A Population-based Cohort Study in Korea. J Prev Med Public Health. 2018 Nov;51(6):281–8.

49. Zhao C, Ge Z, Wang Y, Qian J. Meta-analysis of observational studies on cholecystectomy and the risk of colorectal adenoma. Eur J Gastroenterol Hepatol.

2012;24(4):375–81.

50. Ajouz H, Mukherji D, Shamseddine A. Secondary bile acids: an underrecognized cause of colon cancer. World J Surg Oncol [Internet]. 2014;12(1):164. Available from: https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-164

51. Aykan NF. Red meat and colorectal cancer. Oncol Rev. 2015;9(1):38–44.

52. Aran V, Victorino AP, Thuler LC, Ferreira CG. Colorectal Cancer: Epidemiology, Disease Mechanisms and Interventions to Reduce Onset and Mortality. Clin Colorectal Cancer [Internet]. 2016;15(3):195–203. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1533002816300202

53. Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and Processed Meat and Colorectal Cancer Incidence: Meta-Analysis of Prospective Studies. PLoS One [Internet]. 2011;6(6):1–11. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020456

54. Hur SJ, Yoon Y, Jo C, Jeong JY. Effect of Dietary Red Meat on Colorectal Cancer Risk — A Review. 2019;18:1812–24.

55. Cascella M, Bimonte S, Barbieri A, Vecchio V Del, Caliendo D, Schiavone V, et al. Dissecting the mechanisms and molecules underlying the potential carcinogenicity of red and processed meat in colorectal cancer (CRC): an overview on the current state of knowledge. 2018;1–8.

56. Murphy N, Moreno V, Hughes DJ, Vodicka L, Vodicka P, Aglago EK, et al. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. Mol Aspects Med [Internet]. 2019;69:2–9. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0098299719300330

57. Klampfer L. Vitamin D and colon cancer. World J Gastrointest Oncol. 2014;6(11):430.

58. Wender RC, Doroshenk M, Brooks D, Hotz J, Smith RA. Creating and implementing a national public health campaign: the American Cancer Society's and National Colorectal Cancer Roundtable's 80% by 2018 Initiative. Am J Gastroenterol. 2018;113(12):1739.

59. Ahmed S, Johnson K, Ahmed O, Iqbal N. Advances in the management of colorectal

cancer: from biology to treatment. Int J Colorectal Dis. 2014;29:1031–42.

60. Baraibar I, Ros J, Saoudi N, Salvà F, García A, Castells MR, et al. Sex and gender perspectives in colorectal cancer. ESMO Open [Internet]. 2023;8(2):101204. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2059702923004271

61. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex-and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. World J Gastroenterol WJG. 2015;21(17):5167.

62. Schmuck R, Gerken M, Teegen EM, Krebs I, Klinkhammer-Schalke M, Aigner F, et al. Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic and outcome factors in 185,967 colon cancer patients. Langenbeck's Arch Surg. 2020;405:71–80.

63. Ellis L, Abrahão R, McKinley M, Yang J, Somsouk M, Marchand L Le, et al. Colorectal cancer incidence trends by age, stage, and racial/ethnic group in California, 1990–2014. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018;27(9):1011–8.

64. Vega P, Valentín F, Cubiella J. Colorectal cancer diagnosis: Pitfalls and opportunities. World J Gastrointest Oncol. 2015 Dec;7(12):422–33.

65. Crosland A, Jones R. Rectal bleeding: prevalence and consultation behaviour. BMJ. 1995;311(7003):486–8.

66. Barillari P, De Angelis R, Valabrega S, Indinnimeo M, Gozzo P, Ramacciato G, et al. Relationship of symptom duration and survival in patients with colorectal carcinoma. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. 1989;15(5):441–5.

67. Stebbing JF, Nash AG. Avoidable delay in the management of carcinoma of the right colon. Ann R Coll Surg Engl. 1995;77(1):21.

