الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
وزارة التّعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الأورام

تقييم فعالية الرّيغورافينيب لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم النّقيلي

Efficacy of The Regorafenib
for Patients with Metastatic Colorectal Cancer

بحثٌ علميٌّ أُعدَّ لنَيلِ درجةِ الدِّراساتِ العُليا في طبِّ الأورامِ

إعدادُ طالبةِ الدِّراساتِ العُليا
د. براءة حسّان موزي

بإشراف
المُدرِّسة الدُّكتورة
نسرين رزق خازم

2025 م – 1446 هـ

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللَّجنةِ

تصريحٌ خطيٌّ

أنا المُوقّعُ أدناهُ أصرّحُ بعلمي الكامل وقبولي:

1. أنَّ كلَ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيَّةٌ فكريَّةٌ وماليَّةٌ بالتشـــارك مع جامعةِ دمشــق، وأنَّني التزمُ بأخذِ موافقةِ الجامعةِ في حالِ رغبتي بنشرِ البحثِ أو الأطروحةِ أو جزءٍ منها نصَّاً أو مضموناً خارجَ إطارِ الجامعةِ (من دورِ نشرٍ أو مكتباتٍ أو مواقع الكترونيَّةٍ وغيرها من وسائلِ النَّشرِ).

2. أنَّهُ لا يوجدُ جزءٌ من هذهِ الأطروحةِ تمَّ اقتباسهُ من عملٍ آخرَ أو أُنجِزَ للحصولِ على شهادةٍ أخرى في جامعةِ دمشق أو أيَّةِ جامعةٍ أو معهدٍ تعليميٍّ داخلَ أو خارجَ الجمهوريَّةِ العربيَّةِ السُوريَّةِ.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

إلى عمادِ هذا الاختصاصِ ومؤسّسه...
إلى سَندي في هذا الطّريقِ و مهوّنه...
إلى الماركة المسجّلة التي ليسَ لها مثيل!..
إلى اليدِ البيضاء التي دعمتني في هذا الدّرب الطّويل..
إلى صاحبِ الفضل , أبِ الطلابِ وداعم الكلّ..

أستاذي القدير: ماهر سيفو

إلى التي لم تدّخر وقتاً وجهداً في زرع بذورِ الهمّة داخلي كلّ هذي السّنين..
من كانت لي دليلاً وداعماً وخير معلّم، راهن على نجاحي بكلّ يقين..
مَن حملت على عاتقها أمانة العلمِ وكانت لي خيرَ موجّه ومعين..
من سيبقى فضلها وعلمها نوراً يضيئُ دربي طيلةَ سنين...
من علّمت وقوّمت وحفّزت ونصحت, وقدمت عطاءً غدقاً من علمٍ رَصين...

إليكِ مشرفتي الفاضلة.....

وأستاذتي المحبّة نسرين

إلى المعلّم القدير..
الإنسان الذي تعلمت على يديه كلّ الخَير...
إلى من علّمني الطبّ والكثير من الأخلاقِ والحبّ..
إلى من رعى جُلّ خطواتي وقوّم كلّ عثراتي..
إليكَ قدوتي في الماضي واليومِ والآتي...
إلى الأستاذ الرّاقي الوَقور.....

معلمي الغالي مضَر بكور

إلى من دفعا عمراً كاملاً فداءً لما أنا عليه اليوم...
إلى سببِ هذه اللّحظة وسندي في كلّ لحظة...
إلى من كان مشروعهم في هذه الحياة "براءة وأُختيها"...
براءة اليوم, تهديكم هذا النّجاح وكلّ الحبّ وعينيها...

أبي وأمّي

إلى جيشي في هذه الحياة وأهلي..
أختاي الرائعتان وريحانتا قلبي...
إلى نكهة البيتِ كلّ الحب, شريان القلب...
مَن كبرنا معا ونجحنا معا وكانت لي في كل خطوة سنداً ومؤنساً وبلسم

أختي الفريدة مَريم

إلى من عشت معها عمراً كاملاً طفلةً وليدة و رأيتها شابّة فريدة..
ابنتي الأولى , أختي الصديقة و المهندسة الرقيقة...

تسنيم

إلى مَن صرت لهم ابنة..
عائلتي الّثانية..

إلى عمّي **باسمْ**، باسمِ القلب...
كثيرِ الفضْل، كَبيرِ الحُبّ...

إلى زوجِه **خديجة** الحَنون...
الحضن المحبّ والأمّ الرّؤوم...

إلى فرحةِ البيت الكُبرى..
الحنونة الجميلة **بُشرى**...

إلى الطّموح الفَريد..
نكهة العائلة اللّطيف **زَيد..**

إلى رفيقِ الدّرب, حبيبِ القلب..
من به حلُمت, ومعه تألّقت..
من أطلقَ جَناحي , وآمن بنجَاحي..
مَن بدعمه وصَلت، وبصبره واصلت..
إلى الحبّ، إلى الأمانِ إلى السّلام..

إليكَ زوجي المُحبّ الحنون حسَام..

إلى كلّ بيتٍ وحارةٍ و مدرسةٍ وجامع...
إلى كلّ شيخٍ ومعلم وصديقٍ وبائع...
إلى كـفـرســوســـة...
أهلي وبيتي...
أحبّتي وهويّتي...
إلى شَجرها وحجرها...
إلى أرضها وسَماها...

إلى بلدتي الطّيبة، رمز البساطة واللّطف, أمّ الأطبّاء ومهد الفلّاحين..
إلى البلدة التي كبرت فيها, ولم أجد حضناً أحنّ من أهلها الطّيبين..
إلى سكّان قلبي ورفاق دربي من الطّفولة إلى هذا الحين...

ها أنا اليوم أكتب آخرَ صفحة من كتابِ نجاحي,
بقلبٍ مؤمنٍ يرتّل بكل يَقين, أن هذا من فضل ربّي...
وآخر دعوايَ أنِ:

الحمدُ للهِ ربّ العالمين

د. براءة حسان موزي

فهرسُ المحتوياتِ (Table of Contents)

قائمةُ الجداولِ	IX
قائمةُ الأشكالِ	IX
قائمة الاختصاراتِ	X
ملخَّص البحث	1
الباب الأوَّل: القسمُ التَّمهيديُّ	2
أولا: المقدمة	2
ثانياً: المشكلة البحثية	5
ثالثاً: التَّساؤلاتُ	6
رابعاً: هدفُ البحث	6
خامساً: أهميَّةُ البحث ومسوغاته	7
سادساً: مناهجُ البحث وأدواتهُ	7
سابعاً: الدِّراساتُ المرجعيَّةُ	17
الباب الثاني: القسمُ النظريُّ	21
الوبائيَّاتُ	21
الفيزيولوجيا المرضية	21
السببيات	23
التشريح السريري لسرطان الكولون والمستقيم النقيلي	27
التصنيف المرحلي	29
تشخيص سرطان الكولون والمستقيم	31
أساسيات المعالجة	32
الرّيغورافينيب	33
علم السموم غير السريري	38
علم سموم الحيوان	38

التأثيرات الجانبية الرئيسية	38
الاستخدام في مجموعات سكانية محددة	43
توصيات خاصة	45
القسم العملي	47
الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ	47
الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية	49
الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات السابقة	65
الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات	68
المراجع	69
الملاحق	77
المُلخَّص باللُّغةِ الإنكليزيَّةِ	79

قائمةُ الجداولِ (List of Tables)

رقم الجدول	محـــــــتـوى الجـــــدول	رقم الصفحة
1	الجدول (1): الحالةُ الأدائيَّةُ وفقاً للمجموعةِ التعاونيَّةِ الشـــرقيَّةِ لعلمِ الأورام (ECOG)	9
2	الجدول (2): تصنيفُ الاستجابةِ العلاجيَّةِ وفقاً لنظامِ RECIST	12

قائمةُ الأشكالِ (List of Figures)

رقم الشكل	محـــــــتـوى الشـــــكل	رقم الصفحة
1	آلية عمل العلاجات المناعية	4
2	آلية تأثير الجينات في تسرطن الخلية	24
3	التشريح السريري للكولون والمستقيم	27
4	المستقبلات على سطح الخلية وتوضع عمل الدواء	35

قائمةُ الاختصاراتِ (List of Abbreviations)

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية (إن وجد)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	عامل النمو الوعائي الظهاري
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	مستقبل عامل النمو الظهاري
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Virus	بروتين على سطح الخلايا
FDA	Food and Drug Administration	منظمة الغذاء والدواء العالمية
CRC	Colorectal cancer	سرطان الكولون والمستقيم
M CRC	Metastatic Colorectal cancer	سرطان الكولون والمستقيم النقيلي
RAS	Rat sarcoma virus	بروتين على سطح الخلايا
RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma	بروتين على سطح الخلايا
dMMR	Deficient mismatch repair	
MSI-HI	Microsatellite instability-high	
PD-1	Programmed death	
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte associated	
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	مشعر لتقييم الأدائية
PFS	Progression Free Survival	البقيا الخالية من التطور الورمي
DCR	Disease Control Rate	معدل السيطرة على الورم
OS	Overall survival	البقيا الخالية من الورم
CBR	Clinical Benefit Rate	معدل الفائدة السريرية
NCI	National cancer institute	المعهد الوطني للسرطان

معاييرِ المصـــطلحاتِ المُشـــتركةِ للأحداثِ الضَّارَّةِ	Common terminology criteria for adverse events	**CTCAE**
معاييرِ تقويمِ الاســـتجابةِ في الأورامِ الصَّلبةِ	Response evaluation criteria in solid tumors	**RECIST**
مشعرُ كتلةِ الجسمِ	body mass index	**BMI**
مساحةُ سطحِ الجسمِ	body surface area	**BSA**
اللجنةُ الأمريكيَّةُ المُشتركةُ للسَّرطانِ	American joint committee on cancer	**AJCC**
نمط لتصنيف الورم	Tumor nodes metastatic	**TNM**
مقياس أطوال	Specific learning disability	**SLD**
تقدم المرض	Progressive disease	**PD**
برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية	Statistical Package for the Social Sciences	**SPSS**
أفضل معالجة داعمة	Best supportive care	**BSC**
معدل الاستجابة الموضوعي	Objective response rate	**ORR**
	Genome-wide association	**GWA**
	Cervical intraepithelial neoplasia	**CIN**
	Insulin-like growth factor	**IGF2**
	Tumor protein 53	**TP53**
ســـرطان الكولون والمســـتقيم الوراثي غير السليلي	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer	**HNPCC**
داء السلائل الورمي الغدي	Familial adenomatous polyposis	**FAP**
	Antigen presenting cell	**APC**
تفاعل سلسلة البوليميراز	Polymerase chain reaction	**PCR**
	Melanocyte-stimulating hormone	**MSH**

سرطان الخلية افلكبدية	Hepatocellular cancer	**HCC**
	Cytochrome p	**CYP**
تفاعل اليد والقدم	Hand-foot skin reaction	**HFSR**
حساسية الدم الحمراء الراحي الأخمصي	Palmar-plantar erythrodysesthesia	**PPES**
خميرة كبدية	Aspartate aminotransferase	**AST**
خميرة كبدية	Alanine aminotransferase	**ALT**
فوق الحد الطبيعي	Upper limit normal	**ULN**
	International normalized ratio	**INR**
متلازمة اعتلال الدماغ العكسي الخلفي	Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome	**RPLS**
	Rearranged during transfection	**RET**
	Fibroblast growth factor receptors	**FGFR**
	Platelet-derived growth factor receptor	**PDGFR**

ملخص البحث:

خلفية البحث وهدفه: يتم معالجة مرضى سرطان الكولون والمستقيم النقيلي بعدة خطوط علاجية والعلاج الأحادي بالرّيغورافينيب هو الخط الثالث مع الحصول على استجابة علاجية عالية وذلك لأنه من الأدوية وحيدة النسيلة التي تستهدف عامل النمو في بطانة الأوعية الدموية (VEGF) ومستقبل عامل نمو البشرة (EGFR) وذلك في نمط Wild typeمن سرطانات ال KRAS.

يثبط الرّيغورافينيب أنزيم التيروزين كيناز حيث يثبط نشاط الكينازات المرتبطة بالأغشية و داخل الخلايا المشاركة في الوظائف الخلوية الطبيعية و في العمليات المرضية (مثل تحفيز الأورام أو تحفيز تشكيل الأوعية الدموية للورم) وافقت منظمة الغذاء والدواء العالمية (FDA)على regorafenib لعلاج المرضى الذين لديهم سرطان كولون و مستقيم نقيلي mCRC الذين سبق أن تلقوا العلاج الكيميائي القائم على الفلوروبيريميدين والأوكساليبالاتين والإيرينوتيكان ،أو المعالجون بعامل النمو البطاني المضاد للأوعية الدموية (VEGF)، من نمط RAS wildtype ،أو مستقبلات عامل نمو البشرة المضادة للبشرة (EGFR)
في بحثنا هذا سيتم دراسة تقييم فعالية ريغورافينيب كخط علاجي ثالث لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم النقيلي

مواد البحث وطرائقه: دراسة مقطعية مستعرضة للمرضى المصابين سرطان الكولون والمستقيم النقيلي في مشفى البيروني الجامعي. تضمنت البيانات التي تم جمعها العمر والخطوط العلاجية السابقة المطبقة والسوابق المرضية والقيم المخبرية ومتابعة تأثير المعالجة المطبقة وتقييم فعاليتها وعلاقتها بالإمراضيات السابقة.

النتائج: درست حالة 175 مريض وفعالية المعالجة حيث تم متابعة المرضى لسنة كاملة وتم خلال هذه المدة تقييم سريري ومخبري وشعاعي كل ثلاث أشهر ودرست علاقة النتائج مع السوابق المرضية حيث لوحظ وجود علاقة مهمة إحصائيا بين الاستجابة وعدد الخطوط المتلقاة سابقاً ونوع النقائل وموقع الورم البدئي والإمراضيات السابقة وفسرت هذه العلاقة وتأثير المعالجة على نوعية الحياة وكذلك درست التأثيرات الدموية وأحصيت النتائج وتقديمها وربطها مع الدراسات السابقة.

الخلاصة: يعتبر الرّيغورافينيب خط علاجي هام وفعال لمرضى سرطان الكولون والمستقيم النقيلي ولاسيما لسهولة تناوله بشكله الفموي وتقبله من قبل المرضى وبالإضافة إلى تحسن نوعية الحياة وتحسن درجة الألم والأعراض الهضمية المرتبطة بالورم والسيطرة على تأثيراته الجانبية المحدودة.

الكلمات المفتاحية:

ريغورافينيب –النقيلي – التيروزين كيناز – تحفيز الأورام– الإمراضيات

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي

أولاً: المقدِّمةُ

يعتبر سرطان الكولون والمستقيم ثالث أشيع سرطان من حيث الانتشار عالمياً لدى الرجال، وثاني أشيع سرطان لدى النساء، مع أكثر من 1.8 مليون حالة يقدّر أنها حدثت على مستوى العالم عام 2018. [1]

ويكون انتشاره أكثر في البلدان المتقدمة وكذلك عند الرجال، رغم أن أسباب ذلك غير واضحة بعد،

ويتوقّع أن يرتفع معدّل حدوثه إلى 2.5 مليون حالة جديدة عام 2035. [1 2]

وقد تنوعت العلاجات المختارة لسرطان الكولون والمستقيم وفق للمرحلة والأعراض والحالة العامة للمريض ولعل حجر الأساس في المعالجة:

العلاج الكيماوي: يعتبر حجر الأساس في علاج سرطان الكولون النّقيلي، ومن أهم الأدوية الكيماوية التي تعطى: Fluoropyrimidines, oxaliplatin, and irinotecan. [3]

العلاج البيولوجي: أول علاج بيولوجي معتمد لعلاج سرطان الكولون النقيلي هو Bevacizumab وهو ضد وحيد النسيلة يثبط التشكل الوعائي الورمي عن طريق العمل على مستقبل VEGF، [4] واكتشفت لاحقا عومل أخرى لها نفس التأثير مثل aflibercept، ramucirumab. [5-6]

أما بحال وجود طفرة RAS وRAF-wild-type فتستعمل مثبطات مستقبل عامل النمو الظهاري EGFR مثل cetuximab، panitumumab. [6-7]

العلاج المناعي: [8-9]

أصبحت العلاجات المناعية الآن حجر الزاوية في علاج مرضى سرطان الكولون و المستقيم في مراحله المبكرة أو المتقدمة.

إذا كانت الخلايا الورمية تظهر علامات عجز في إصلاح التمزق (dMMR) أو كان عدم استقرار الميكروساتلايت عالي (MSI_H).

جزء مهم من نظام المناعة هو قدرته على منع نفسه من مهاجمة الخلايا الطبيعية في الجسم، ولتحقيق ذلك يستخدم ما يسمى "نقاط التفتيش" : وهي بروتينات على خلايا المناعة تحتاج إلى التفعيل (أو التعطيل) لبدء استجابة مناعية.

أحيانًا تستخدم خلايا سرطان الكولون والمستقيم هذه النقاط لتفادي هجوم جهاز المناعة.

تساعد الأدوية التي تستهدف هذه النقاط على استعادة الاستجابة المناعية ضد خلايا سرطان الكولون والمستقيم، يمكن استخدام أدوية تسمى مثبطات نقاط التفتيش للأشخاص الذين ظهرت اختبارات خلايا سرطان الكولون والمستقيم لديهم إيجابية لتغيرات جينية معينة، وخاصة مستوى مرتفع من عدم استقرار الميكروساتلايت(MSI–H) ، أو تغييرات في أحد جينات إصلاح التمزق (MMR) قد تُعطى هذه الأدوية للأشخاص قبل الجراحة لسرطان الكولون والمستقيم في مراحله المبكرة.

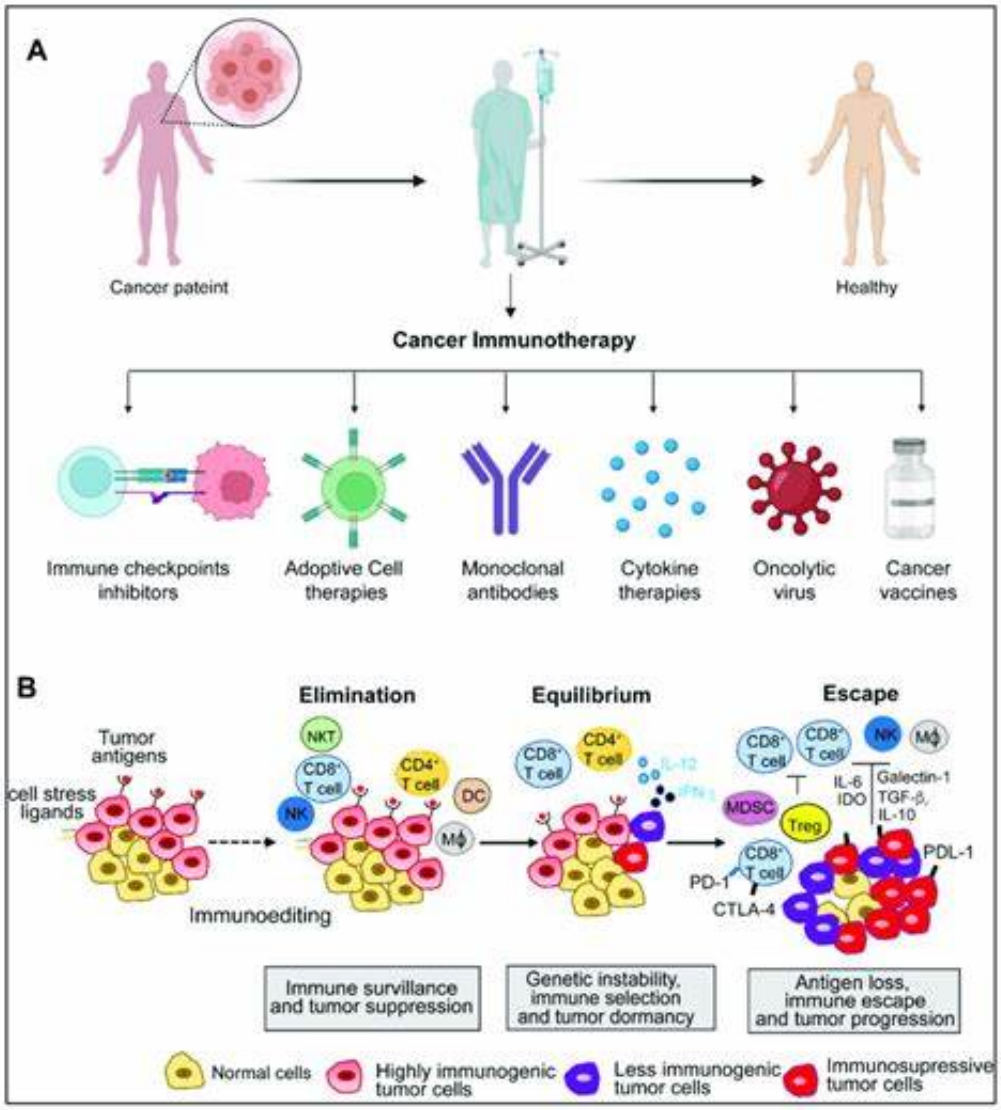
أو لعلاج الأشخاص الذين لا يمكن إزالة سرطانهم جراحيًا، أو نكس الورم بعد العلاج، أو انتشر إلى أجزاء أخرى من الجسم (نقيلي).