68. Cercek A, Chatila WK, Yaeger R, Walch H, Fernandes GDS, Krishnan A, et al. A Comprehensive Comparison of Early-Onset and Average-Onset Colorectal Cancers. JNCI J Natl Cancer Inst [Internet]. 2021 Dec 1;113(12):1683–92. Available from: https://doi.org/10.1093/jnci/djab124

69. Summerton N, Mann S, Sutton J, Rigby A, Theakston A, Clark J, et al. Developing clinically relevant and reproducible symptom-defined populations for cancer diagnostic research in general practice using a community survey. Fam Pract. 2003;20(3):340–6.

70. Acher PL, Al-Mishlab T, Rahman M, Bates T. Iron-deficiency anaemia and delay in

the diagnosis of colorectal cancer. Color Dis. 2003;5(2):145–8.

71. John SKP, George S, Primrose JN, Fozard JBJ. Symptoms and signs in patients with colorectal cancer. 2010;17–25.

72. Ben-Ishay O, Peled Z, Othman A, Brauner E, Kluger Y. Clinical presentation predicts the outcome of patients with colon cancer. World J Gastrointest Surg. 2013 Apr;5(4):104–9.

73. Abdominal Operations. Vol. 2, Medical Journal of Australia. 1946. 868–868 p.

74. Tanaka A, Sadahiro S, Suzuki T, Okada K, Saito G. Comparisons of Rigid Proctoscopy, Flexible Colonoscopy, and Digital Rectal Examination for Determining the Localization of Rectal Cancers. Dis Colon Rectum [Internet]. 2018;61(2). Available from: https://journals.lww.com/dcrjournal/fulltext/2018/02000/comparisons_of_rigid_proctoscopy,_flexible.12.aspx

75. Suspected cancer : recognition and referral. 2023;(December 2021).

76. Topdagi O. Evaluation of the Relationship between Carcinoembryonic Antigen and TNM Stage in Colorectal Cancer. 2018;2017–9.

77. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Kaltenbach T, et al. Recommendations for Follow-Up After Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastrointest Endosc. 2020 Mar;91(3):463-485.e5.

78. Samee A, Selvasekar CR. Current trends in staging rectal cancer. 2011;17(7):828–34.

79. Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2000;15:9–20.

80. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C del, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28:iv22–40.

81. Beets-Tan RGH, Beets GL, Vliegen RFA, Kessels AGH, Van Boven H, De Bruine A, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. Lancet. 2001;357(9255):497–504.

82. Group MS. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. Bmj. 2006;333(7572):779.

83. Chen CC, Lee RC, Lin JK, Wang LW, Yang SH. How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy? Dis colon rectum. 2005;48:722–8.

84. Saftoiu A, Gheonea DI. Tridimensional (3D) Endoscopic Ultrasound--a Pictorial Review. J Gastrointest Liver Dis. 2009;18(4).

85. Dighe S, Swift I, Brown G. CT staging of colon cancer. Clin Radiol [Internet]. 2008;63(12):1372–9. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009926008002638

86. Rosen RD, Sapra A. TNM classification. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022.

87. Mahmoud NN. C o l o re c t a l C a n c e r Preoperative Evaluation and Staging. Surg Oncol Clin NA [Internet]. 2022;31(2):127–41. Available from: https://doi.org/10.1016/j.soc.2021.12.001

88. Schmoll HJ, Cutsem E Van, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer . A personalized approach to clinical decision making. 2012;2479–516.

89. Teixeira L, Hickish T, Tournigand C, Bachet J, Bonetti A, Rivera F, et al. Efficacy of FOLFOX4 as adjuvant therapy in stage II colon cancer (CC): A new analysis of the MOSAIC trial according to risk factors. J Clin Oncol. 2010;28(15_suppl):3524.

90. Roh MS, Yothers GA, O'connell MJ, Beart RW, Pitot HC, Shields AF, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. J Clin Oncol. 2011;29(15_suppl):3503.

91. Haller DG, Cassidy J, Tabernero J, Maroun JA, De Braud FG, Price TJ, et al. Efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin versus bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968): Impact of age on disease-free survival

(DFS). J Clin Oncol. 2010;28(15_suppl):3521.

92. Body A, Prenen H, Latham S, Lam M, Tipping-smith S, Raghunath A, et al. The Role of Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Colon Cancer The Role of Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Colon Cancer. 2022;

93. Kocáková I, Svoboda M, Kubosova K, Chrenko V, Roubalová E, Krejci E, et al. Preoperative radiotherapy and concomitant capecitabine treatment induce thymidylate synthase and thymidine phosphorylase mRNAs in rectal carcinoma. Neoplasma. 2007;54(5):447–53.

94. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13(6):579–88.

95. Oronsky B, Reid T, Larson C, Knox SJ. Locally advanced rectal cancer : The past , present , and future. Semin Oncol [Internet]. 2020;(xxxx):1–8. Available from: https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.02.001

96. Birgisson H, Påhlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. J Clin Oncol. 2005;23(34):8697–705.

97. Kusters M, Marijnen CAM, Van de Velde CJH, Rutten HJT, Lahaye MJ, Kim JH, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. Eur J Surg Oncol. 2010;36(5):470–6.

98. Bujko K, Nowacki MP, Kępka L, Olędzki J, Bębenek M, Kryj M, et al. Postoperative complications in patients irradiated pre-operatively for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs chemoradiation. Color Dis. 2005;7(4):410–6.

99. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. J Clin Oncol. 2012;30(31):3827–33.

100. De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(2).

101. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(8):979–89.

102. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial. J Clin Oncol. 2016;34(27):3300–7.

103. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2011;29(20):2773–80.

104. Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, Valentini V, Jeong SY, Rodriguez-Bigas MA, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. J Clin Oncol. 2008;26(3):368–73.

105. Baek JY, Yu J Il, Park HC, Choi DH, Yoo GS, Cho WK, et al. Risk factors for locoregional recurrence in patients with pathologic T3N0 rectal cancer with negative resection margin treated by surgery alone. Radiat Oncol J. 2019;37(2):110.

106. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. Lancet. 2009;373(9666):811–20.

107. Genovesi D, Myerson RJ, Cefaro GA, Vinciguerra A, Augurio A, Trignani M, et al. Postoperative 5-FU based radiochemotherapy in rectal cancer: retrospective long term results and prognostic factors of a pooled analysis on 1,338 patients. Anticancer Res.

2013;33(10):4557–66.

108. Ciesielska M. William Ernest Miles–the surgeon who performed and described the radical operation for the rectal cancer. Nowa Med. 2015;

109. Garcia-Henriquez N, Galante DJ, Monson JRT. Selection and Outcomes in Abdominoperineal Resection. Front Oncol. 2020;10:1339.

110. D'Andrea AP, Jiménez-Toscano M, Otero-Piñeiro A, Bravo-Infante R, Lacy AM, Sylla P. Operations for Rectal Cancer: Low Anterior Resection—Open, Laparoscopic or Robotic, taTME, Coloanal Anastomosis [Internet]. Eighth Edi. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract: 2 Volume Set. Elsevier Inc.; 2019. 2005–2034 p. Available from: https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40232-3.00168-0

111. Hunter JG, Spight DH, Sandone C, Fairman JE. Low Anterior Resection. In: Atlas of Minimally Invasive Surgical Operations [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018. Available from: http://accesssurgery.mhmedical.com/content.aspx?aid=1162531778

112. Steele SR, Chang GJ, Hendren S, Weiser M, Irani J, Buie WD, et al. Practice guideline for the surveillance of patients after curative treatment of colon and rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2015;58(8):713–25.

113. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(5):363–85.

114. Cancer AC of SC on. Optimal resources for cancer care (2020 standards). Am Coll Surg Comm Cancer Chicago, IL, USA. 2020;

115. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol [Internet]. 2020;31(10):1291–305. Available from: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022

116. Wu X, Lin H, Li S. Prognoses of different pathological subtypes of colorectal cancer at different stages: a population-based retrospective cohort study. BMC Gastroenterol. 2019;19(1):1–8.

117. Li C, Zheng H, Jia H, Huang D, Gu W, Cai S, et al. Prognosis of three histological subtypes of colorectal adenocarcinoma: a retrospective analysis of 8005 Chinese patients. Cancer Med. 2019;8(7):3411–9.