مثبطات PD–1 : مثل بيمبروليزوماب ، نيفولوماب ، ودوستارليماب هي أدوية تستهدف PD–1 ، بروتين على خلايا جهاز المناعة تُسمى خلايا T التي تساعد عادةً في منع هذه الخلايا من مهاجمة خلايا أخرى في الجسم من خلال حصر PD–1 ، تعزز هذه الأدوية الاستجابة المناعية ضد خلايا سرطان الكولون والمستقيم، يتم إعطاؤها فقط إذا كان الورم لديه علامات dMMR أو MSI–H .

مثبطات CTLA–4: إيبيليموماب هو دواء آخر يعزز الاستجابة المناعية، ولكنه يستهدف هدفًا مختلفًا،

إنه يمنع CTLA–4، وهو بروتين آخر على خلايا T يساعد عادةً في إبقائها تحت السيطرة يمكن استخدام هذا الدواء مع نيفولوماب لعلاج سرطان الكولون والمستقيم.

يوضح الشكل (1) أدناه آلية عمل العلاجات المناعية:



وبالتالي هي من العلاجات الحديثة التي حسنت الإنذار والاستجابة بشكل ملحوظ وقد دعمت FDA استخدام

anti-PD 1 Inhibitors: (pembrolizumab and Nivolumab)

و anti – CTLA 4 antibody Ipilimumab لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم النقيلي والذين لديهم MSI–H _dMMR.

وفي حال عدم الاستجابة على الخطوط العلاجية السابقة يتم اللجوء إلى دواء ريغورافينيب كخطّ علاجي لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم النقيلي.

في بحثنا سيتم دراسة موسعة للعلاج بالريغورافينيب مع بيان استجابته العلاجية و التأثيرات الجانبية و كافة العوامل المؤثرة و مقارنة الدراسة و النتائج مع الدراسات السابقة و التي سيتم البحث فيها لاحقا بالتفصيل و لعل أهمها و أكبرها دراسة CORRECT و هي دراسة يابانية دولية متعددة المراكز لتقييم فعالية ريغورافينيب لدى مرضى سرطان الكولون النّقيلي الغير مستجيب على العلاجات الأخرى وقد أجريت على المرضى ذوي الحالة الأدائية الجيدة (ECOG 1&2[10])، حيث تبين أن متوسط البقيا الإجمالية OS كان 6.4 شهراً بالمقارنة مع 5 أشهر في مجموعة المقارنة.[11]

ولكن حدثت تأثيرات جانبية لدى 93% من المرضى أشيعها: متلازمة اليد والقدم 17%، التعب العام 10%، الإسهال 7%، ارتفاع التوتر الشرياني 7%، ومن التأثيرات الجانبية الأخرى الغثيان والإقياء، تأخر اندمال الجروح، التهاب المخاطيات، ارتفاع خمائر الكبد، البيلة البروتينية، وكانت المدة الوسطية للعلاج 108 أيام (تراوحت بين 2 – 345 يوم).[11]

ودراسة concur تشابه الدراسة السابقة ولكن شملت المرضى الآسيويين أجريت في 25 مركزاً في الصين والدول المجاورة، عند المرضى المشخصين سرطان كولون أو المستقيم في المرحلة الرابعة الذي تطور في غضون 3 أشهر[12]

جميع المرضى قد تلقوا سابقاً مالا يقل عن خطين علاجيين سابقين من المعالجة الكيمياوية مع وجود علاجات مضادة ل VEGF أو المضادة لEGFR ، ولكنه ليس لازماً. [13]

وشملت نقاط الدراسة البقاء على قيد الحياة بدون تقدم(PFS) ، واستجابة الورم، ومعدل السيطرة على المرض (DCR)، والسلامة، لوحظ تحسين ريغورافينيب OS مقابل الدواء الوهمي،

كان DCR أعلى في مجموعة (٪52 regorafenib مقابل 7٪). كانت التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعا من الدرجة ≤3 من الدرجة في المرضى الذين عولجوا بالرّيغورافينيب هي تفاعل جلد اليد والقدم (16٪) وبالتالي يوفر Regorafenib تحسناً ذا دلالة إحصائية في OS لدى المرضى الآسيويين الذين يعانون من mCRC الذين تقدموا بعد العلاج القياسي. [14]

ثانياً: المشكلةُ البحثيَّةُ

إنّ مرضى سرطان الكولون والمستقيم يراجعون مشفى البيروني الجامعي بشكل مستمر ونسبة كبيرة منهم يكونون في المراحل المتقدمة مع انتشار النقائل الورمية.

ويعتبر دواء ريغورافينيب من الخطوط العلاجية الحديثة المستخدمة لعلاجه، ونظراً لعدم وجود دراسات محلية حوله فإن هذا البحث يسعى لتقييم فعالية ريغورافينيب من خلال تحديد معدّل البقيا الخالية من التطور المرضي PFS ومعدّل البقيا الإجمالي OS ومعدّل الاستجابة، وكذلك دراسة التأثيرات الجانبية لدواء ريغورافينيب ومقارنة ذلك بنتائج الدراسات العالمية ذات الصلة.

ثالثاً: التَّساؤلاتُ

يحاول البحث الإجابة عن التساؤلات:

- ما هو معدّل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم النّقيلي المعالجين بدواء ريغورافينيب؟
- ما هو معدّل البقيا الإجمالي OS لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم النّقيلي المعالجين بدواء ريغورافينيب؟
- ماهي نسبة الاستجابة على المعالجة بدواء ريغورافينيب لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم النقيلي؟
- ما هي أهم التأثيرات الجانبية للعلاج بدواء ريغورافينيب؟
- ماهي أهم التأثيرات الدموية للمعالجة؟
- ماهي العلاقة بين نسبة الاستجابة وعدد وموقع النقائل؟
- ماهي العلاقة بين نسبة الاستجابة ونوع المعالجة المطبقة سابقاً؟

- ماهي CBR وال DCR بعد تطبيق المعالجة؟
- ماهي العلاقة بين الاستجابة العلاجية والواسم الورمي؟

رابعاً: هدفُ البحث

- **هدف البحث الرئيسي:**

هو معرفة معدّل البقيا الخالية من التطور المرضي PFS لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم النّقيلي المعالجين بدواء ريغورافينيب في مشفى البيروني الجامعي.

- **أهداف البحث الثانوية:**

  - تحديد معدل الاستجابة على المعالجة بدواء ريغورافينيب لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم النّقيلي.
  - دراسة السمية الدوائية المحدثة بدواء ريغورافينيب لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم النّقيلي المعالجين به في مشفى البيروني الجامعي.
  - معرفة معدّل البقيا الإجمالي OS لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم النّقيلي المعالجين بدواء ريغورافينيب في مشفى البيروني الجامعي.

خامساً: أهميَّةُ البحث ومسوغاته:

أهمية البحث:

معرفة معدّل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم النّقيلي المعالجين بدواء ريغورافينيب في مشفى البيروني الجامعي، بالإضافة لتحديد نسبة الاستجابة الكلية ومعدّل البقيا الإجمالي OS ونسبة المرضى الغير مستجيبين على المعالجة وكذلك تحديد أهم التأثيرات الجانبية لدواء ريغورافينيب.

مسوغات البحث:

يعتبر دواء ريغورافينيب من الخطوط العلاجية الحديثة المستخدمة لعلاج سرطان الكولون والمستقيم، ونظراً لعدم وجود دراسات محلية حوله، فإن هذا البحث يسعى لتقييم فعاليته من خلال تحديد معدّل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS ومعدّل الاستجابة الكلي ORR ومعدل البقيا الإجمالي OS ونسبة المرضى الغير مستجيبين وكذلك دراسة التأثيرات الجانبية له ومقارنة ذلك بنتائج الدراسات العالمية ذات الصلة.

سادساً: مناهجُ البحث وأدواتهُ

الفرضية البحثية:

أهمية استخدام الرّيغورافينيب وفعاليته العلاجية عند مرضى سرطان الكولون والمستقيم.

حدود البحث:

الحد الزماني: من تاريخ الموافقة على مخطط البحث ولمدة عام كامل كحد أدنى.

الحد المكاني: مشفى البيروني الجامعي.

أدوات البحث:

- دراسة حشديه تقدمية.

حجم العينة:

حُسب حجم العينة بالاعتماد على الموقع الالكتروني

www.raosoft.com/ sample size calculator

وذلك وفق المعطيات التالية: حجم الجمهرة هو مرضى سرطان الكولون والمستقيم المراجعين لمشفى البيروني الجامعي خلال الفترة المحددة للدراسة والذي يُقدَّر بـ 190 مريض.

مستوى الثقة تُقدَّر بـ 95 %

فاصلة الثقة تُقدَّر بـ 5 %

وبناءً على ذلك يكون حجم العينة المطلوب هو 175 مريضاً.

طريقةُ العمل:

تصميمُ البَحثِ: دراسةٌ حشديه تقدمية (prospective cohort study) في مشفى البيروني الجامعي في دمشق ما بين 2023–2025، شملتِ الدِّراسةُ مرضى سرطانِ الكولون والمستقيم النَّقيلي المُشخَّصين والمُعالَجين سابقاً (خطين علاجيين أو أكثر) في مشفى البيروني الجامعي في دمشق في الفترةِ ما بين 2023 – 2025.

أجريت الدِّراسةُ وفقَ المعايير التالية:

معاييرُ الاشتمالِ:

- العمر أكبر من 18 عاماً.
- وجود خزعات نسيجية تثبت التشخيص.
- عدم وجود مرض آخر مهدد للحياة.
- التصنيف المرحلي: المرض مرحلة رابعة (وجود نقائل ورمية).
- حالة عامة حسب سلم (ECOG): 0-1-2.
- أخذ المريض لخطين علاجيين على الأقل من العلاج الكيماوي والهدفي مسبقاً.
- موافقة المريض على المشاركة في الدراسة.

معاييرُ الاستبعاد:

- ✓ العمر أقل من 18 عاماً.
- ✓ وجود خباثات أخرى مرافقة.
- ✓ وجود مرض آخر مهدد للحياة.
- ✓ عدم وجود خزعات نسيجية تثبت التشخيص.
- ✓ التصنيف المرحلي: مراحل باكرة (غياب النقائل).
- ✓ الحالة العامة حسب سلم (ECOG) >= 2
- ✓ رفض المريض للدخول في الدراسة.

الجدول (1): الحالةُ الأدائيَّةُ وفقاً للمجموعةِ التعاونيَّةِ الشرقيَّةِ لعلمِ الأورام (ECOG) [9]

حالةُ الأداء	التَّعريف
0	نشِط تماماً، لا يوجدُ تحدُّدٌ في الأداء
1	تحدُّدٌ في النشاطِ البدني الشَّاقّ، قادرٌ تماماً على الحركةِ والقيامِ بأعمالٍ خفيفةٍ
2	قادرٌ على رعايةِ نفسِهِ بالكاملِ ولكنَّهُ غيرُ قادرٍ على القيامِ بأي أنشطةِ عملٍ. متحرّكٌ ونشطٌ أكثرَ من 50% من ساعاتِ الاستيقاظِ.
3	قادرٌ فقط على رعايةِ نفسهِ بشكلٍ محدودٍ، محصورٌ في السَّريرِ أو الكرسي أكثرَ من 50% من ساعاتِ الاستيقاظِ.
4	معاقٌ تماماً، لا يستطيعُ القيامَ بأيّ رعايةٍ لنفسِهِ، محصورٌ تماماً في السَّريرِ أو الكرسي.

❖ بروتوكولُ العلاجِ:

أُعطي الرّيغورافينيب بجرعة 160 مغ فمويَّاً يوميَّاً، لمدة 21 يوم من كل دورة علاجية (28يوم)، سُمح بتعديل الجرعة بناءً على تقديرِ الطَّبيبِ المُعالِجِ، وذلك وفقاً لاستجابةِ الورمِ والآثارِ الجانبيَّةِ (درجات السُّميَّة)، كما هو مُحدَّدٌ في معايير المُصطلحاتِ الشَّائعةِ للآثارِ الجانبيَّةِ الإصدار 5 (

(CTCAE) (Common Terminology Criteria for Adverse Events للمَعهدِ الوطني للسَّــرطانِ (NCI) (National Cancer Institute).[15]

استمرَّ العلاجُ حتَّى تطوُّرِ المرضِ أو ظهورِ عدمِ تحمُّلِ للعلاجِ، تمَّ قياسُ استجابةِ الورم كلَّ ثلاث أشهر بعدَ بدءِ العلاجِ باســـتخدام معاييرِ تقويمِ الاســـتجابةِ في الأورامِ الصَّـــلبةِ الإصـــدار 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (RECIST) [16]

❖ جمعُ البياناتِ الدِّيموغرافيَّةِ والسَّريريَّةِ:

وُثِّقَت البياناتُ التَّاليةُ عبرَ أضابيرِ المرضى:

خصائصُ المريض:

- العمرُ عندَ تشخيصِ النقائل.
- الجنسُ.
- مشعرُ كتلةِ الجسمِ (body mass index) (BMI).
- مساحةُ سطحِ الجسمِ (body surface area) (BSA).
- حالةُ أداءِ ECOG.

خصائصُ الورمِ:

- مرحلةُ CRCعندَ تشخيصهِ الأوَّلي وفقاً لنظامِ TNM للطَّبعةِ الثَّامنةِ من دليلِ تحديدِ مرحلةِ السَّرطانِ الذي أصـــدرتهُ اللجنةُ الأمريكيَّةُ المُشـــتركةُ للسَّـــرطانِ (American Joint Commission on Cancer) (AJCC).

- العلاجاتُ السَّابقةُ لـ CRC الأوَّلي.
- العلاجاتُ السَّابقةُ لـ CRC النَّقيلي قبلَ الرّيغورافينيب.
- الأعضاءُ التي أصابتها النقائل.

خصائصُ العلاجِ:

- مدَّةُ العلاجِ: استمرار تطبيق المعالجة حتى ظهور الآثار السمية للمعالجة أو عدم الاستجابة للمعالجة.
- تخفيض الجرعةِ أثناءَ العلاجِ: وفق للحالة السريرية وتقييم الطبيب المعالج.
- مدَّةُ المتابعةِ.

❖ بياناتُ المتابعةِ:

كلَّ 4 أسابيعٍ: تقويمُ السَّميَّةِ (الآثارُ الجانبيَّة الضَّارَّة) وفقاً لمعاييرِ المصطلحاتِ المُشتركةِ للأحداثِ الضَّارَّةِ (CTCAE)[15]، وهو نظامٌ معياريٌّ طوَّرهُ المَعهدُ الوطنيُّ للسَّرطانِ (NCI) في الولاياتِ المُتَّحدةِ لتصنيفِ وتقويمِ شدَّةِ الأحداثِ الضَّارَّةِ (الآثارِ الجانبيَّةِ) المُرتبطةِ بعلاجاتِ السَّرطانِ، سواءً في التَّجارُبِ السَّريريَّةِ أو المُمارسةِ السَّريريَّةِ الروتينيَّةِ، يُستَخدَمُ هذا النظامُ لضمانِ توحيدِ اللُّغةِ بين الفُرَقِ الطبيَّةِ والباحثين، ممَّا يُسهِّلُ تقويمَ سلامةِ العلاجاتِ ومقارنَتِها عبرَ الدِّراساتِ المُختلفةِ.

يحتوي التَّصنيفُ على قائمةٍ موسوعةٍ لأكثرَ من 800 حدثٍ ضارٍّ، تشملُ أعراضاً جلديَّةً، وعصبيَّةً، وهضميَّةً، وغيرها، مع تفصيلِ كلِّ حدثٍ بناءً على العضو المتأثر. تُدرَّجُ الشدَّةُ (من 1 إلى 5):[15]

- الدرجة 1 (خفيفةٌ): أعراضٌ طفيفةٌ لا تتطلَّبُ تدخُّلاً علاجيًّاً.
- الدرجة 2 (متوسِّطةٌ): أعراضٌ تؤثِّرُ على الأنشطةِ اليوميَّةِ وتتطلَّبُ علاجاً محدوداً.

- درجة 3 (شديدةٌ): أعراضٌ تُهدِّدُ جودةَ الحياةِ وتستدعي تدخُّلاً طبيًّاً فوريًّاً (مثلَ القبولِ في المشفى).
- الدرجة 4 (مهدِّدةٌ للحياةِ): مضاعفاتٌ خطيرةٌ تستلزِمُ علاجاً إسعافيًّاً.
- الدرجة 5 (الوفاةُ): الوفاةُ بسببِ الحدثِ الضَّارِّ.

كلَّ ثلاثةِ أشهرٍ: التَّصويرُ المقطعيُّ المحوسبُ و/أو التَّصويرُ بالرَّنينِ المغناطيسي و/أو التَّصويرُ المقطعيُّ بالإصدارِ البوزيتروني لتقويمِ الاستجابةِ وفقاً لنظامِ معاييرِ تقويمِ الاستجابةِ في الأورامِ الصَّلبةِ (RECIST)[16].

وُثِّقَت الاستجابةُ كما يلي: استجابةٌ تامَّةٌ، استجابةٌ جزئيَّةٌ، مرضٌ مستقرٌّ، تطوُّرُ المرضِ، وتمَّ تُحديدُ البقيا الخاليةُ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) لكلِّ مريضٍ.

نظامُ RECIST: هو نظامٌ معياريٌّ يُستَخدَمُ في الأورامِ لتقويمِ استجابةِ الأورامِ الصَّلبةِ للعلاجِ عبر التصوير الطبي، مثلَ التَّصويرِ المقطعي المُحوسَب أو التَّصويرِ بالرَّنين المغناطيسي.

طوِّرَ لتحسينِ الدقَّةِ وتقليلِ التَّباينِ في التقييمات، ويُعدُّ المعيارَ الذَّهبيَّ في التَّجارُبِ السَّريريَّةِ للأورامِ.

الجدول (2): تصنيفُ الاستجابةِ العلاجيَّةِ وفقاً لنظامِ RECIST [16]

الاستجابةُ	التَّعريف
الاستجابةُ التَّامَّةُ	اختفاءُ جميعِ الآفاتِ الهدفِ وغيرِ الهدفِ.
الاستجابةُ الجزئيَّةُ	انخفاضٌ ≥ 30% في مجموعُ أطولِ الأقطارِ (SLD) مقارنةً بالقياسِ القاعدي.
المرضُ المُستقرُّ	لا انخفاضٌ كافٍ للوصولِ إلى الاستجابةِ الجزئيَّةِ، ولا زيادةٌ كافيةٌ للوصولِ إلى مرحلةِ تطوُّرِ المرضِ (PD).

تطوُّرُ المرضِ (PD)	زيادةٌ ≥ 20% في مجموعُ أطولِ الأقطارِ (SLD) (مع زيادةٍ مطلقةٍ ≥ 5 مم)، أو ظهورِ آفاتٍ جديدةٍ، أو تفاقُمِ الآفاتِ غيرِ الهدفِ.