118. Bhangu A, Fitzgerald JEF, Slesser A, Northover JM, Faiz O, Tekkis P. Prognostic significance of extramural vascular invasion in T 4 rectal cancer. Color Dis. 2013;15(11):e665–71.

119. Cao Y, Deng S, Yan L, Gu J, Li J, Wu K, et al. Perineural invasion is associated with poor prognosis of colorectal cancer: a retrospective cohort study. Int J Colorectal Dis. 2020;35:1067–75.

120. Ueno H, Ishiguro M, Nakatani E, Ishikawa T, Uetake H, Matsuda C, et al. Prospective multicenter study on the prognostic and predictive impact of tumor budding in stage II colon cancer: results from the SACURA trial. J Clin Oncol. 2019;37(22):1886.

121. Nakamura T, Mitomi H, Kanazawa H, Ohkura Y, Watanabe M. Tumor budding as an index to identify high-risk patients with stage II colon cancer. Dis colon rectum. 2008;51:568–72.

122. Ozawa H, Kotake K, Hosaka M, Hirata A, Nakagawa Y, Fujita S, et al. Incorporation of serum carcinoembryonic antigen levels into the prognostic grouping system of colon cancer. Int J Colorectal Dis. 2017;32:821–9.

123. Auclin E, Taieb J, Lepage C, Aparicio T, Faroux R, Mini E, et al. Carcinoembryonic antigen levels and survival in stage III colon cancer: post hoc analysis of the MOSAIC and PETACC-8 trials. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019;28(7):1153–61.

124. Baik SH, Kim NK, Lee YC, Kim H, Lee KY, Sohn SK, et al. Prognostic significance of circumferential resection margin following total mesorectal excision and adjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. Ann Surg Oncol. 2007;14:462–9.

125. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Ravera G, et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. Eur J Surg Oncol. 2002;28(4):418–23.

126. Rodríguez-Moranta F, Saló J, Arcusa À, Boadas J, Piñol V, Bessa X, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone

curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. J Am Coll Surg. 2006;203(2):A54–5.

127. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jørgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Br J Surg. 1997;84(5):666–9.

128. Mäkelä JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer: results of a prospective randomized trial. Arch Surg. 1995;130(10):1062–7.

129. Jakub JW, Russell G, Tillman CL, Lariscy C. Colon cancer and low lymph node count: who is to blame? Arch Surg. 2009;144(12):1115–20.

130. Wang K, Liu W, Yan XL, Li J, Xing BC. Long-term postoperative survival prediction in patients with colorectal liver metastasis. Oncotarget. 2017;8(45):79927.

131. Hardiman KM, Felder SI, Friedman G, Migaly J, Paquette IM, Feingold DL. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the surveillance and survivorship care of patients after curative treatment of colon and rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2021;64(5):517–33.

132. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, Laurberg S, Nielsen DT, Petersen SH, et al. Effect of more vs less frequent follow-up testing on overall and colorectal cancer–specific mortality in patients with stage II or III colorectal cancer: the COLOFOL randomized clinical trial. Jama. 2018;319(20):2095–103.

133. Rosati G, Ambrosini G, Barni S, Andreoni B, Corradini G, Luchena G, et al. A randomized trial of intensive versus minimal surveillance of patients with resected Dukes B2-C colorectal carcinoma. Ann Oncol. 2016;27(2):274–80.

134. Verberne CJ, Zhan Z, Van den Heuvel ER, Oppers F, De Jong AM, Grossmann I, et al. Survival analysis of the CEAwatch multicentre clustered randomized trial. J Br Surg. 2017;104(8):1069–77.

Abstract

Background:

Colorectal carcinoma is considered the third most common neoplasia globally, as 10.2% of all human neoplasias are colorectal ones. Through 70 years of human life it occurs at about 2.27%, there have been an increase in colorectal carcinomas diagnosis through the past decade. Total excision is the mainstay of treatment along with the newly emerging neoadjuvant chemoradiotherapy (**NRCT**) as a first line choice for locally invading carcinomas. As total excision is mandatory, there is always a surgeon and patient preference towards good excision with more preservation to anal sphincter leading to satisfactory functional outcomes.