المُكوِّناتُ الرَّئيسيَّةُ لنظامِ RECIST:

1- الآفاتُ الهدفُ (Target Lesions):

- العددُ: يُختارُ ما لا يزيدُ عن 5 آفاتٍ (بحدٍّ أقصى آفتين في كلِّ عضوٍ).
- المعايير: للآفاتِ الصَّلبةِ، أطولُ قطرٍ ≥ 10 مم.
- للعقدِ اللَّمفاويَّةِ: المحورُ القصيرُ ≥ 15 مم (تُعتبرُ طبيعيَّةً إذا كان المحورُ القصيرُ < 10 مم).
- تُقاسُ الآفاتُ الهدفُ في كلِّ فحصٍ وتُجمَعُ أطوالها (مجموعُ أطولِ الأقطارِ) (Sum of Longest Diameters) (SLD)

2- الآفاتُ غيرُ الهدفِ (Non-Target Lesions):

- تشملُ الآفاتِ الصَّغيرةَ (< 10 مم)، أو الآفاتِ غيرَ القابلةِ للقياسِ الدَّقيقِ (مثلَ انصبابِ الجنب).
- تُقيَّمُ نوعيًّا (وجود/غياب/تفاقم) دونَ قياسِها.

3- الآفاتُ الجديدةُ (New Lesions):

يعدُّ ظهورُ أيِّ آفةٍ جديدةٍ تطوُّراً للمرضِ (Progressive Disease) (PD)، إلَّا إذا كانت مرتبطةً بالعلاجِ.

❖ النَّتائجُ المُقاسَةُ :

كان الهدفُ الرَّئيسيُّ لهذهِ الدِّراسةِ وصفُ فعاليَّةِ وسلامةِ استخدامِ الرّيغورافينيب لعلاجِ سرطانِ الكولون والمستقيم النَّقيلي في بيئةٍ سريريَّةٍ واقعيَّةٍ.

- النَّتيجةُ الأوَّليَّةُ: البقيا الخاليةُ من تطوُّرِ الورمِ (PFS)، ومعدَّلُ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR)، ومعدَّلُ السَّيطرةِ على المرضِ (disease control rate) (DCR) ومعدل الفائدة السريرية (Clinical Benefit Rate) (CBR).
- النَّتائجُ الثَّانويَّةُ: حدوثُ الآثارِ الجانبيَّةِ من الدرجتين الثالثةِ أو الرَّابعةِ.

مكونات البحث:

الجزء الأول: يتحدث عن الإطار النظري لموضوع الدراسة وعن التعريفات الأساسية حتى يكون لدى القارئ الإلمام الكامل بكل المصطلحات الواردة في الدراسة العملية ويتكون هذا الجزء من عدة فصول.

الجزء الثاني: الإطار العملي للدراسة والاستراتيجيات المُتبعَة خلال فترة الدراسة للوصول للنتائج المقدمة أمامكم.

تمّ تفصيل جمع العينات وطريقة الدراسة المتبعة ومعايير القبول والاستبعاد وحجم العينة، مع الاعتبارات الأخلاقية والموافقة المستنيرة واستمارة البحث العلمي المستخدمة والبرامج الإحصائية والطرق التحليلية المتبعة للوصول إلى نتائج دراستنا.

كما قُورنت في الخاتمة مع الدراسات العالمية المشابهة ونوقشت النتائج التي تم الوصول إليها وبُسطَت الاستنتاجات النهائية ومُحدّدات الدراسة ومُعوقاتها والتوصيات المُقترَحة وأُكِد على النتائج النهائية الناتجة.

تحليل البيانات:

بالنسبة للمتغيرات الكمّية تم استخدام مقاييس التشتت (المتوسط الحسابي، الانحراف المعياري والمجال).

تم استخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية(SPSS) (Statistical Package for the Social Sciences)

وإدخال البيانات على برنامج (EXCEL 2010) .

وتم استخدام الاختبارات الإحصائية التالية مع مستوى دلالة 95% ومستوى أهمية 0.05.

الدراسة الإحصائية:

- ✓ ستُعتبر قيمة P< 0.05 قيمة مهمة إحصائياً.
- ✓ بالنسبة للمتغيرات الكميّة: سيُحسب الوسيط أو المتوسط الحسابي والانحراف المعياري ثم يُستخدم اختبار T-test.
- ✓ أما بالنسبة للمتغيرات الكيفيّة: ستُحسب النسبة المئوية ويُستخدم اختبار chi-square.
- ✓ سيتم حساب معدّلات البقيا باستخدام منحنيات البقيا لكابلان مييير وسيطبق اختبار

Log-Rank test لتقييم الفروق في معدّلات البقيا واستخدام نموذج كوكس للأخطار النسبية Cox -Proportional Hazards Models- لتحديد العوامل المتعلقة بترقي المرض وذلك بمساعدة خبير إحصائي.

الاعتبارات الأخلاقية:

- ✓ الالتزام بالسرية التامة للمعلومات.
- ✓ لن تُذكر أي معلومات شخصية حساسة.
- ✓ ستؤخذ الموافقة المستنيرة وموافقة مدير المشفى وفق النموذج التالي:

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن (تقييم فعالية الريغورافينيب لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم النّقيلي) في مشفى البيروني الجامعي، بناءً على ذلك ندعوكم للمشاركة في هذا البحث، ولكم مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل اتخاذ قراركم نرجو منكم قراءة المعلومات التالية:

- سيطّلع الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة على معلومات من ملفكم الطبي وذلك بعلم إدارة المشفى ولا يمكن لأحد من غير المشاركين بالبحث أن يطّلع عليها.

- سيُرمّز المشاركين والمشاركات بإعطائهم أرقام دون ذكر أسمائهم كما لن تُنشر أي معلومات ذات طابع شخصي متعلقة بهم.
- إنَّ عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على تدبير الحالة الطبية خلال إقامتكم في المشفى وستُعتمد الخطة العلاجية المتّبعة أصولاً في المشفى.
- لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابة مقنعة، وبذلك أعلن موافقتي على الدخول في الدراسة.
- اسم المشارك: .....
- توقيعه: .....
- الرقم المتسلسل للمشارك: .....
- اسم الطبيب وتوقيعه: .....
- في حال الموافقة على الدخول في الدراسة سوف تُتابَع حالتكم وتُستخدَم المعلومات الموجودة في الملف الطبي ضمن الدراسة أو ستُسألون عن بعض المعلومات إن لم تكن واردة في الملف.
- إذا كان لديك أي استفسار أو سؤال عن البحث بشكل عام، أو عن دورك في البحث بشكل خاص فلا تتردد في اتخاذ أي من الخطوات التالية:
- طرحه على الباحث بشكل مباشر: د. براءة موزي
- أو من خلال الاتصال على الرقم: 00963994054052
- أو التواصل من خلال البريد الإلكتروني التالي: baraahmozi96@gmail.com
- ملاحظة: بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة؛ تم شرح هدف البحث لهم وأخذ موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلاتهم.

سابعاً: الدِّراساتُ المرجعيَّةُ:

هناك عدة دراسات بحثت في استخدام الرّيغورافينيب وأهمها:

دراسة **CORRECT**[11] دولية متعددة المراكز وعشوائية ومزدوجة التعمية أجريت في اليابان ومضبوطة بالعلاج الوهمي لدراسة الفعالية السريرية لدواء الرّيغورافينيب شملت 760 مريضًا مشخصين سرطان الكولون والمستقيم النّقيلي مع معالجة سابقة.

كان مقياس نتائج الفعالية الرئيسي هو البقاء الإجمالي عل قيد الحياة (OS)؛ بالإضافة إلى نتائج فعالية البقاء على قيد الحياة بدون تقدم (البقيا الخالية من التطور الورمي) (PFS) ومعدل الاستجابة العلاجية للورم.

تم اختيار المرضى بشكل عشوائي لتلقي 160 ملغ من ريغورافينيب عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا (العدد = 505) بالإضافة إلى أفضل رعاية داعمة (BSC) أو دواء وهمي (العدد = 255) بالإضافة إلى BSC لأول 21 يومًا من كل دورة مدتها 28 يومًا.

تم إعطاء ريغورافينيب مع وجبة إفطار قليلة الدهون تحتوي على أقل من 30% دهون، يستمر العلاج حتى تطور المرض أو التسمم غير المقبول.

في جميع المرضى الذين تم توزيعهم بشكل عشوائي، كان متوسط العمر 61 عامًا، و61% منهم رجال، و78% كانوا من البيض، وكان جميع المرضى لديهم حالة أداء ECOG الأساسية تبلغ 0 أو 1.

وكان الموقع الرئيسي للمرض هو الكولون (65%)، والمستقيم (29%) أو كليهما (6%).

تم دراسة ال KRAS لـ 729 (96٪) من المرضى؛ ولوحظ إصابة 430 (59٪) من هؤلاء المرضى بطفرة KRAS كان متوسط عدد خطوط العلاج السابقة للمرض النقيل[3].

تلقى جميع المرضى مسبقًا العلاج الكيميائي القائم على الفلوروبيريميدين والأوكساليبلاتين والإرينوتيكان، وبيفاسيزوماب.

تلقى جميع المرضى الذين يعانون من أورام طفرة KRAS السلبية، باستثناء مريض واحد، عقار بانيتوموماب أو سيتوكسيماب.

كانت تجربة المرحلة الثالثة الكبيرة لـ ريغورافينيب مقابل الدواء الوهمي حيث جميعهم بحالة أدائية بدرجة 0 أو1 حسب معايير ECOG، تم اختيارهم بصورة عشوائية لتلقي ريغورافينيب 160 ملغ يوميا مقابل الدواء الوهمي.

حققت مجموعة ريغورافينيب نتائج متواضعة ولكن فائدة البقاء الشاملة ذات دلالة إحصائية تبلغ 1.4 شهرًا (6.4 أشهر مقابل 5.0 أشهر).

كانت الاستجابة غير واضحة تقدر تقريباً (معدل الاستجابة 1%) في ذراع ريغورافينيب.

بالنسبة للتأثيرات الجانبية: كانت متلازمة اليد والقدم درجة ثالثة (17٪) والتعب من الدرجة الثالثة (10٪) أكثر شيوعًا للسميات التي وجدت على ذراع ريغورافينيب.

وبالتالي أدت إضافة ريغورافينيب إلى BSC إلى تحسن ملحوظ إحصائيًا في البقاء على قيد الحياة مقارنةً بالعلاج الوهمي مع ال BSC.

دراسة[12] **CONCUR** تشابه الدراسة السابقة و لكن شملت المرضى الآسيويين أجريت في 25 مركزاً في االصين ، هونغ كونغ، تايوان وجمهورية كوريا وفيتنام عند المرضى المشخصين سرطان كولون أو المستقيم في المرحلة الرابعة الذي تطور في غضون 3 أشهر.
تم تقسيم العلاج عشوائيا (2: 1) لتلقي أفضل رعاية داعمة مع الرّيغورافينيب 160 ملغ يوميا مقابل العلاج الوهمي خلال أول 3 أسابيع من كل دورة مدتها 4 أسابيع.
جميع المرضى قد تلقوا سابقاً مالا يقل عن خطين علاجيين سابقين من المعالجة الكيماوية مع وجود علاجات المضادة ل VEGF أو المضادة ل EGFR ، ولكنه ليس لازماً.

تم تقسيم التوزيع العشوائي إلى طبقات حسب المواقع النقيلية (مفردة مقابل متعددة) والوقت من تشخيص المرض النقيلي إلى التوزيع العشوائي (18> شهرا، مقابل ≤18 شهرا).

استمر العلاج حتى تطور المرض أو السمية غير المقبولة أو انسحاب الموافقة.

وشملت نقاط الدراسة البقاء على قيد الحياة بدون تقدم (PFS) ، واستجابة الورم ، ومعدل السيطرة على المرض (DCR) ، والسلامة.

كان متوسط العمر 57 عاماً، وكان لدى 75٪ من المرضى ECOG PS 1 ، و 25٪ كان ECOG PS= 0 تلقى سبعة وأربعون في المائة ≤3 خطوط علاج ل mCRC و 41٪ لم يتلقوا علاجا مضادا ل VEGF أو مضاد ل EGFR لوحظ تحسين ريغورافينيب OS مقابل الدواء الوهمي.

كان DCR أعلى في مجموعة regorafenib (52% مقابل 7٪). كانت التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعا من الدرجة ≤3 من الدرجة في المرضى الذين عولجوا بالرّيغورافينيب هي تفاعل جلد اليد والقدم (16٪) ، وارتفاع ضغط الدم (12٪) ، وفرط بيليروبين الدم (12٪) ، وارتفاع إنزيمات الكبد (ALT 10% , AST 8%) ونقص فوسفات الدم (9٪) ، وفقر الدم (7٪) ، وفرط شحميات الدم (7٪) و لم ترد تقارير عن قصور الخلية الكبدية أو التهاب البنكرياس.

الخلاصة: يوفر Regorafenib تحسناً ذا دلالة إحصائية في OS لدى المرضى الآسيويين الذين يعانون من mCRC الذين تقدموا بعد العلاج القياسي.

دراسة أخرى (أجراها فيليب و زملاءه) [13]أجريت في النمسا و تضمنت 48 مريضاً منها 14 امرأة و 34 رجلاً حيث بلغ معدل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS للمرضى قيد العلاج 2.9 شهر أو معدل الاستجابة الكلي ORR 4% و معدل ضبط المرض 40%و لعل أهم التأثيرات الجانبية التي لوحظت التعب العام 50% و متلازمة اليد و القدم 44%.

دراسة أخرى (أجراها بول و زملاءه) [14]أجريت في فرنسا شملت 654 مريضاً تمت متابعتهم لمدة 16.5 شهر تقريباً وكان معدل البقيا الوسطي 5.6 شهراً، ومعدل البقيا لعام واحد 22%.

تأثرت النتائج لهذه الدراسة بعدة عوامل: الحالة العامة السيئة للمرضى المختارين، والفترة بين التشخيص البدئي للنقائل و البدء بالمعالجة، وجود طفرة KRAS، عدد النقائل و أماكن توضعها و خاصة النقائل الكبدية و تأثيرها على الوظيفة الكبدية و بالتالي استقلاب الدواء.

وتم تقسيم المرضى بناء على هذه المعطيات لثلاث مجموعات جيدة الإنذار ومتوسطة الإنذار وسيئة الإنذار.

كان معدل الاستجابة الموضوعي ORR (قيّم بالاستجابة الشعاعية).

53% للمجموعة جيدة الإنذار (134مريض)، و 33.7% للمجموعة متوسطة الإنذار (205 مريض)، و 11.8% للمجموعة سيئة الإنذار (34مريض) أي 30.5% للمجموعة المتوسطة و السيئة معاً (239مريض).

أهم التأثيرات الجانبية التي درست: التعب العام، متلازمة اليد والقدم، الإسهال، ارتفاع الضغط الشرياني والتهاب المخاطيات.

ثامناً: مكوّناتُ البحث

يتكوَّنُ البحثُ من ثلاثةِ أبوابٍ:

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي.

البابُ الثاني: القسمُ النظريُّ، ويتحدَّثُ عن الإطارِ النَّظري لموضوعِ الدراسةِ وعن التعريفات الأساسيَّةِ ليكون لدى القارئ الإلمامُ الكامل، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من عدة بنود درست بشكل تفصيلي.

البابُ الثالث: القسمُ العمليُّ، وهو الإطارُ العمليُّ للدراسةِ والخططُ التي اتُّبِعَت خلال مدَّةِ الدراسة للوصولِ إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من **عدة بنود تتضمن:**

هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِه, نتائج البحث.

عرض للنتائج الإحصائية وأخيراً المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية.

ومن ثم الاستنتاجات والتوصيات.

البابُ الثَّاني: القسمُ النظريُّ

1-الوبائيَّاتُ:

يبلغ الخطر التراكمي للإصابة بسرطان الكولون والمستقيم (CRC) في الولايات المتحدة حوالي 6٪ ويزداد بحوالي أربعة أضعاف لدى الأشخاص الذين لديهم تاريخ عائلي من الإصابة بسرطان الكولون والمستقيم ومع ذلك، فإن أقل من 5% من الحالات تحدث عند المرضى المصابين بمتلازمات وراثية.

ولذلك تعتبر معظم CRCs متفرقة، و20٪ إلى 30٪ من الحالات قد يكون لها أساس عائلي على الرغم من عدم وجود خلل جيني واضح، وتكشف دراسات الارتباط على مستوى الجينوم (GWA) عن 20 أليلًا على الأقل تزيد من خطر تطوير CRCs.[20]

الطفرات الجسدية المميزة، وعيوب إصلاح الحمض النووي، وعدم الاستقرار الصبغي، والتغيرات اللاجينية تعزز وتساهم في حدوث المرض.

في الجمهورية العربية السورية ووفق لبيانات **السجل الوطني للسرطان** كانت نسبة المرضى المشخصين سرطان الكولون والمستقيم حوالي 36% من بينهم (47% كان المرض نقيلي عند التشخيص) لعام 2023 وهي آخر الإحصائيات المسجلة حالياً.

في مشفى البيروني الجامعي تشير الإحصائيات: لعام 2023 أن عدد المرضى المقبولين في الشعبة الهضمية 907 مريض ، بينهم: 257 مريض مشخص سرطان كولون و 173 مريض مشخص سرطان مستقيم و بالتالي نسبة 47% من إجمالي المرضى الحالة الهضمية شخصوا سرطان كولون و مستقيم، كان 37% منهم نقيلي عند التشخيص.

2-الفيزيولوجيا المرضية:

من الأفضل دراسة الأساس الجيني لـ CRC في ضوء سلسة تحول الورم الحميد إلى سرطان.

تنشأ CRC دائمًا داخل السلائل الحميدة التي تظهر فرط نمو الظهارة، وخلل التنسج، والتمايز غير الطبيعي، وفي بعض الأحيان، بؤر غزو الأنسجة.

تعتبر السلائل المعنقة من أهم الآفات الأولية، حيث أن تلك التي يزيد حجمها عن 1 سم تحتوي على خطر بنسبة 15٪ تقريبًا للتطور إلى سرطان على مدى 10 سنوات؛ إن إزالة بالمنظار لهذه الأورام الغدية تقلل من حدوث ووفيات سرطان الكولون والمستقيم[21]

إن انتشار الأورام الحميدة في الولايات المتحدة، والذي يقدر بما يصل إلى 50٪ بعمر 70 ينقص خطر الإصابة بسرطان الكولون والمستقيم بنسبة 6٪ لأن القليل من الأورام الغدية تتطور إلى سرطان غازي.

تستغرق التبدلات التي تعزز الغزو والأورام الخبيثة من 1 إلى 3 عقود لتتراكم.

الأورام الغدية غير الكلاسيكية، مثل الأورام الحميدة المفرطة التنسج، كانت تتهم سابقًا أن لديها قدرة قليلة على إنتاج CRC الغازية، ولكن تم التعرف الآن على شكلين من أشكال الآفة السليفة المسننة[4].

الأورام الغدية المسننة ذات الخلايا الخلوية التي تطور خلل التنسج أحيانًا إلى CRCs مع عدم الاستقرار الصبغي وطفرة KRAS، في حين أن الأورام الغدية المسننة التي تفتقر إلى خلل التنسج يمكن أن تنتج CRCs مع عدم استقرار (MSI-hi)، و طفرة BRAF، حوالي 8٪ من CRCs المتفرقة تنشأ في مثل هذه الآفات، وتحتفظ بظهارة مسننة ذات شكل نجمي مميز، وتكون ذات إنذار سيئًا نسبيًا[22]

على الرغم من أن تطور السرطان له أسس وراثية (طفرات جسدية) وجينية (لا علاقة لها بتسلسل الحمض النووي المتغير).

تؤدي التغيرات في عدة فئات من الجينات إلى ظهور الأورام المسرطنة؛ مثبطات الورم، بما في ذلك الجينات التي تعمل على إصلاح الحمض النووي التالف؛ وتلك التي تساعد في التحكم في الجينات الأخرى (المعدلات اللاجينية).

تظهر طفرات في أنواع ومراحل الورم المختلفة، مما يسمح بتعيين تسلسلات نموذجية، على الرغم من أن ترتيب الطفرات يمكن أن يختلف وأن معظم الأورام لا تحمل كل تغيير.

تدعم هذه الطفرات فكرة السرطان باعتباره مرضًا متعدد الأوجه ينتهك الضوابط الطبيعية على بقاء الخلية ونموها وغزوها. [23]

قليل من الطفرات المحددة ترتبط بقوة مع سمات نسيجية معينة لها علاقة بالإنذار والبقيا الخلية من الورم وغير ذلك.

ومع ذلك، فإن أنماطًا وراثية معينة تحدد الأنواع الفرعية لـ CRC والاستجابة لبعض العلاجات.

تنشأ أورام HI–MSI عادةً في الكولون الصاعد ولديها إنذاراً جيدًا؛ و ننوه أن المعالجة 5–فلوروبوراسيل ذات فائدة قليلة في حالات المرحلة الثانية من هذا النوع.

طفرات KRAS نمط G12C أو BRAF، والتي تمثل معًا حوالي نصف جميع الحالات، تحد من الاستجابة للأجسام المضادة لمستقبل عامل نمو البشرة (EGFR) وهي موانع لهذا العلاج، حيث بلغت طفرات (KRAS) عن وجودها في 40–45٪ من سرطان القولون والمستقيم(CRC) ، وترتبط بتشخيص سيئ.

تم الإبلاغ عن طفرة KRAS G12C في 3–4٪ من مرضى CRC وقد ترتبط بتشخيص أسوأ مقارنة بطفرات RAS غير G12C و قد تمت عدة دراسات حول تأثير طفرة KRAS و علاقتها بالاستجابة العلاجية و كانت الدراسات محدودة لكنها توجهت جميعها وجود **علاقة إنذارية** حيث أظهرت دراسة سابقة أن طفرة كودون G12 في KRAS (فيروس ساركوما الفأر كيرستين) تعتبر علامة محتملة على المقاومة في سرطان القولون والمستقيم النقيلي (mCRC) حيث استهدفت إحدى الدراسات إلى تقييم الأثر التنبؤي لحالة الطفرة المحددة لكودون KRAS على البقاء في المرضى الذين يعانون من mCRC والمعالجين بـ الريغورافينيب.

كان الأثر التنبؤي لـ KRASG12 متباينًا بين مرضى mCRC المعالجين بالريغورافينيب، ينبغي النظر في حالة الطفرة المحددة لكودون KRAS قبل العلاج.[24–25]

ستصبح القيمة الإنذارية والتنبؤية للسمات الجزيئية الأخرى أكثر وضوحًا مع دخول علاجات جديدة.

وفي الوقت نفسه، تكشف طفرات محددة عن ضوابط طبيعية على خلايا الكولون، مما قد يؤدي إلى توجيه استراتيجيات الوقاية المستقبلية.

3-السببيات:

يُظهر حوالي 80% من الأورام زيادة أو نقص أو تبدلات صبغية واسعة النطاق، وهي ظواهر تؤدي إلى تضخيم الجينات وإعادة ترتيبها وحذفها.
تحمل هذه الأورام وسطياً، أقل من 100 طفرة نقطية جسدية غير معروفة، قد تكون عيوب الفصل الصبغي مسؤولة عن عدم الاستقرار الصبغي (CIN) وبعيدًا عن الارتباطات الضعيفة مع التغيرات الهيكلية في الكروموسومات 8 و18, فإن السمات الوراثية الخلوية المحددة بالكاد تؤثر على أنماط المرض أو نتائج المرضى.[26]

يظهر حوالي 15٪ من CRCs لكنها تحمل آلاف الطفرات النقطية وعمليات الحذف الصغيرة أو عمليات الإدراج بالقرب من مسارات تكرار النوكليوتيدات – وهو الخلل المُسمى MSI–hi تختلف الميزات والمحددات الجزيئية لتطور المرض في الأورام الغدية MSI عن تلك المرتبطة بـ CIN ; على سبيل المثال، تعد طفرات BRAF V600E أكثر شيوعًا في الأورام الغدية MSI مقارنة بالأنواع الأخرى[27].

نظرًا لأن قابلية فرط التحور، سواء كانت مرتبطة بـ CIN أو MSI، تؤدي إلى العديد من التغييرات غير المهمة أو حتى الضارة بالأورام، فإن مجرد وجود طفرة لا يعني تشير إلى دور المسببة للأمراض.

لذلك، يتم استخدام ميزتين للتمييز بين طفرات الظهور في جزء كبير من عينات الورم، ومساهمته في خاصية الخباثة. قد تكون الآليات اللاجينية مهمة مثل الطفرات في السرطان ولكنها أقل وضوحاً، تمثل تعديلات هيستون التساهمية المختلفة وميثيل بقايا السيتوزين في الحمض النووي طرقًا بارزة لتنظيم الجينات، تعد أزواج

الدينوكليوتيد 5′–3′–CpG أهدافًا خاصة للميثيل في المناطق ذات المحتوى العالي من CpG في المروجين، حيث تعمل المثيلة على إيقاف الجينات المجاورة.

تُظهِر CRCs انخفاض إجمالي مثيلة الحمض النووي بنسبة 8٪ إلى 15٪ مقارنة بالأنسجة الطبيعية حتى في أورام الكولون والمستقيم.

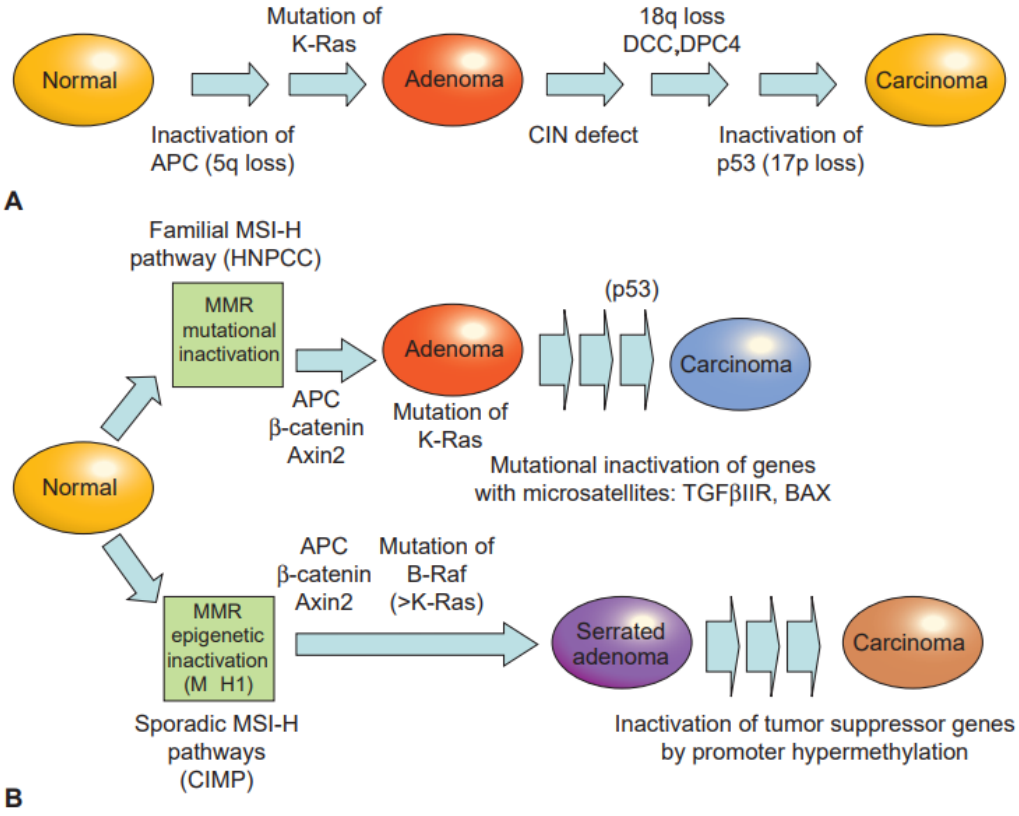
قد يؤدي انخفاض المثيلة المحيطة بالمركز إلى تقليل دقة الفصل الكروموسومي وتغيير المثيلة أو فقدان البصمة في موضع IGF2 مما يزيد من خطر CRC مما يشير إلى آثار نقص الميثيل العالمي على نمو الخلايا.[27]

لكن، أهميتها الدقيقة غير واضحة لأن بعض الحيوانات تظهر زيادة في قابلية الورم مع نقص الميثيل العالمي، على خلفية نقص الميثيل على مستوى الجينوم، تُظهر مجموعة فرعية متميزة من CRCs فرط الميثيل المنسق للعديد من CpGrich، مما يمنح النمط الظاهري لميثيل جزيرة CpG (CIMP)، مع الإضعاف النسخي للجينات الكابحة للورم مثل HIC1 وSFRPs المثبطة لـ Wnt [28]

أكدت تحليلات مثيلة الجينوم الكامل في الأورام الغدية المسننة اللاطئة ؛ ارتباط قوي مع أورام MSI–hi ذات الجانب الأيمن من BRAF مع مثيلة الجينات MLH1؛ وأنماط التعبير الجيني المميزة. الفئات:

(1) التقليدية، (2) البديلة، و (3) المسننة، والتي تتميز بـ CIN، وإصلاح عدم تطابق الحمض النووي.

الشكل (2) أدناه يوضح آلية تأثير الجينات في تسرطن الخلية:



قامت شبكة أطلس الجينوم السرطاني (TCGA) بتصنيف CRCs إلى فئات غير مفرطة التحور (+CIN) ومفرطة التحور (تشمل MMR) و CIMP.

كما تم التعرف على الاختلافات الأخرى في تسلسل الورم الحميد إلى السرطان الكلاسيكي.

من المحتمل أن يعكس ارتفاع خطر الإصابة بـ CRC بمقدار 10 أضعاف في المرضى الذين يعانون من التهاب الكولون التقرحي طويل الأمد (UC) .

زيادة الطفرة في بيئة إصابة الغشاء المخاطي المستمر وإصلاحه غالبًا ما تسبب بؤر من CRC المرتبطة بـ UC داخل لويحات غدية مسطحة ومناطق غير غدية من خلل التنسج، بالمقارنة مع الحالات المتفرقة، تحدث طفرات TP53 في وقت مبكر في تسلسل السرطان، يكون تعطيل APC أقل تواتراً، كما أن مثيلة الجين الكابت للورم p16INK4a أكثر شيوعًا.[29]

المتلازمات الموروثة لزيادة خطر الإصابة بالسرطان تسلط الضوء على الأحداث المبكرة والمسارات الحرجة في أورام الكولون والمستقيم:

هناك متلازمتان مندليتان غير شائعتين لكنهما شديدتي الاختراق، وهما داء السلائل الورمي الغدي العائلي (FAP) وسرطان الكولون والمستقيم الوراثي غير السليلي (HNPCC)، يمثلان معًا ما يقرب من 5% من الحالات.

داء السلائل المصاحب (MAP)، وداء السلائل المرتبط (PPAP)، وداء السلائل العائلي (FJP)، ومتلازمة بوتز–جيغرز (PJS)، ومرض كاودن، الذي يحدث كل منها في أقل من 1 من كل 200000 ولادة، يزيد أيضًا من خطر الإصابة بـ CRCs [30]

. تتيح المعرفة بالجينات المسؤولة عن هذه الاضطرابات الموروثة إجراء تشخيص جزيئي دقيق وتقييم المخاطر والوقاية المستهدفة في الأسر المتضررة، كما أنه يُعلم بعمق فهم النسبة الأكبر بكثير من الحالات المتفرقة.

داء البوليبات الغدي العائلي:

FAP هو اضطراب أحادي المنشأ سائد جسديًا ويشكل أساس حوالي 0.5٪ من جميع CRCs.

يصاب الأفراد بمئات إلى الآلاف من الأورام الحميدة الكولونية في أوائل العشرينات من عمرهم، ويقترب خطر الإصابة بسرطان الكولون والمستقيم مدى الحياة من 100٪ عند متوسط عمر 39 عامًا.

وتشمل المظاهر خارج الأمعاء: (1) الأورام الغدية في الاثني عشر والمعدة؛ (2) تضخم خلقي في ظهارة الشبكية المصطبغة. (3) الأورام العظمية والأورام الرباطية المساريقية في متغير متلازمة جاردنر؛ (4) أورام المخ في متغير متلازمة توركوت؛ ونادراً (5) أكياس جلدية، أو أورام الغدة الدرقية، أو أورام الغدة الكظرية.[31]

على الرغم من أن معظم هذه المظاهر خارج الأمعاء تكون حميدة، إلا أن المرضى النادرين يصابون بالورم الأرومي الكبدي أو سرطان الغدة الدرقية بما يعكس آليات مماثلة في ظهارة الأمعاء الدقيقة والكبيرة، فإن خطر الإصابة بسرطان غدي محيطي بنسبة 5٪ إلى 10٪ يتطلب مراقبة تنظيرية للاثني عشر بعد استئصال الكولون الوقائي.

الجين المسؤول عن FAP، داء السلائل الكولونية الغدي (APC)، يشفر 300 كيلو دالتون بروتين، تحدث طفرات الخط الجرثومي في جميع أنحاء الموضع، وتتجمع في النصف 5′ والإكسون 15، مما يؤدي في الغالب إلى عمليات اقتطاع مبكرة. [32]

ترتبط بعض الطفرات بحدة النمط الظاهري أو بمظاهر محددة خارج الأمعاء، لكن الطفرات المتطابقة يمكن أن تنتج سمات مختلفة.

تؤدي الطفرات المتجمعة في الأطراف القصوى 5 أو 3 of من إكسونات APC إلى متغير APC الموهن، مع ظهور عدد قليل من الزوائد اللحمية أو CRCs في وقت متأخر من الحياة.

أليل I1307K، الموجود في اليهود الأشكناز ، بالكاد يضاعف خطر الإصابة بـ CRC مدى الحياة على الخلفية ولا يؤثر على وظيفة بروتين APC .

تسمح طفرات APC المحددة في المجسات بإجراء اختبار موثوق لأفراد الأسرة بالحد الأدنى من التوصيات للحاملين يشمل فحص تنظير الكولون سنويًا بعد سن 10 سنوات، وتنظير المعدة والأثنى عشر بعد سن 25 عامًا، والعلاج بالعقاقير المضادة للالتهابات غير الستيرويدية لتقليل خطر الإصابة بسرطان الكولون والمستقيم.[33]

يوصى بشدة بإجراء استئصال الكولون الوقائي لما من الأهمية الأكبر لجين APC من التعطيل الجسدي في حوالي 80٪ من حالات CRC والأورام الغدية المتفرقة، بما في ذلك الأورام الحميدة الصغيرة دون خلل التنسج.

يعد تعطيل APC خطوة تحد من معدل تطور معظم الأورام الحميدة، ومعرفة وظائفها الخلوية تدعم دور حارس البوابة هذا، وإثباتًا لوظيفة تثبيط الورم، فإن مراكز CRC التي تنشأ بشكل متقطع أو في FAP تُظهر فقدان الزيجوت المتغاير وتعطيل APC، مع فقدان نسخة واحدة عادةً عن طريق الحذف.[34-35]

يشار في عدة دراسات جينية أن CRC ينشأ من الخلايا الجذعية وليس فقط من الخلايا الناضجة.

سرطان الكولون والمستقيم الوراثي غير السليلي و دور إصلاح عدم تطابق الحمض النووي:

HNPCC، أو متلازمة لينش ، هو اضطراب جسمي سائد يمنح حوالي 70٪ من خطر الإصابة بـ CRC مدى الحياة، عادة قبل سن 50 عامًا، ويقدر أنه يمثل 2٪ إلى 4٪ من جميع الحالات.[36]

تميل السرطانات إلى التطور في الكولون الصاعد، كما أن المرضى معرضون أيضًا للإصابة بأورام بطانة الرحم (خطر على مدى الحياة بنسبة 35% إلى 50%)، والمبيض والقناة البولية العلوية (خطر بنسبة 7% إلى 8%)، والمعدة، والأمعاء الدقيقة، والقناة الصفراوية، والكولون والدماغ.

تظهر السرطانات في HNPCC تباينًا واضحًا في أطوال تسلسل الحمض النووي وMSI عند اثنين أو أكثر بين خمس مناطق أحادية وثنائي النوكليوتيد (BAT26، BAT25، D5S346، D2S123، وD17S250) تمنح تسمية MSI–HI.[37]

تُظهر سرطانات الكولون عادةً نموًا خارجيًا، وارتشاحًا لمفاويًا، وتمايزًا لحلقات الخاتم المخاطية، ونمط نمو النخاع؛ يجب اختبار الحمض النووي للورم إما لـ MSI في اختبار بسيط يعتمد على تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) أو عن طريق الكيمياء المناعية بغياب بروتينات MLH1 وMSH2 وMSH6 المتورطة بشكل شائع.

الإجراءات الإرشادية في الحالات الوراثية:

نظرًا لأن إرشادات Bethesda[38] قد تغفل ما يصل إلى ربع الحالات، يوصي الخبراء الآن باختبار جميع سرطانات الكولون التي تظهر لدى المرضى الذين تقل أعمارهم عن 70 عامًا، إلى جانب إجراء اختبارات

شخصية وشاملة تاريخ العائلة، يجب أن تؤدي النتائج الإيجابية إلى إجراء اختبار الحمض النووي لطفرات MLH1 أو MSH2 أو MSH6 أو PMS2 يسمح تحديد الأليلات والناقلات الطافرة باستهداف الفحص والتدخلات الفعالة من حيث التكلفة التي ثبت أنها تقلل الوفيات (على سبيل المثال، تنظير الكولون الوقائي).[39]

إجراء فحص كل سنة أو سنتين، بدءاً من عمر 30 عاماً تقريباً، والاستشارة الأسرية؛ يجب على الحاملين التفكير في استئصال الكولون الكلي الفرعي الوقائي واستئصال الرحم واستئصال المبيض.

يجب أن تخضع الإناث على الأقل لتقييم سنوي لبطانة الرحم بعد سن 30 عامًا. في حالات السرطان الأولية، تؤدي الأحداث العشوائية أولاً إلى تعطيل وظيفة أليل النوع البري لجين MMR الطافر والنمط الظاهري المتحور

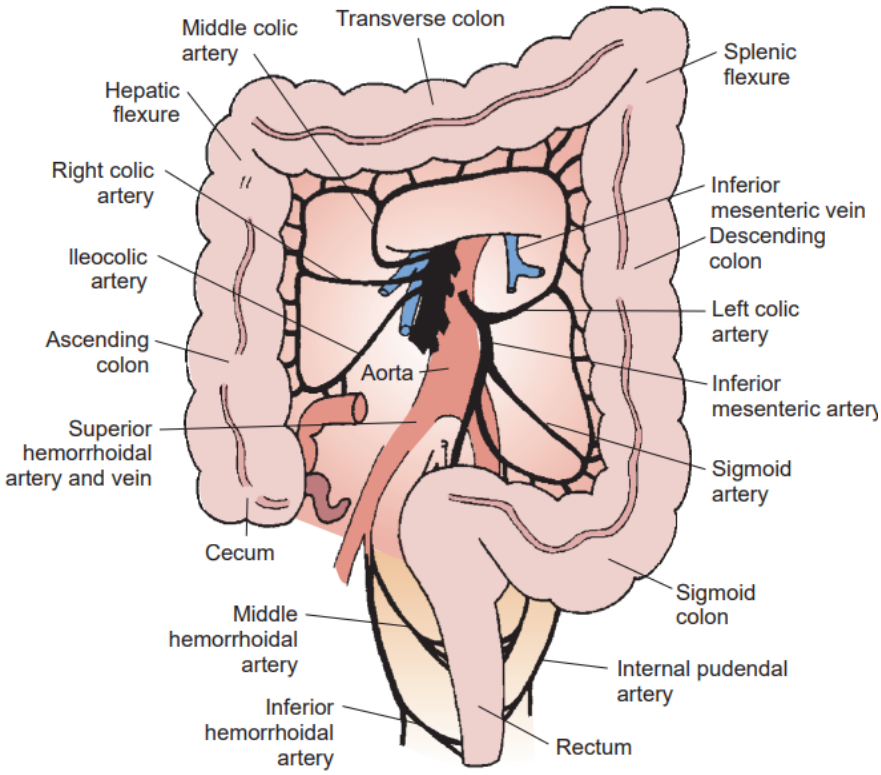
الناتج يعزز أخطاء تكرار الحمض النووي بمعدلات أعلى من 102 إلى 103 مرات وبالتالي، تتطور الأورام الغدية إلى سرطانات على مدى 3 إلى 5 سنوات بدلاً من عقدين أو أكثر.[40]

4-التشريح السريري لسرطان الكولون والمستقيم النقيلي:

4-1-لمحة تشريحية:

يمتد الكولون من الأعور في نهاية الأمعاء الدقيقة إلى أعلى الجانب الأيمن من البطن (الكولون الصاعد) عبر الجانب الأيسر (الكولون المستعرض) وأسفل الجانب الأيسر (الكولون النازل) ومن ثم يلتف عند الثنية السينية للانضمام إلى المستقيم. [40]

يوضح الشكل (3) أدناه التشريح السريري للكولون والمستقيم بشكل ترسيمي مبسط:



2-4-وظيفة الكولون:

امتصاص السوائل والأملاح المتبقية من الفضلات وتخزينها حتى تصبح جاهزة لإخراجها من الجسم.