Objective:

NRCT recently achieved a transform in marginal anorectal carcinoma surgery, this research aims to study the effect of **NCRT** protocols used at our university hospitals in leading towards more conservative procedure (Ultra Low Anterior Resection **ULA**) instead of the more radical conventional procedure (Abdominopereneal Resection **APR**) after achieving tumor downstaging. Herein study compared these tow procedures after **NCRT** for marginal anorectal carcinomas as surgical procedure was chosen according to surgical findings of clinical response to **NCRT**. We compared Survival, Recurrence and Quality of Life.

Methods:

A prospective cohort study of patients suffering from marginal anorectal adenocarcinoma who undergone surgical excision by **ULA** or **APR** after receiving **NCRT** at AL- Assad and Bayrony Hospitals between 1-6-2021 and 1-6-2022 with a 12 months follow-up.

Results:

At 12 months follow-up our study contained 66 patients (43 males and 23 females) with a median age of 59.5±10 years (29-70). All patients received neoadjuvant chemoradiotherapy (**NCRT**) then a surgical resection. 25 patients (38%) received **abdomionperineal resection (APR)** while the remaining 41 patients (62%) received **ultra low anterior resection (ULA).** Patients distributed homogeneously between the two groups in terms of age, sex, morbidity, symptoms, tumor mass, tumor clinical stage, **TNM** stage and patients quality of life(**QoL**).

Tumor staging showed improvement after **NCRT** and excision in both groups (**P=0.000**). Pathology confirmed these finding as 28% of the sample showed pathologic partial response, 17 patients with complete pathologic response, 17 patients remained at the same stage, and only 19.7% (13 patients) had worse pathologic outcomes. When comparing the surgical groups, pathologic response was better at **ULA (P=.000).**

Tumors mass decreased to 2.6±1.7 cm, at both groups (**P=0.021, 0.011 ULA, APR** respectively) and showed better decrease in **ULA** compared to **APR.**

Median global **QoL** before the procedure was 39\100 (2-83) and after was 52\100 (6-100)**.** As shown there is an improvement in patients global **QoL P=0.003**, with no difference between groups. Functional **QoL** was better in the **ULA** group at the **body image** aspect only **P=0.023,** with a slightly important difference in the future perspective favoring **ULA (P=0.047).** Symptomatic **QoL** was also better at **ULA** group compared with **APR** in terms of defecation **(P=0.032)** while gastrointestinal problems was worse at **ULA** (**P=0.013**).

Eleven patients 16% died through 12 months (5 **ULA** and 6 **APR**), most deaths occurred within 9months of the procedure. Overall survival (**OS)** was 83%, and disease free survival **DFS** was 77% (11 died, and 4 patient survived with recurrence). Using **linear regression analysis** showed that age, TNM AND tumor differentiation affects the **OS** and **DFS,** while didn't differ between groups, as younger aged patients, better differentiated and lower staged tumors have a better survival rate.

In the **ULA** group, **WEXNER** score and **LARS** score were used to define functional sphincters. Median wexner score after the procedure was 6±6.08 and the LARS median score was 22±10 measured after 6 months of the stoma reversal. The sample resulted in 85% of good continence and only 15% of incontinence.

Results:

NCRT reduces the need for radical excision (APR), improves **QoL,** and offers the opportunity of reserving functional sphincters with survival rates comparable to more radical excision.

Key words:

Anorectal carcinoma- ultra low anterior resection- abdominoperineal resection- quality of life- downstaging- continence.

Syrian Arab Republic

Ministry of High Education

Damascus University

Surgery Department

General Surgery Division

Neoadjuvant Chemoradiotherapy Efficiency on Sphenicter Preserevation in Anorectal Adenocarcinomas

A Dissertation Submitted in Fulfillment of Requirements for the Degree of Doctorate (PhD) in General Surgery

By

Dr. Gaith Talal Al-Bellal

Supervisor

Prof. Dr. Mohammad Al-Ahmad

Prof. Doctor in General Surgery

Division- Surgery Department-

Faculty of Medicine- DamascusUniversity

2024