يحدث معظم الامتصاص في المناطق الصاعدة والعرضية حيث يتم تجفيف المادة السائلة الواردة من الأمعاء الدقيقة لتكوين كتلة برازية.

يتكون الجدار الداخلي للكولون من غشاء مخاطي يمتص السوائل ويفرز المخاط لتليين النفايات.

تتكون الطبقة العضلية العميقة من عضلات دائرية وطولية.

تنتج العضلات الدائرية حركات تموج وامتزاج خفيفة للأمعاء، بينما تنتج العضلات الطولية تقلصات عضلية قوية ضخمة تحرك البراز بالفعل.

تتراوح الاضطرابات المرتبطة بالكولون من إمساك وإسهال والانزعاج الناتج عن الغازات والتهاب الكولون إلى تضخم الكولون والسرطان (الأكثر خطورة)

سابقاً كان سرطان الكولون يحدث بمعدل أعلى في الجهة اليسرى ولاحقاً تزايد معدل الحدوث في الجهة اليمنى في أمريكا الشمالية وأوروبا ولوحظ اتجاهات مماثلة في البلدان الآسيوية، من المحتمل أن يكون هذا التحول التشريحي بسبب عدة عوامل:

1- الزيادة بطول العمر 2- رد فعل عل المواد المسرطنة 3- العوامل الوراثية .

هذه التطورات في الاختلاف التشريحي سوف تحدث تأثير كبير على إجراءات المعالجة والاستجابة للمعالجة والوقاية و بالتالي نسبة البقيا.[41]

5-التصنيف المرحلي :[42]

أكثر طريقة هي طريقة TNM (للأورام والعقد والنقائل) من اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان.

يشير الحرف T إلى درجة غزو جدار الأمعاء وN إلى درجة إصابة العقد اللمفاوية وM إلى درجة انتشار الورم الخبيث بالإضافة إلى المجموعات الفرعية و غالباً ما تأخذ أرقام I , II , III , IV حسب الإنذار حيث يشير الرقم الأعلى إلى سرطان أكثر تقدماً و إلى نتيجة أسوأ .

الورم (T)

تُستخدم الأرقام من 0 إلى 4، مع المجموعات الفرعية، لوصف أعمق امتداد للورم:

- TX: لا يمكن تقييم الورم البدئي.
- T0: لا يوجد دليل على وجود سرطان في الكولون أو المستقيم.
- Tis: سرطان في الموقع، توجد الخلايا السرطانية فقط في الظهارة أو الصفيحة المخصوصة.
- T1: يمتد نمو الورم حتى الطبقة تحت المخاطية.
- T2: يمتد نمو الورم حتى الطبقة العضلية.
- T3: يمتد نمو الورم من خلال الطبقة العضلية وتحت المصلية، أو في الأنسجة المحيطة بالكولون أو المستقيم (ولكن لا تصل إلى الصفاق الحشوي أو الأعضاء المحيطة).
- T4a: يمتد نمو الورم حتى سطح الصفاق الحشوي.
- T4b: يصل النمو الورمي إلى أعضاء أو أجهزة أخرى.

العقد اللمفاوية (N)

تُستخدم الأرقام من 0 إلى 2 والمجموعات الفرعية لوصف إصابة العقدة الليمفاوية:

- NX: لا يمكن تقييم الغدد الليمفاوية المحيطة.
- N0: لا يوجد دليل على انتشار الورم إلى الغدد الليمفاوية المحيطة.
- N1a: توجد خلايا ورمية في عقدة ليمفاوية محيطة واحدة.
- N1b: الخلايا السرطانية الموجودة في عقدتين أو ثلاثة عقد ليمفاوية محيطة.
- N1c: توجد عقيدات سرطانية بالقرب من الكولون لا يبدو أنها عقد ليمفاوية.
- N2a: الخلايا السرطانية موجودة في 4 إلى 6 عقد ليمفاوية محيطة.
- N2b: الخلايا السرطانية موجودة في 7 أو أكثر من الغدد الليمفاوية المحيطة.

النقائل (M)

يصف الرقمان 0 و1، مع المجموعات الفرعية حالة النقائل:

- M0: لا يوجد دليل على أي نقائل بعيدة.
- M1a: يوجد انتشار للنقائل إلى جزء آخر من الجسم خارج الكولون أو المستقيم أو الغدد الليمفاوية المحيطة.
- M1b: يوجد انتشار للنقائل إلى أكثر من جزء من الجسم بخلاف الكولون أو المستقيم أو الغدد الليمفاوية المحيطة.
- M1c: يصل انتشار النقائل حتى السطح البريتواني.

تصنيف ديوكس:

أطلق عالم الأمراض البريطاني كوثبرت دوكس (1890–1977) في عام 1932 نظام تصنيف لسرطان الكولون والمستقيم. أُعدّ لاحقًا عدة أشكال مختلفة لتصنيف ديوكس. ومع ذلك، استُبدل هذا التصنيف إلى حد كبير بتصنيفTNM الأكثر تفصيلًا ولم يعد موصى به للاستخدام في الممارسة السريرية.

- ديوكس A: الورم يغزو خلال جدار الأمعاء لكن ليس خارجه.
- ديوكس B: الورم يغزو جدار الأمعاء ويخترق طبقة العضلات ولكن لا يصل إلى الغدد الليمفاوية.
- ديوكس C: يصل الورم إلى الغدد الليمفاوية.
- ديوكس D: انتشار النقائل في الجسم.

تصنيف أستلر كولر:

تعديل من قبل الأمريكيين أستلر وكولر في عام 1954، إذ قسموا المرحلتين B وC

- المرحلة A: يقتصر وجود الورم على الغشاء المخاطي.
- المرحلة B1: يمتد الورم إلى الطبقة العضلية ولكن لا يخترقها، ولا يصل إلى العقد الليمفاوية.
- المرحلة B2: اختراق من خلال الطبقة العضلية الخاصة؛ العقد غير متورطة
- المرحلة C1: يمتد الورم إلى الطبقة العضلية ولكن لا يخترقها، مع إصابة العقد الليمفاوية.

- المرحلة C2: يخترق الورم الطبقة العضلية، مع إصابة العقد الليمفاوية.
- المرحلة D: يوجد انتشار نقيلي بعيد.

تقدم المرحلة معلومات قيّمة للتشخيص وعلاج السرطان الموجود.

تصنيف ديوكس الكامل:

أجرى كل من غابرييل وديوكس وبوسي تعديل آخر على تصنيف ديوكس الأصلي في عام 1935.

قسّم هذا التصنيف المرحلة الفرعية C، لوحظ أن نظام التدريج هذا وثيق الصلة من الناحية الإنذارية بالسرطان الغدي في المستقيم والكولون أضاف تورنبول المرحلة D للإشارة إلى وجود الكبد ونقائل أخرى بعيدة.

- المرحلة A: تقتصر على الطبقة العضلية، ولا يوجد إصابة في العقد اللمفاوية.
- المرحلة B: يمتد الورم إلى خارج الطبقة العضلية، ولا يوجد إصابة في العقد اللمفاوية.
- المرحلة C: يوجد إصابة في العقد اللمفاوية ولكن دون إصابة العقدة القمية.
- المرحلة D: يوجد انتشار نقيلي بعيد.

6-تشخيص سرطان الكولون والمستقيم:

الأعراض الأكثر شيوعاً: نزيف الجهاز الهضمي السفلي، تغير في عادات الأمعاء، آلام في البطن، فقدان الوزن، اضطراب الشهية أو نقصها، والأهم الأعراض الانسدادية.

قد يكشف الفحص السريري عن كتلة واضحة ودم أحمر في المستقيم أو درجات أقل من النزيف (البراز مدمى إيجابي)[43].

اعتلال الغدد, تضخم الكبد, اليرقان, أو حتى العلامات الرئوية قد تكون موجودة مع المرض النقيلي.

عادة ما يكون الانسداد الناتج عن سرطان الكولون في الكولون السيني أو الأيسر مع انتفاخ البطن والإمساك، في حين قد تكون سرطانات الكولون في الجانب الأيمن بطبيعة مخاتلة.

أهم المضاعفات ل CRC : نزيف الجهاز الهضمي الحاد، والانسداد الحاد، والانثقاب.

قد تعكس القيم المخبرية فقر الدم الناجم عن نقص الحديد واضطراب الشوارد، واضطرابات في وظائف الكبد.

في بعض السرطانات قد يكون المستضد (CEA) مرتفعًا وهو مفيد للغاية لمراقبة ما بعد الجراحة.

يجب أن يشمل التقييم التاريخ الكامل، وتاريخ العائلة، الفحص السريري الشامل، والفحوصات المخبرية، وتنظير الكولون، فحص التصوير المقطعي المحوسب، إضافة إلى تقنيات التصوير الأخرى مثل التصوير بالرنين المغناطيسي وذلك لتحديد مراحل أورام الكولون والمستقيم على حد سواء، فهو أمر ضروري لدمج الخبرات الطبية والإشعاعية والجراحية مع أطباء الأورام من أجل تحديد وتنفيذ العلاج الأمثل.[44]

مع ظهور التقنيات البيولوجية الجزيئية توجه الاهتمام لاستخراج الحمض النووي الجينومي أو البروتين وفحص التغيرات الجينية، فحص DNA الآلي متعدد الأهداف (اختبار كيميائي مناعي) بدرجة خصوصية 90% وحساسية 98%. للكشف عن CRC، وكذلك حساسية 83% للورم الغدي مع خلل التنسج عالي الجودة.[45]

بالإضافة إلى اختبار Epi proColon، وهو اختبار قائم على الدم تبين أنها غير أقل شأنا من الاختبارات الكيميائية المناعية في البراز النتائج الأولية من مقارنة مزدوجة التعمية متعددة المراكز.

أحد الوسائل الهامة للتشخيص المعتمد على البراز ستقوم بتصنيف المرضى إلى مستويات عالية أو متوسطة أو منخفضة المخاطر وبالتالي التأثير على طرائق الفحص وتكرار الفحص.

بطريقة تكميلية، علم الجينوم الوظيفي يتم تطبيقها على المقارنات الزوجية للكولون الطبيعي وتقوم مراكز CRC بأخذ عينات من الجينوم البشري بأكمله لما يقرب من 30000 جين لاكتشاف تلك الجينات، المعروفة منها والجديدة، التي قد يتم تنظيمها أو ناقصة التنظيم وربما مرتبطة بالكشف والتشخيص والعلاج.

7-أساسيات المعالجة: [46-47]

العلاج الجراحي: غير مستطب في السرطان النقيلي إلا في الحالات الإسعافية: نزف صاعق غير مسيطر عليه و مهدد للحياة، انسداد الأمعاء غير المستجيب للمعالجة العرضية، بطن جراحي حاد (انثقاب الأمعاء...)

العلاج الشعاعي: له استطبابات محددة في سرطان المستقيم أو سرطان الكولون المرتشح بجدار البطن T4 في المراحل المبكرة.

العلاج الدوائي: عدة خطوط علاجية وفق الحالة والمرحلة والنمط النسيجي ونسلط الضوء عل أحد المعالجات الدوائية المستخدمة وهو الرّيغورافينيب.

حيث وافقت منظمة الغذاء والدواء العالمية (FDA)على regorafenib لعلاج المرضى الذين لديهم سرطان كولون و مستقيم نقيلي mCRC الذين سبق أن تلقوا العلاج الكيميائي القائم على الفلوروبيريميدين والأوكساليبالاتين والإيرينوتيكان ،أو المعالجون بعامل النمو البطاني المضاد للأوعية الدموية (VEGF)، من نمط RAS wildtype،أو مستقبلات عامل نمو البشرة المضادة للبشرة (EGFR)[48]

8-الرّيغورافينيب:

8-1-الوصف:

ريغورافينيب هو مونوهيدرات وله صيغة جزيئية C21H15ClF4N4O3 • H2O ووزن جزيئي 500.83 غير قابل للذوبان عملياً في الماء، قابل للذوبان بشكل طفيف في الأسيتونيتريل والميثانول والإيثانول وخلات الإيثيل وقابل للذوبان بشكل طفيف في الأسيتون.[49]

يتم تصنيع أقراص ريغورافينيب المخصصة للإعطاء عن طريق الفم على شكل أقراص بيضاوية ذات لون وردي فاتح ومكتوب عليها "BAYER" على جانب واحد و"40" على الجانب الآخر.

يحتوي كل قرص على 40 ملغ من ريغورافينيب في الحالة اللامائية، وهو ما يعادل 41.49 ملغ من ريغورافينيب مونوهيدرات، والمكونات غير النشطة التالية: السليلوز الجريزوفولفين، الصوديوم كروسكارميلوز، ستيرات المغنيسيوم، البوفيدون، وثاني أكسيد السيليكون الغروي. يحتوي طلاء الفيلم على المكونات غير النشطة التالية: أكسيد الحديد الأحمر، أكسيد الحديدي الأصفر، الليسيثين (فول الصويا)، البولي إيثيلين جلايكول 3350، كحول البولي فينيل، التالك، وثاني أكسيد التيتانيوم.[50-51]

8-2-آلية العمل:

يستهدف ريغورافينيب ويمنع كينازات التيروزين (RTKs) للمستقبلات المرتبطة بالغشاء وداخل الخلايا والتي تشارك في الإشارة إلى تكوين الأورام وتولد الأوعية وانتشار السرطان.

يستخدم ريغورافينيب لعلاج المرضى الذين يعانون من سرطان الكولون والمستقيم النقيلي (CRC) الذين تم علاجهم سابقًا بالعلاج الكيميائي القائم على الفلوروبيريميدين والأوكساليبلاتين والإرينوتيكان، والعلاج المضاد لـ VEGF، وإذا كان النوع البري KRAS، فمضاد EGFR مُعَالَجَة[52–53]

يعتبر العلاج الأحادي بالرّيغورافينيب حاليًا هو الخط الثاني أو الثالث لمعالجة المرضى الذين يعانون من سرطان الكولون والمستقيم النقيلي (mCRC) والمعالج سابقاً بالفلوروبيريميدين، الإرينوتيكان، أوكساليبلاتين.[48]

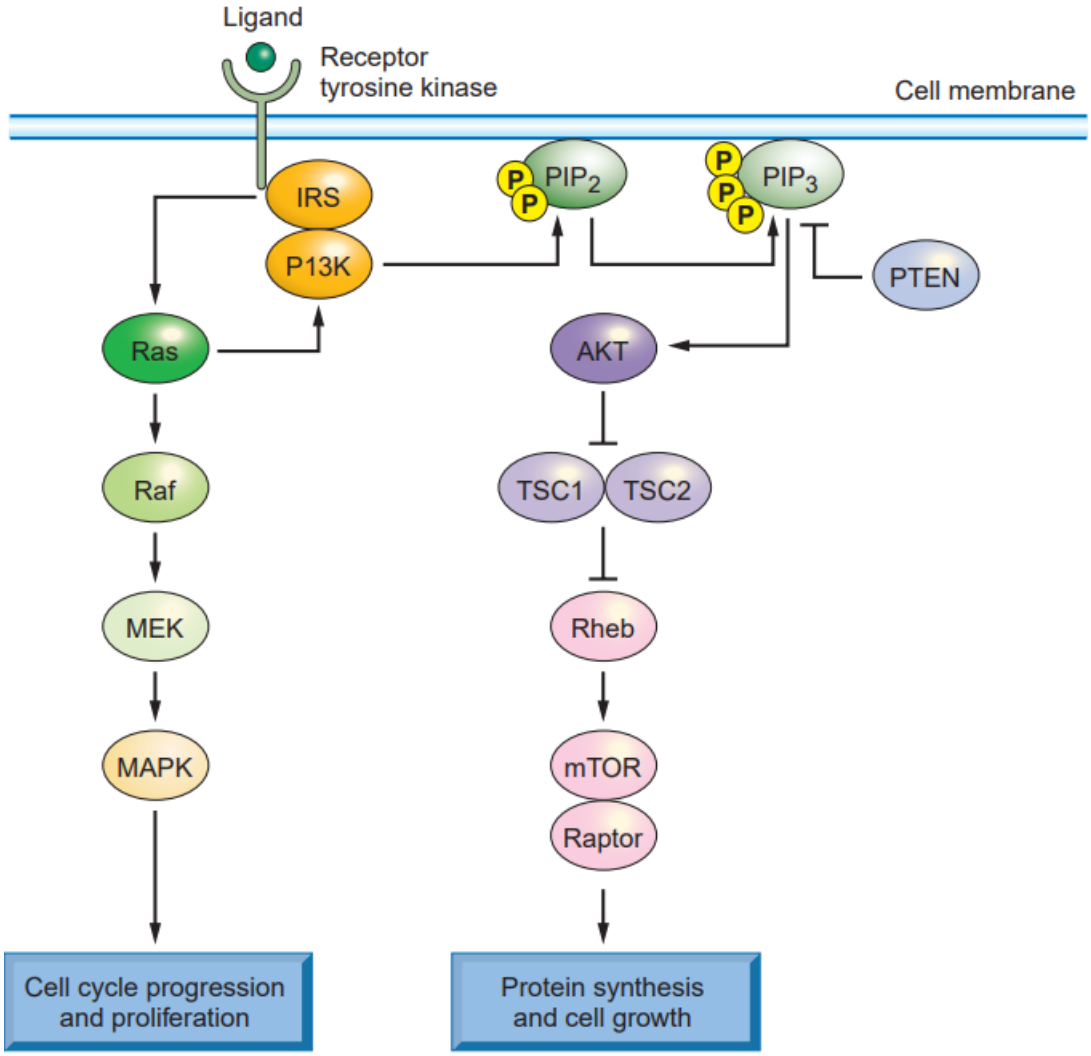
والأدوية وحيدة النسيلة التي تستهدف عامل النمو في بطانة الأوعية الدموية (VEGF)، والأدوية وحيدة النسيلة التي تستهدف مستقبل عامل نمو البشرة (EGFR) لأولئك الذين يعانون من سرطانات KRAS من النوع wild type.

نشرت عدة حالات لمرضى سرطان كولون ومستقيم نقيلي ولديهم طفرةKRAS إيجابية وكان ذلك عند أحد المرضى في دراسة عالمية CORRECTحيث تلقى المريض معالجة جراحية وطور لاحقاً نقائل رئوية وبعد عدة خطوط تلقى ريغورافينيب (26 دورة) وخلال هذه الفترة استقرت الحالة المرضية (عامين كاملين) بالإضافة لوجود حالات عديدة واستنتج أهمية وجود طفرة ال KRAS في الاستجابة للمعالجة.

ريغورافينيب هو مثبط جزيء صغير للعديد من الإنزيمات المرتبطة بالأغشية وداخل الخلايا والتي تشارك في الوظائف الخلوية الطبيعية وفي الحالات المرضية مثل تكوين الأورام، وتكوين الأوعية الدموية للورم، والحفاظ على البيئة الدقيقة للورم

في الاختبارات الكيميائية الحيوية أو الخلوية في المختبر، قام ريغورافينيب أو مستقلباته النشطة البشرية الرئيسية M–2وM–5 بتثبيط نشاطRET ، VEGFR1، VEGFR2، VEGFR3، KIT، PDGFR–alpha، PDGFR–beta، FGFR1، FGFR2، TIE2، DDR2، وTrk2A، وEph2A، وRAF–1، وBRAF، وBRAFV600E، وSAPK2، وPTK5، و Abl بتراكيز محددة والتي تم تحقيقها سريريًا.

الشكل (4) أدناه يوضح المستقبلات على سطح الخلية وتوضع عمل الدواء:



في الجسم الحي، أظهر ريغورافينيب نشاطًا مضادًا لتولد الأوعية في نموذج ورم الفئران، وتثبيط نمو الورم بالإضافة إلى نشاط مضاد للانتشار في العديد من النماذج للفئران بما في ذلك بعض سرطان الكولون والمستقيم البشري[49-50].

3-8-الحرائك الدوائية:

يصل ريغورافينيب لمستوى الذروة في البلازما في وقت متوسط يقدر 4 ساعات.

متوسط التوافر الحيوي النسبي للأقراص مقارنة بالمحلول الفموي هو 69% إلى 83%.

يفضل تناول ريغورافينيب في نفس الوقت كل يوم بلع القرص كاملاً مع وجبة إفطار قليلة الدسم تحتوي على أقل من 30% دهون.

تشمل أمثلة وجبة الإفطار قليلة الدسم شريحتين من الخبز المحمص الأبيض مع ملعقة كبيرة من السمن قليل الدسم وملعقة كبيرة من الجيلي، و8 أونصات من الحليب خالي الدسم (319 سعرة حرارية و8.2 جرام دهون)؛ أو كوب واحد من الحبوب، و8 أونصات من الحليب خالي الدسم، وشريحة واحدة من الخبز المحمص مع المربى وعصير التفاح، وفنجان واحد من القهوة أو الشاي (520 سعرة حرارية و2 جرام دهون).

لا يجب تناول جرعتين من ريغورافينيب في نفس اليوم لتعويض الجرعة المنسية من اليوم السابق.

في دراسة التأثير الغذائي، تلقى 24 رجلاً يتمتعون بصحة جيدة جرعة واحدة 160 ملغ من ريغورافينيب في ثلاث مناسبات منفصلة: في حالة الصيام، مع وجبة غنية بالدهون ومع وجبة قليلة الدهون. وجبة غنية بالدهون ولوحظ أفضل امتصاص وتوافر حيوي يكون عند تناوله مع وجبة قليلة الدهون (دهون نسبة أقل من 30%).

4-8-التوزيع:

يخضع ريغورافينيب للدوران المعوي الكبدي مع قمم تركيز متعددة في البلازما يتم ملاحظتها خلال فترة الجرعات البالغة 24 ساعة. يرتبط ريغورافينيب بشكل كبير (99.5%) ببروتينات البلازما.

5-8-الاسْتِقْلاب:[50]

يتم استقلاب ريغورافينيب بواسطة CYP3A4 وUGT1A9 المستقلبات الرئيسية المنتشرة للريغورافينيب والتي يتم قياسها في حالة مستقرة في البلازما البشرية هي M-2 (أكسيد N) وM-5 (أكسيد N وN-ديس ميثيل)، وكلاهما لهما نشاط دوائي مماثل في المختبر وحالة مستقرة.

تركيزات مثل ريغورافينيب يرتبط M-2 وM-5 بدرجة عالية بالبروتين (99.8% و99.95% على التوالي).

بعد جرعة فموية واحدة 160 ملغ من ريغورافينيب، متوسط العمر النصفي للريغورافينيب ومستقلب M-2 في البلازما هو 28 ساعة (14 إلى 58 ساعة) و25 ساعة (14 إلى 32 ساعة)، على التوالي. يمتلك M-5 متوسط عمر نصف أطول (نطاق) يبلغ 51 ساعة (32 إلى 70 ساعة).

تم إخراج حوالي 71% من الجرعة الموسومة إشعاعيًا في البراز (47% كمركب أصلي، و24% كمستقلبات) وتم إخراج 19% من الجرعة في البول (17% على شكل جلوكورونيدات) خلال 12 يومًا بعد تناول محلول فموي موسوم إشعاعيًا. [54-55]

6-8-مرضى القصور الكبدي:

تم تقييم الحرائك الدوائية لـ ريغورافينيب و2-M و5-M في 14 مريضًا يعانون من سرطان الخلايا الكبدية (HCC) واعتلال كبدي خفيف (Child-Pugh A)؛ 4 مرضى يعانون من سرطان الكبد واعتلال كبدي معتدل (Child-Pugh B)؛ و10 مرضى يعانون من أورام صلبة ووظيفة كبد طبيعية بعد تناول جرعة واحدة 100 ملغ من ريغورافينيب.

لم تتم ملاحظة فروق مهمة سريريًا في متوسط التعرض لـ ريغورافينيب أو M-2 أو M-5 في المرضى الذين يعانون من اعتلال كبدي خفيف أو معتدل مقارنة بالمرضى الذين يعانون من وظائف كبد طبيعية.

لم تتم دراسة الحرائك الدوائية لـ ريغورافينيب في المرضى الذين يعانون من اعتلال كبدي حاد (Child-Pugh C). [56]

7-8-مرضى القصور الكلوي:

تم تقييم الحرائك الدوائية لـ ريغورافينيب و2-M و5-M في 10 مرضى يعانون من قصور كلوي خفيف (CLcr 60-89 مل / دقيقة / 1.73 م2) و18 مريضًا لديهم وظيفة كلوية طبيعية بعد تناول ريغورافينيب بجرعة 160 ملغ يوميا لمدة 21 يوما. لم يلاحظ أي فروق في متوسط التعرض للحالة المستقرة لـ ريغورافينيب أو M-2 أو M-5 في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي خفيف مقارنة بالمرضى الذين يعانون من وظائف الكلى الطبيعية. تتوفر بيانات محدودة عن الحرائك الدوائية من المرضى الذين يعانون من قصور

كلوي معتدل (CLcr 30–59 مل / دقيقة / 1.73 م2). لم تتم دراسة الحرائك الدوائية لـ ريغورافينيب في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي حاد أو مرض كلوي في المرحلة النهائية.

تأثير المحفزات القوية CYP3A4 على ريغورافينيب: تلقى اثنان وعشرون رجلاً أصحاء جرعة واحدة قدرها 160 ملغ من ريغورافينيب وحده ثم بعد 7 أيام من بدء استخدام الريفامبين. تم إعطاء الريفامبين، وهو محفز قوي لـ CYP3A4، بجرعة 600 ملغ يومياً لمدة 9 أيام. انخفض متوسط فعالية لـ ريغورافينيب بنسبة 50% وارتفع متوسط فعالية لـ M–5 بنسبة 264%. لم يلاحظ أي تغيير في متوسط فعالية لـ M–2 .[57]

تأثير مثبطات CYP3A4 القوية على ريغورافينيب: تلقى ثمانية عشر رجلاً أصحاء جرعة واحدة 160 ملغ من ريغورافينيب وحده ثم بعد 5 أيام من بدء تناول الكيتوكونازول.

تم إعطاء الكيتوكونازول، وهو مثبط قوي لـ CYP3A4، بجرعة 400 ملغ يوميًا لمدة 18 يومًا ، ارتفع متوسط فعالية لـ ريغورافينيب بنسبة 33%، وانخفض متوسط فعالية لكل من M–2 وM–5 بنسبة 93%.

تأثير ريغورافينيب على ركيزة من ركائز UGT1A1: تلقى أحد عشر مريضًا علاجًا كيميائيًا مركبًا يحتوي على الإرينوتيكان مع ريغورافينيب بجرعة 160 ملغ.

زاد متوسط المساحة تحت المنحنى لإرينوتكان بنسبة 28%، وزاد متوسط فعالية لـ SN–38 بنسبة 44% عند إعطاء إرينوتيكان بعد 5 أيام من آخر 7 جرعات يومية من ريغورافينيب.

9–علم السموم غير السريري:[58-59]

التسرطن: لم يتم إجراء دراسات لفحص إمكانات ريغورافينيب المسببة للسرطان.

الطفرات: لم يُظهر ريغورافينيب نفس السمية الجينية في فحوصات المختبر أو الجسم الحي؛ ومع ذلك، كان المستقلب البشري النشط الرئيسي للريغورافينيب، (M–2)، إيجابيًا بالنسبة للتكوين الخلقي، مما تسبب في انحراف الكروموسوم في خلايا الهامستر الصيني V79.

ضعف الخصوبة: لم يتم إجراء دراسات مخصصة لدراسة آثار ريغورافينيب على الخصوبة.

ومع ذلك، كانت هناك نتائج نسيجية لضمور أنبوبي وانحطاط في الخصيتين، وضمور في الحويصلات المنوية، والحطام الخلوي وقلة النطاف في البربخ في ذكور الجرذان بجرعات مماثلة لتلك الموجودة في الإنسان عند الجرعة السريرية الموصى بها.

وفي إناث الجرذان، كانت هناك زيادة في اكتشافات الجسم الأصفر النخري في المبيضين عند نفس التعرض. كانت هناك نتائج مماثلة في الكلاب من كلا الجنسين في دراسات الجرعة المتكررة عند التعرض لحوالي 83٪ من تعرض الإنسان للجرعة البشرية الموصى بها تشير هذه النتائج إلى أن ريغورافينيب قد يؤثر سلبًا على الخصوبة لدى البشر.

10-علم سموم الحيوان:[60-61-62]

في دراسة الجرعة المتكررة المزمنة لمدة 26 أسبوعًا على الفئران، كانت هناك زيادة تعتمد على الجرعة في اكتشاف سماكة الصمام الأذيني البطيني.

عند الجرعة التي أدت إلى تعرض ما يقرب من 12% من التعرض البشري بالجرعة الموصى بها، كانت هذه النتيجة موجودة في نصف الحيوانات التي تم فحصها.

11- التأثيرات الجانبية الرئيسية:[63-64-65]

11-1-تفاعل جلد اليد والقدم من الدرجة الثانية (HFSR):

حساسية الدم الحمراء الراحي الأخمصي (PPES) المتكررة أو التي لا تتحسن خلال 7 أيام على الرغم من تخفيض الجرعة؛ إيقاف العلاج لمدة لا تقل عن 7 أيام وإيقافه بكل الأحوال في حال كانت الدرجة ثالثة.

تسبب ريغورافينيب في زيادة حدوث تفاعل الجلد بين اليد والقدم (HFSR) المعروف أيضاً باسم خلل الكريات الحمر الراحية الأخمصية (PPE) والطفح الجلدي الذي يتطلب في كثير من الأحيان تعديل الجرعة.

تمت زيادة الإصابة الإجمالية لـ HFSR (45٪ مقابل 7٪) وحدوث الدرجة 3 HFSR(17٪ مقابل 0) في المرضى الذين عولجوا بـ ريغورافينيب في إحدى الدراسات.

إجمالي حالات الطفح الجلدي (26٪ مقابل 4٪) وكانت حالات الطفح الجلدي من الدرجة 3 (6٪ مقابل أقل من 1٪) أعلى في المرضى الذين عولجوا بـ ريغورافينيب، حدثت بداية التسمم الجلدي في الدورة الأولى من العلاج لدى معظم المرضى.

الايقاف المؤقت للمعالجة أو تخفيف الجرعة أو إيقاف المعالجة بشكل دائم اعتمادًا على شدة واستمرار السمية الجلدية مع اتخاذ تدابير داعمة لتخفيف الأعراض.

2-11-ارتفاع الخمائر الكبدية:[68]

بالنسبة لارتفاع ناقلة أمين الأسبارتات (AST) / ناقلة أمين الألانين (ALT) من الدرجة 3؛ لاتستأنف إلا إذا كانت الفائدة المحتملة تفوق خطر السمية الكبدية ويفضل تقليل جرعة ريغورافينيب إلى 80 ملغ.

يفضل إيقاف ريغورافينيب بشكل دائم لما يلي:[67]

• عدم تحمل جرعة 80 ملغ.

• أي حدوث لـ AST أو ALT أكثر من 20 ضعف الحد الأعلى الطبيعي (ULN).

• أي حدوث لـ AST أو ALT أكثر من 3 مرات من الحد الأقصى الطبيعي مع البيليروبين المتزامن أكثر من مرتين من الحد الأقصى الطبيعي وقد لوحظت سمية كبدية حادة ومميتة في بعض الأحيان في التجارب السريرية.

تكرار ظهور AST أو ALT أكثر من 5 أضعاف الحد الأقصى بالرغم من تخفيض الجرعة إلى 120 ملغ

في إحدى الدراسات: حدثت إصابة شديدة بالكبد ناجمة عن المخدرات أدت إلى نتائج مميتة في 0.3% من 1100 مريض تم علاجهم باستخدام ريغورافينيب في جميع التجارب السريرية.

وأظهرت نتائج خزعة الكبد، عند توفرها، نخر خلايا الكبد مع ارتشاح الخلايا الليمفاوية. في الدراسة 1، حدث فشل كبدي مميت في 1.6% من المرضى في ذراع ريغورافينيب و0.4% من المرضى في ذراع الدواء الوهمي؛ جميع المرضى الذين يعانون من الفشل الكبدي لديهم مرض منتشر في الكبد.[68]

لذلك يوصى: إجراء اختبارات وظائف الكبد (ALT، AST، والبيليروبين) قبل بدء العلاج بـ ريغورافينيب وراقبه كل أسبوعين على الأقل خلال أول شهرين من العلاج.

بعد ذلك، المراقبة شهريًا أو بشكل متكرر كما هو محدد سريريًا، مراقبة اختبارات وظائف الكبد أسبوعيًا في المرضى الذين يعانون من ارتفاع اختبارات وظائف الكبد حتى التحسن إلى أقل من 3 أضعاف الحد الأقصى الطبيعي أو خط الأساس.

إيقاف ريغورافينيب مؤقتًا أو تخفيف أو إيقاف المعالجة بشكل دائم يكون اعتمادًا على شدة واستمرار السمية الكبدية كما في ارتفاع اختبارات وظائف الكبد أو نخر خلايا الكبد.

3-11-النزف الدموي:[69-70-]

تسبب ريغورافينيب زيادة في حدوث النزيف، كان معدل الإصابة الإجمالي 21٪ في المرضى الذين عولجوا بـ ريغورافينيب مقارنة بـ 8٪ في المرضى الذين عولجوا بدواء وهمي في الدراسة.

حدث نزيف مميت في 4 من 500 (0.8٪) من المرضى الذين عولجوا بـ ريغورافينيب وشمل الجهاز التنفسي أو الجهاز الهضمي أو الجهاز البولي التناسلي.

يوصى بإيقاف نهائي عن استخدام ريغورافينيب في المرضى الذين يعانون من نزيف حاد أو مهدد للحياة مع مراقبة مستويات INR بشكل متكرر أكثر في المرضى الذين يعالجون بالوارفارين .

4-11-ارتفاع ضغط الدم:[71]

في حال حدوث أعراض ارتفاع ضغط الدم من الدرجة الثانية يوصى بتخفيض جرعة ريغورافينيب.

تسبب ريغورافينيب في زيادة حدوث ارتفاع ضغط الدم (30٪ من المرضى الذين عولجوا بـ ريغورافينيب مقابل 8٪ من المرضى الذين عولجوا بدواء وهمي.

حدثت نوبة ارتفاع ضغط الدم لدى 0.18% من 1100 مريض تم علاجهم باستخدام ريغورافينيب في جميع التجارب السريرية، حدثت بداية ارتفاع ضغط الدم خلال الدورة الأولى من العلاج لدى معظم المرضى.

يفضل عدم البدء باستخدام ريغورافينيب حتى يتم التحكم في ضغط الدم بشكل مناسب.

يراقب ضغط الدم أسبوعيًا خلال الأسابيع الستة الأولى من العلاج ثم كل دورة، أو بشكل متكرر، كما هو محدد سريريًا، ويفضل إيقاف ريغورافينيب بشكل مؤقت أو دائم في حالة ارتفاع ضغط الدم الشديد أو غير المنضبط.

زاد ريغورافينيب من حدوث نقص تروية عضلة القلب والاحتشاء (1.2٪ للمرضى المعالجين بـ ريغورافينيب مقابل 0.4٪ للمرضى المعالجين بدواء وهمي).

11-5-مرضى نقص التروية القلبية:

إيقاف ريغورافينيب في المرضى الذين يصابون بنقص التروية القلبية الحديث أو الحاد أو الاحتشاء، لا يتم استئناف ريغورافينيب إلا بعد السيطرة على أعراض نقص التروية القلبية الحادة وإذا كانت الفوائد المحتملة تفوق مخاطر حدوث المزيد من نقص التروية القلبية.

11-6-إصابة عصبية: [72]

حدثت متلازمة RPLS (المعروفة أيضًا باسم متلازمة اعتلال الدماغ العكسي الخلفي) في واحد من 1100 مريض عولجوا بـ ريغورافينيب في جميع التجارب السريرية، تأكد من تشخيص RPLS باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي وأوقف ريغورافينيب في المرضى الذين يصابون بـ RPLS.

11-7- ثقب أو ناسور في الجهاز الهضمي:

في 0.6% من 1100 مريض عولجوا بـ ريغورافينيب عبر التجارب السريرية، يجب التوقف نهائيًا عن استخدام ريغورافينيب في المرضى الذين يصابون بانثقاب الجهاز الهضمي أو الناسور.

لم يتم إجراء أي دراسات رسمية حول تأثير ريغورافينيب على التئام الجروح نظرًا لأن مثبطات مستقبلات عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGFR) مثل ريغورافينيب يمكن أن تضعف التئام الجروح، فيجب إيقاف العلاج باستخدام ريغورافينيب قبل أسبوعين على الأقل من الجراحة المجدولة.

يجب أن يعتمد قرار استئناف استخدام ريغورافينيب بعد الجراحة على الحكم السريري لشفاء الجروح بشكل مناسب. يجب إيقاف استخدام ريغورافينيب عند فئة المرضى الذين لديهم تأخر اندمال الجرح.

نظرًا لأن التجارب السريرية يتم إجراؤها في ظل ظروف شديدة التباين، فإن معدلات التفاعلات الضارة التي لوحظت في التجارب السريرية لدواء ما لا يمكن مقارنتها مباشرة بالمعدلات في التجارب السريرية لدواء آخر، وقد لا تعكس المعدل الملاحظ في الممارسة العملية.[73–74]

وبشكل عام لدراسة التأثيرات الجانبية الأكثر ظهوراً كان هناك دراسة مستمدة [75]من تجربة عشوائية (2: 1)، مزدوجة التعمية، مضبوطة بالعلاج الوهمي (دراسة 1) شارك فيها 500 مريض (متوسط العمر 61 عامًا؛ 61٪ رجال) مع علاج سابق تلقى سرطان الكولون والمستقيم النقيلي ريغورافينيب كعامل وحيد بجرعة 160 ملغ يوميًا خلال الأسابيع الثلاثة الأولى من كل دورة علاج مدتها 4 أسابيع، وتلقى 253 مريضًا (متوسط العمر 61 عامًا؛ 60٪ رجال) علاجًا وهميًا.

كان متوسط مدة العلاج 12 أسبوعًا للمرضى الذين يتلقون ريغورافينيب و8 أسابيع للمرضى الذين يتلقون العلاج الوهمي، بسبب التأثيرات الجانبية المتنوعة، احتاج 61% من المرضى الذين يتلقون ريغورافينيب إلى إيقاف الجرعة وتم تخفيض جرعاتهم لدى 38% من المرضى.

لوحظ أكثر التأثيرات والتي أدت إلى وقف العلاج في 8.2٪ من المرضى الذين عولجوا بـ ريغورافينيب مقارنة بـ 1.2٪ من المرضى الذين تلقوا العلاج الوهمي، كانت سمية الجلد (HFSR/PPE أو الطفح الجلدي) هي السبب الأكثر شيوعًا للتوقف الدائم عن تناول الدواء.

التأثيرات الجانبية الضارة الأكثر ملاحظة (≥30٪) في المرضى الذين يتلقون ريغورافينيب هي الوهن / التعب، وانخفاض الشهية وتناول الطعام، وHFSR / معدات الوقاية الشخصية، والإسهال، والتهاب الغشاء المخاطي، وفقدان الوزن، والعدوى، وارتفاع ضغط الدم وخلل النطق.[76]

التأثيرات الجانبية الضارة الأكثر خطورة لدى المرضى الذين يتلقون ريغورافينيب هي تسمم الكبد، والنزيف، وانثقاب الجهاز الهضمي.[77]

التأثيرات الجانبية المهمة سريريًا والتي لوحظت بشكل أكثر شيوعًا في أقل من 10٪ من المرضى الذين عولجوا بـ ريغورافينيب وبنسبة أعلى من المرضى الذين عولجوا بالعلاج الوهمي، شملت ما يلي: الثعلبة (7.6٪ مقابل 1.6٪)، واضطراب الذوق (7.6٪ مقابل 1.6٪). 2.4%)، تصلب العضلات والعظام (6.0% مقابل 2.0%)، جفاف الفم (4.8% مقابل 2.0%)، قصور الغدة الدرقية (4.2% مقابل 0.4%)، الرعاش (2.0% مقابل 0.0)، الارتجاع المعدي المريئي (1.4%) مقابل 0.0)، والناسور المعدي المعوي (0.8% مقابل 0.4%).[78]

حدث الورم الشائك القرني/سرطان الخلايا الحرشفية في الجلد في 0.09% من 1100 مريض تم علاجهم باستخدام ريغورافينيب عبر تجارب سريرية مفتوحة التسمية أو تجارب سريرية خاضعة للتحكم الوهمي.

تأثير محفزات CYP3A4 القوية على ريغورافينيب[79-80-81]

أدى التناول المتزامن لمحفز CYP3A4 قوي (ريفامبين) مع جرعة واحدة 160 ملغ من ريغورافينيب إلى خفض متوسط التعرض لـ ريغورافينيب، وزيادة متوسط التعرض للمستقلب النشط M-5، ولم يؤدي إلى أي تغيير في متوسط التعرض للمستقلب النشط M-5. المستقلب M-2.

تجنب الاستخدام المتزامن لمحفزات CYP3A4 القوية (مثل ريفامبين، والفينيتوين، والكاربامازيبين، والفينوباربيتال، ونبتة سانت جون).

أدى الاستخدام المتزامن لمثبط CYP3A4 القوي (الكيتوكونازول) مع جرعة واحدة 160 ملغ من ريغورافينيب إلى زيادة متوسط التعرض لـ ريغورافينيب وتقليل متوسط التعرض للأيضات النشطة M-2 و M-5.

تجنب الاستخدام المتزامن للمثبطات القوية لنشاط CYP3A4 (مثل كلاريثروميسين وعصير الجريب فروت وإيتراكونازول وكيتوكونازول وبوساكونازول وتيليثروميسين وفوريكونازول).

12-الاستخدام في مجموعات سكانية محددة

12-1- الحمل: الفئة د

بناءً على آلية عمله، يمكن أن يسبب ريغورافينيب ضررًا للجنين عند إعطائه للمرأة الحامل.

لا توجد دراسات كافية ومراقبة بشكل جيد حول استخدام ريغورافينيب في النساء الحوامل، كان ريغورافينيب قاتلًا جنينيًا ومسخًا في الجرذان والأرانب عند تعرض أقل من التعرض البشري بالجرعة الموصي بها، مع زيادة حالات تشوهات القلب والأوعية الدموية والجهاز البولي التناسلي والهيكل العظمي إذا تم استخدام هذا الدواء أثناء الحمل أو إذا أصبحت المريضة حاملاً أثناء تناول هذا الدواء، فيجب إعلام المريضة بالمخاطر المحتملة على الجنين.

وبالتالي يمكن أن يسبب ريغورافينيب ضررًا للجنين عند إعطائه للمرأة الحامل، مع زيادة حالات تشوهات القلب والأوعية الدموية والجهاز البولي التناسلي والهيكل العظمي.

إذا تم استخدام هذا الدواء أثناء الحمل، أو إذا أصبحت المريضة حاملاً أثناء تناول هذا الدواء، فيجب إخبار المريضة بالمخاطر المحتملة على الجنين.

وكانت بيانات الحيوان كالتالي: في دراسات نمو الجنين[82]، لوحظ فقدان كامل للحمل (ارتشاف الفضلات بنسبة 100٪) في الجرذان عند تناول جرعات منخفضة تصل إلى 1 ملغم / كغم (حوالي 6٪ من الجرعة البشرية الموصي بها، بناءً على مساحة سطح الجسم) وفي دراسات نمو الجنين عند الأرانب بجرعات منخفضة تصل إلى 1.6 ملغم/كغم (حوالي 25% من تعرض الإنسان للجرعة الموصي بها سريرياً).

في دراسة توزيع جرعة واحدة على الفئران الحوامل[83]، كان هناك زيادة في اختراق ريغورافينيب عبر حاجز الدم في الدماغ في الأجنة مقارنة بالأجنة البشرية.

في دراسة جرعة متكررة مع إعطاء ريغورافينيب يوميًا للفئران الحوامل أثناء تكوين الأعضاء، شملت النتائج تأخر التعظم في الأجنة بجرعات> 0.8 ملغم / كغم (حوالي 5٪ من الجرعة البشرية الموصي بها على أساس مساحة سطح

الجسم) مع زيادات تعتمد على الجرعة في تشوهات الهيكل العظمي بما في ذلك الحنك المشقوق واليافوخ المتضخم بجرعات ≤ 1 ملغم / كغم. عند الجرعات ≤ 1.6 ملغم/كغم (حوالي 11% من الجرعة البشرية الموصي بها بناءً على مساحة سطح الجسم)، كانت هناك زيادات تعتمد على الجرعة في حدوث تشوهات القلب والأوعية الدموية، والتشوهات الخارجية، وفتق الحجاب الحاجز، وتوسع الحوض الكلوي.

في الأرانب الحوامل التي تم إعطاؤها ريغورافينيب يوميًا أثناء تكوين الأعضاء، كانت هناك نتائج لعيوب الحاجز البطيني واضحة عند أقل جرعة تم اختبارها وهي 0.4 ملغم / كغم عند تناول جرعات ≤ 0.8 ملغم/كغم (حوالي 15% من التعرض البشري للجرعة البشرية الموصي بها)، أدى تناول ريغورافينيب إلى زيادات تعتمد على الجرعة في حدوث تشوهات قلبية وعائية إضافية وشذوذات هيكلية بالإضافة إلى آثار جانبية كبيرة، تأثيرات على الجهاز البولي بما في ذلك فقدان الكلية والحالب؛ كلية صغيرة ومشوهة. انخفضت نسبة الأجنة الذكور القابلة للحياة مع زيادة الجرعة في دراستين حول سمية أجنة الأرانب.

2- 12-الأمهات المرضعات:[84]

من غير المعروف ما إذا كان ريغورافينيب أو مستقلباته يفرز في حليب الأم. في الجرذان، يُفرز ريغورافينيب ومستقلباته في الحليب. نظرًا لأن العديد من الأدوية تفرز في حليب الإنسان وبسبب احتمال حدوث تفاعلات عكسية خطيرة عند الرضع من ريغورافينيب، يجب اتخاذ قرار بإيقاف الرضاعة أو وقف الدواء، مع الأخذ في الاعتبار أهمية الدواء للأم.

3-12-استخدام الأطفال:[84]

لم يتم إثبات سلامة وفعالية ريغورافينيب عند الأطفال المرضى الذين تقل أعمارهم عن 18 عامًا.

في دراسات الجرعة المتكررة لمدة 28 يومًا على الفئران، كانت هناك نتائج تعتمد على الجرعة لتغير العاج وتوسع الأوعية الدموية، وقد لوحظت هذه النتائج عند تناول جرعات ريغورافينيب منخفضة تصل إلى 4 ملغم/كغم (حوالي 25% من المساحة تحت المنحنى لدى البشر عند الجرعة الموصي بها).

في دراسات الجرعة المتكررة لمدة 13 أسبوعًا في الكلاب، كانت هناك نتائج مماثلة لتغير العاج عند تناول جرعات منخفضة تصل إلى 20 مجم/كجم (حوالي 43% من المساحة تحت المنحنى عند البشر عند الجرعة

الموصي بها). كما أدى إعطاء ريغورافينيب في هذه الحيوانات إلى نمو مستمر وسماكة في صفيحة نمو المشاشية الفخذية.

4- 12- استخدام مرضى كبار السن:

من إجمالي عدد الأشخاص في الدراسات السريرية لريغورافينيب، كان 39% منهم بعمر 65 عامًا أو أكثر، بينما كان 8% منهم بعمر 75 عامًا أو أكثر، لم يلاحظ أي فروق شاملة في السلامة أو الفعالية بين هؤلاء المرضى والمرضى الأصغر سنا.

5- 12-القصور الكبدي والكلوي:

لم تتم ملاحظة فروق مهمة سريريًا في متوسط التعرض لـ ريغورافينيب أو المستقلبات النشطة M-2 وM-5 في المرضى الذين يعانون من سرطان الخلايا الكبدية والاختلال الكبدي الخفيف (Child-Pugh A) أو المعتدل (Child-Pugh B) مقارنة بالمرضى الذين يعانون من وظيفة الكبد الطبيعية انظر علم الصيدلة السريرية (12.3).

لا ينصح بتعديل الجرعة في المرضى الذين يعانون من اختلال كبدي خفيف أو متوسط مع مراقبة المرضى الذين يعانون من اختلال كبدي عن كثب بحثًا عن ردود فعل سلبية (انظر التحذيرات والاحتياطات (5.1)).

لا يُنصح باستخدام ريغورافينيب في المرضى الذين يعانون من اختلال كبدي حاد (Child-Pugh Class C) لأنه لم تتم دراسته على هذه الفئة من السكان.

لم تتم ملاحظة فروق ذات صلة سريريًا في متوسط التعرض للريغورافينيب والمستقلبات النشطة M-2 وM-5 في المرضى الذين يعانون من اختلال كلوي خفيف (CLcr 60-89 مل / دقيقة / 1.73 م2) مقارنة بالمرضى الذين يعانون من وظائف الكلى الطبيعية بعد استخدام ريغورافينيب 160 ملغ يوميا لمدة 21 يوما.

لا ينصح بتعديل الجرعة للمرضى الذين يعانون من اختلال كلوي خفيف. تتوفر بيانات محدودة عن الحرائك الدوائية من المرضى الذين يعانون من اختلال كلوي معتدل (CLcr 30-59 مل / دقيقة / 1.73 م2). لم

تتم دراسة ريغورافينيب في المرضى الذين يعانون من اختلال كلوي حاد أو مرض كلوي في المرحلة النهائية.[85-86]

دراسة يابانية تم فيها تخفيض الجرعة من 160 ملجم إلى 120 ملجم لمدة 3 أسابيع في دورة مدتها 4 أسابيع انخفض حدوثها إلى حد كبير من الدرجة 3 (75.0 HFSR٪ في مجموعة 160 ملغ و16.7% في مجموعة 120 ملغ) مع نسبة DCR قابلة للمقارنة (60.0% في مجموعة 160 ملغ و58.3% في مجموعة 120 ملغ) [87]

ونتيجة لذلك، فإن جرعة ريغورافينيب التي يتم تناولها في ستكون الدراسة الحالية 120 ملغ مرة واحدة يوميًا لأول 3 أسابيع في كل دورة مدتها 4 أسابيع.

13-توصيات خاصة:

منع الحمل:

يفضل استخدام وسائل منع الحمل الفعالة أثناء العلاج وحتى شهرين بعد الانتهاء من العلاج.

العقم:

لا توجد بيانات حول تأثير ريغورافينيب على خصوبة الإنسان، تشير نتائج الدراسات على الحيوانات إلى أن ريغورافينيب يمكن أن يضعف خصوبة الذكور والإناث.

الجرعة الزائدة:

أعلى جرعة من ريغورافينيب تمت دراستها سريريًا هي 220 ملغ يوميًا وكانت التأثيرات الدوائية الضارة الأكثر ملاحظة عند هذه الجرعة هي الإصابات الجلدية، واضطراب النطق، والإسهال، والتهاب الغشاء المخاطي، وجفاف الفم، وانخفاض الشهية، وارتفاع ضغط الدم، والتعب.

لا يوجد ترياق محدد لجرعة زائدة من ريغورافينيب في حالة الاشتباه في جرعة زائدة، يوقف الرّيغورافينيب، ومن ثم نقدم الرعاية الطبية الداعمة، ونستمر بالمراقبة حتى الاستقرار السريري.

القسم العملي:

يتألَّف البابُ الثَّالثُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ:** هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ
- **الفصلُ الثَّاني:** الدراسة الإحصائية ونتائجها.
- **الفصلُ الثالثُ:** المقارنةُ مع الدِّراساتِ السَّابقةِ
- **الفصلُ الرَّابعُ:** الاستنتاجات والتوصيات

الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ

1-هدفُ البحثِ:

الهدفُ الرَّئيسيُّ:

تحديدُ البُقيا الخاليةِ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) لدى مرضى سرطانِ الكولون والمستقيم (CRC) النَّقيلي المُعالَجينَ بالرّيغورافينيب في مشفى البيروني الجامعي.

الهدفُ الثَّانويُّ:

تحديدُ معدَّلِ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR)، ومعدَّلِ السَّيطرةِ على المرضِ (DCR) والآثارِ الجانبيَّةِ لدى مرضى سرطانِ الكولون والمستقيم (CRC) النَّقيلي المُعالَجينَ بالرّيغورافينيب في مشفى البيروني الجامعي.

2-المواد و الطرائق:

مرضى سرطان الكولون والمستقيم النَّقيلي الذين تلقوا سابقاً معالجة كيماوية أو كيماوية مع معالجات أخرى هدفية في مشفى البيروني الجامعي في دمشق وذلك بعد أخذ الموافقة المستنيرة من المرضى.

ستجرى معرفة مرضى سرطان الكولون والمستقيم النَّقيلي من خلال استجواب المرضى المراجعين في مشفى البيروني الجامعيّ، ومن خلال العودة إلى أضابير المرضى في مشفى البيروني الجامعيّ المقبولين خلال الفترة (1-9-2023 وحتى 31-3-2025)، ثم:

1. تحديد حجم الورم وحالة العقد اللمفاوية الناحيّة المصابة من خلال نتيجة التّشريح المرضيّ للخزعات.

2. تحديد مرحلة الورم حسب معيار التقييم المرحليّ لسرطان الكولون والمستقيم (TNM) حسب نتائج الطبقي المحوري للصّدر والبطن والحوض وحسب الخزعات النسيجيّة.

3. تسجيل الحالة الأدائية للمرضى من خلال الاستجواب والفحص السريري.

4. معرفة وتسجيل الخطوط العلاجيّة التي تلقاها المريض.

5. معرفة نسبة استجابة سرطان الكولون والمستقيم للعلاج سريريّاً وشعاعيّاً (باستخدام الطبقي المحوري).

6. حساب معدّل البقيا الخالية من التطور الورمي PFS(الزمن المنقضي منذ بداية العلاج وحتى حدوث تقدم الورم أو حدوث الوفاة) ومعدّل البقيا الإجمالي (OS)(الزمن المنقضي منذ بداية العلاج وحتى حدوث الوفاة بغض النظر عن السبب).

7. تسجيل قيم التحاليل المخبرية الروتينية للمريض (أهمها تعداد الكريات البيضاء والصفيحات والخضاب ووظائف الكلية والكبد.....).

8. تسجيل التأثيرات الجانبية التي طرأت على المريض.

9. سيتم تقييم المرضى على عدة فترات: بعد 3 أشهر، بعد 6 أشهر، بعد 9 أشهر، بعد 12 شهر...

درست حالة 175 مريض مقبولين خلال الفترة منذ 2023 وحتى 2025 ومتابعتهم لمدة سنة كاملة وقيمت الاستجابة العلاجية كل ثلاث أشهر عن طريق التقييم السريري والمخبري والشعاعي بالإضافة إلى درجة تحسن الألم والحالة العامة للمريض ونوعية الحياة.

في دراستنا استخدم الدواء كخط علاجي ثالث أو أكثر للمعالجة لدى المرضى النَّقيليين .

درست التأثيرات الجانبية للمعالجة وتم مقارنتها مع الدراسات السابقة وكيفية التعامل معها والوقاية منها كتخفيض الجرعة واستخدام الأدوية المساعدة.

درست الإمراضيات السابقة للمرضى المعالجين وعلاقتها بتطبيق المعالجة والفعالية العلاجية للدواء.

درست الخطوط الدوائية التي تلقاها المرضى وعلاقتها بالاستجابة العلاجية للدواء.

تم تصنيف المرضى حسب نوع وعدد النقائل وعلاقتها بالاستجابة العلاجية .

كان معيار الاستجابة العلاجية يتم بتقييم المريض سريريا ومخبريا وشعاعياً.

الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية

لتوصيف العينة قمنا بالاعتماد على النسبة المئوية والأشكال البيانية في المتغيرات الوصفية (Bar chart) + (Box Plot).

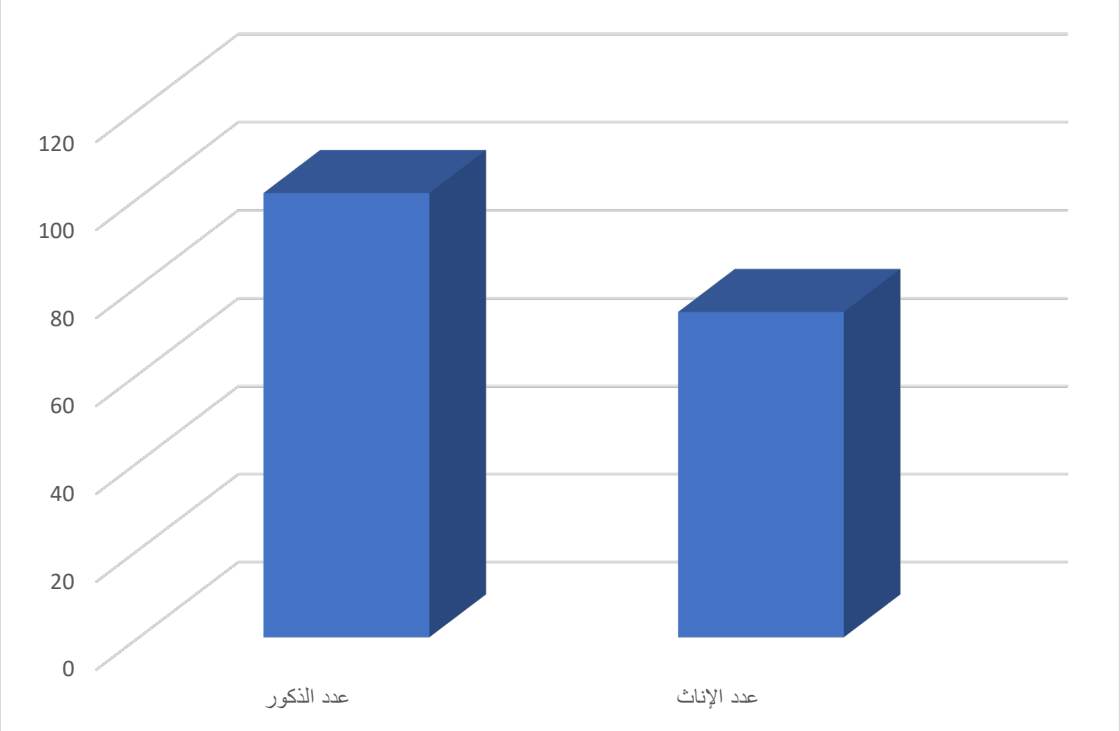
وبالنسبة للمتغيرات الكمية استُخدمت مقاييس التشتت (المتوسط الحسابي، الانحراف المعياري والمجال).

أُستخدم برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية(SPSS) وأُدخلت البيانات على برنامج (EXCEL 2010)

واستخدمت الاختبارات الإحصائية الآتية مع مستوى دلالة 95% ومستوى أهمية 0.05.

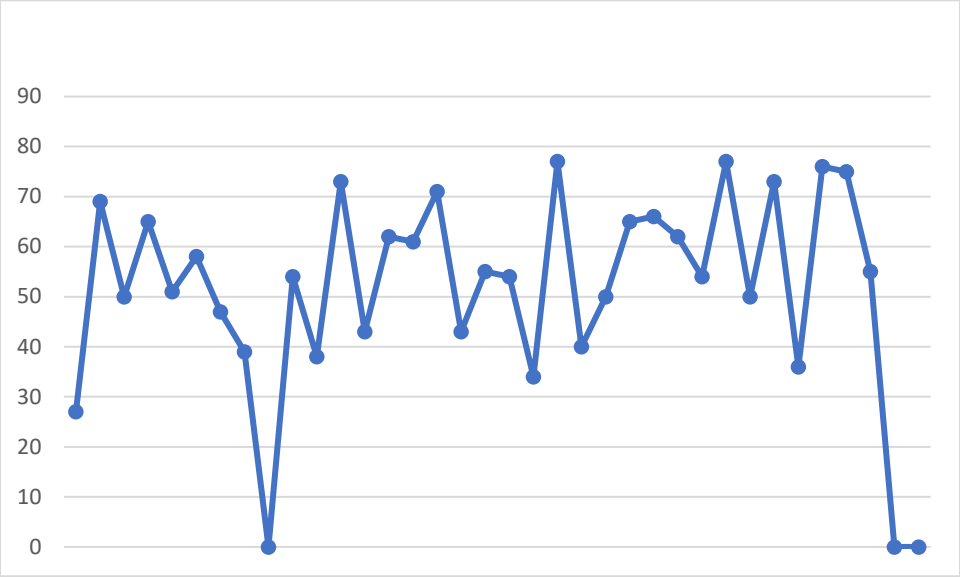
نتائج الدراسة الإحصائية:

درست حالة 175 مريض بينهم 101 ذكور و74 إناث بشكل عشوائي تم اختيارهم لتلقي المعالجة.



-دراسة متوسط العمر للعينة:

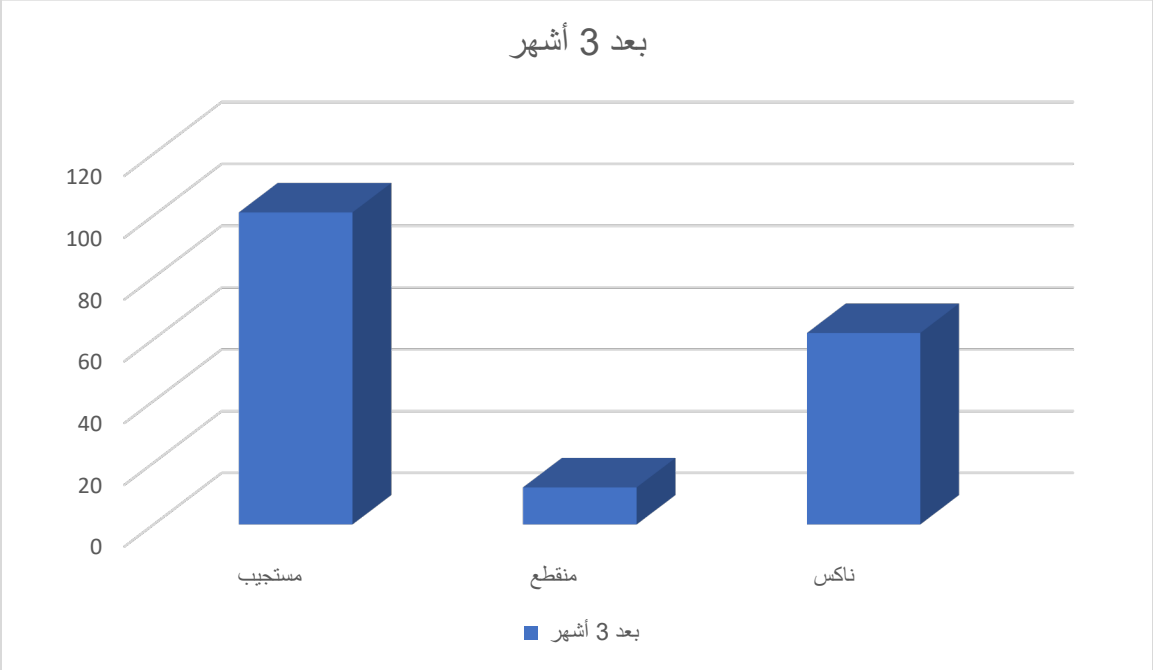
كانت الأعمار في دراستنا تتراوح بين 27 و77 سنة، وكان متوسط عمر العينة 56 سنة.



تم متابعة المرضى كل ثلاث أشهر حتى السنة وتسجيل النتائج الإحصائية وكانت كالتالي:

بعد ثلاث أشهر من المعالجة:

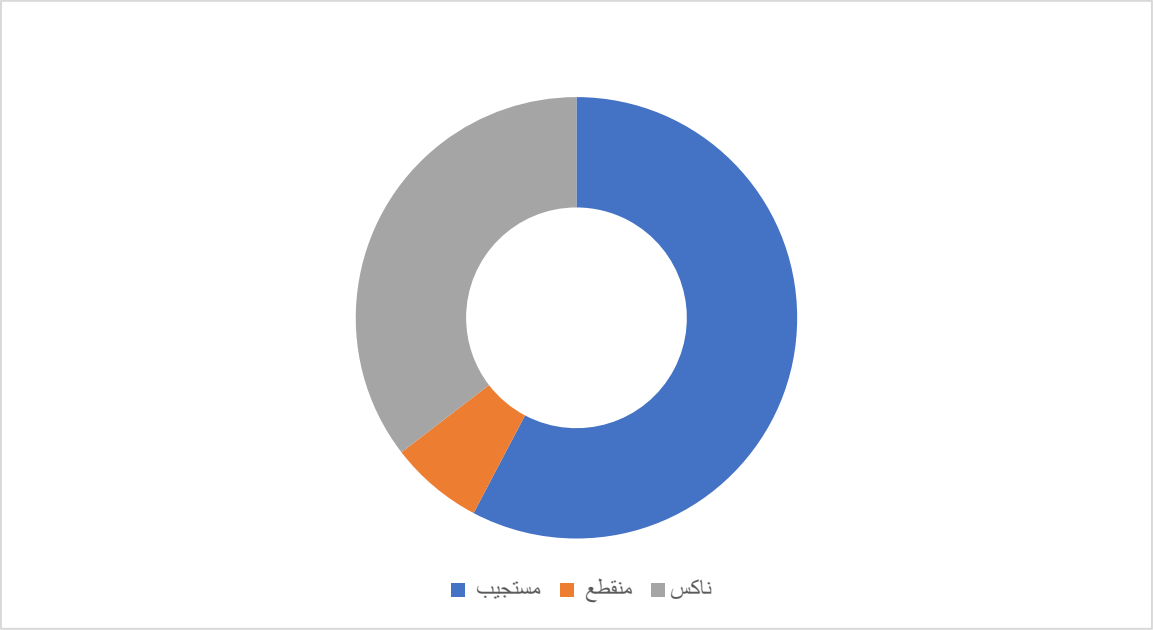
كان عدد المرضى المستجيبين 101 وعدد المرضى المنقطعين 12 وعدد المرضى غير المستجيبين 62 ويوضح المخطط أدناه عدد المرضى وفق الاستجابة.



وبالتالي كانت نسبة الاستجابة للمعالجة بعد ثلاث أشهر **%57.7**

ونسبة غير المستجيبين **%35.4** وذلك بعد حذف المرضى المنقطعين.

بالتالي لدينا استجابة علاجية هامة بعد ثلاث أشهر من تطبيق المعالجة ويوضح المخطط أدناه توزع النسب المئوية.



بعد ستة أشهر:

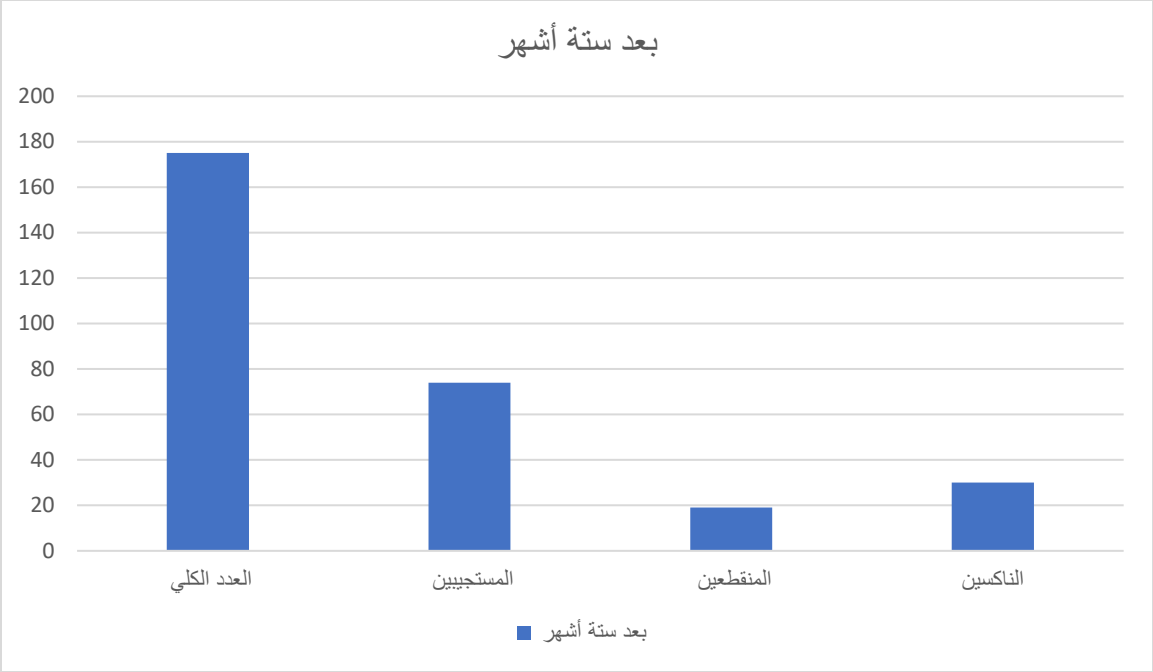
باستمرار تطبيق المعالجة لستة أشهر نجد أن:

عدد المرضى المستجيبين **74** مريضاً (من إجمالي المرضى 101)

وعدد المرضى المنقطعين مرضى **9**

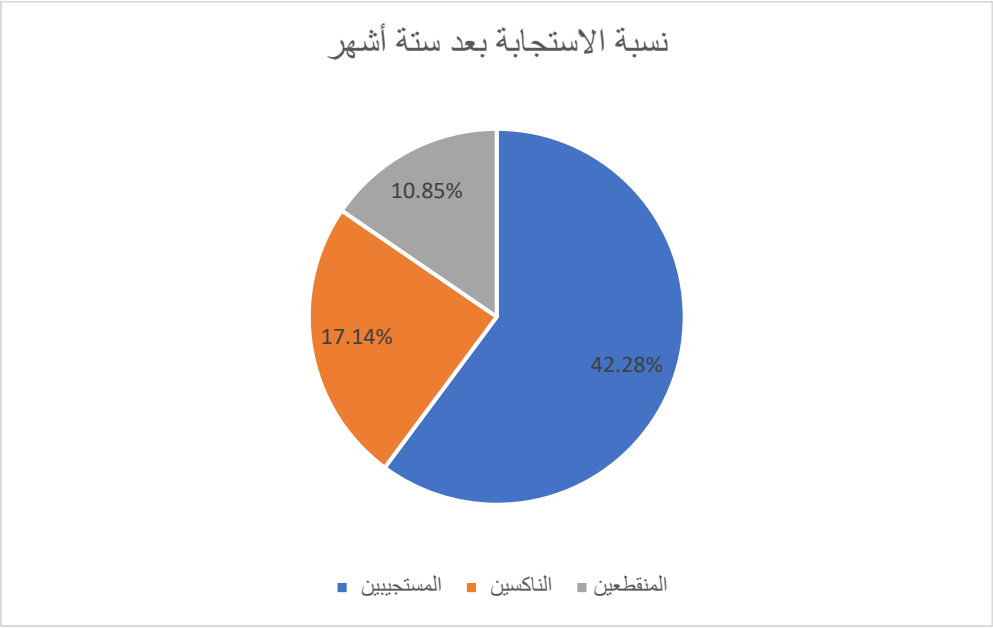
وعدد المرضى الذين نكسوا بعد ستة أشهر من المعالجة **18** مريضاً وبالتالي

نسبة الاستجابة العلاجية 42.28%.



وبالتالي مازلنا نحصل على استجابة علاجية هامة بعد ستة أشهر من تطبيق الدواء على الرغم من تناقص النسبة مقارنة مع الاستجابة بعد ثلاث أشهر.

<u>ويوضح المخطط البياني أدناه توزع النسب المئوية.</u>



بعد تسعة أشهر:

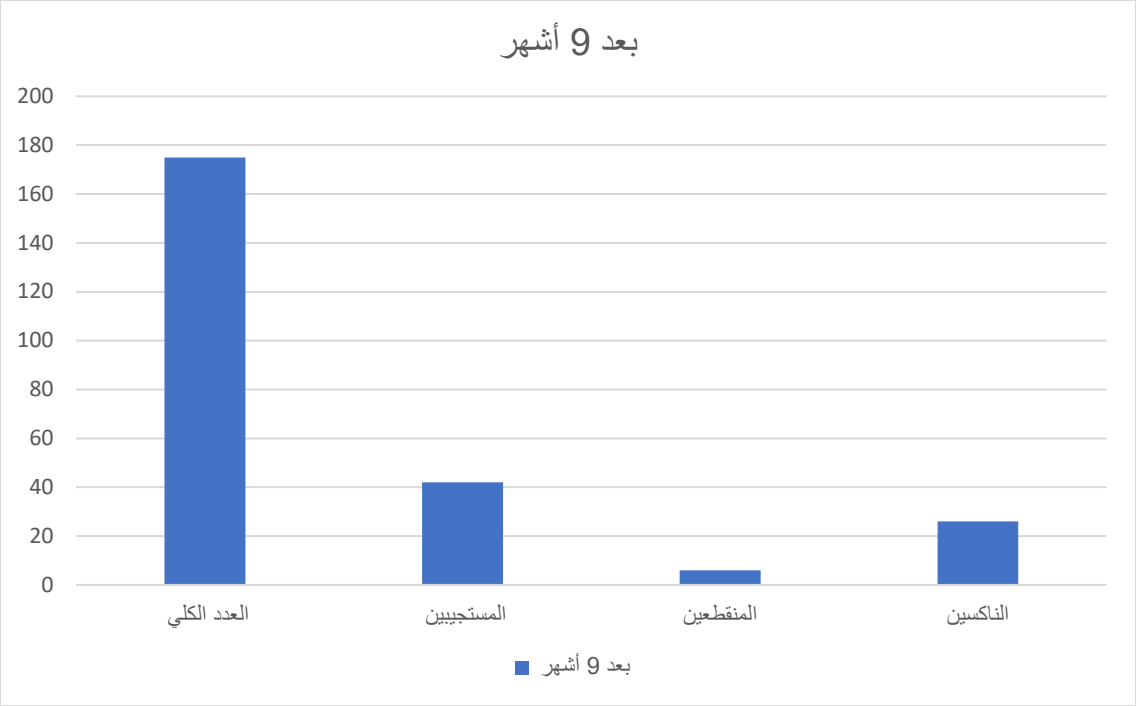
بعد استمرار تطبيق المعالجة لتسعة أشهر نجد أن:

عدد المرضى المستجيبين **42** مريضاً (من إجمالي العدد الكلي **74**).

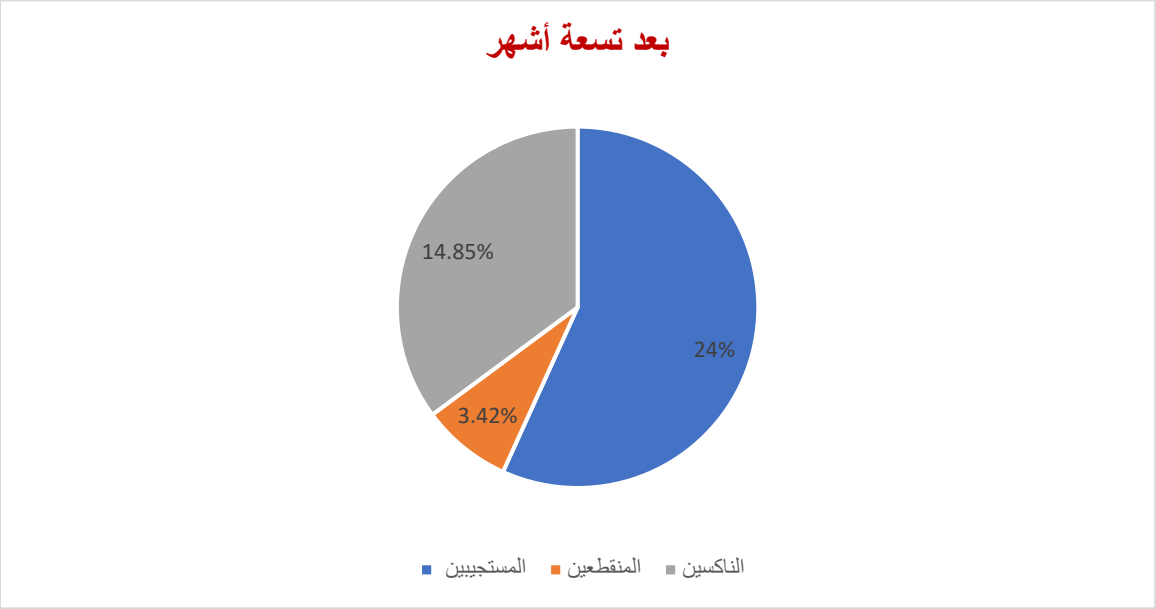
وعدد المرضى المنقطعين **6** مرضى.

وعدد المرضى الذين نكسوا بعد ستة أشهر من المعالجة **26** مريضاً.

ويوضح المخطط أدناه عدد المرضى حسب الإستجابة:



وبالتالي كانت نسبة الاستجابة للمعالجة بعد تسعة أشهر24%



وبالتالي مازلنا نحصل على استجابة علاجية هامة بعد تسع أشهر من تطبيق الدواء عل الرغم من انخفاض هام في نسبة الاستجابة العلاجية .

بعد سنة من المعالجة:

بعد متابعة المرضى المستجيبين والذين بلغ عددهم **53** مريض استمرّ تطبيق المعالجة لمدة سنة فكانت النتائج كالتالي:

المجموعة الأولى: 21 مريض كان لديهم استجابة سريرية جيدة مع ثبات أو تحسن طفيف بالاستجابة الشعاعية والمخبرية .

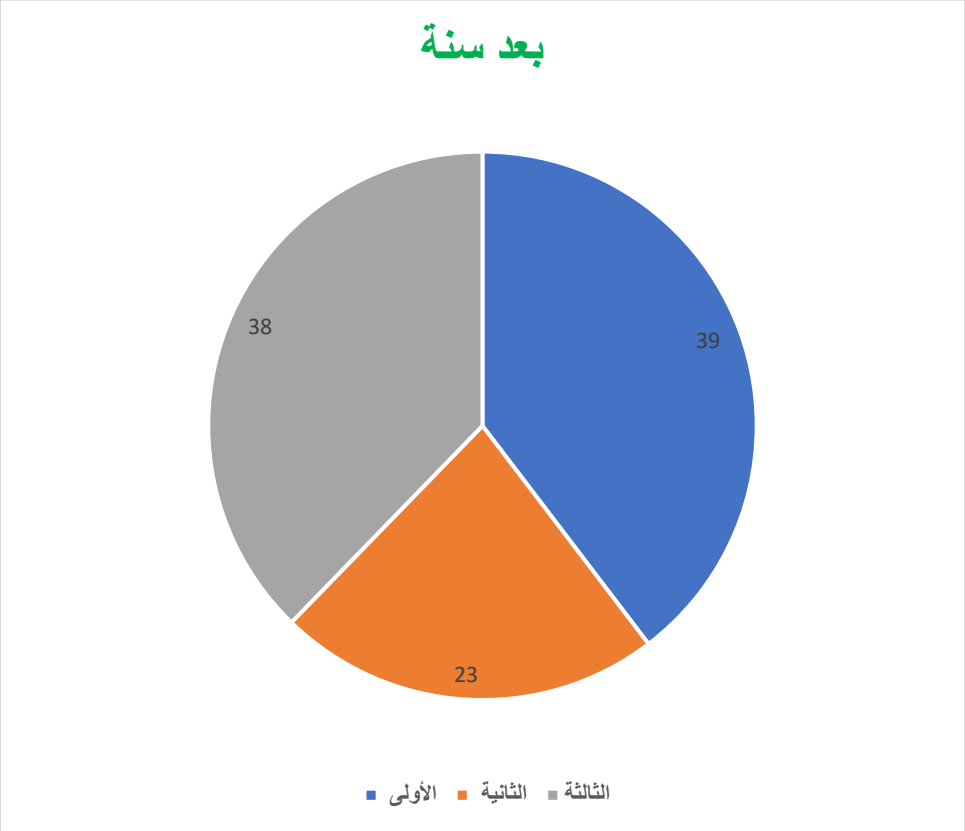
المجموعة الثانية: 12 مريض كان لديهم ثبات سريري مع ثبات شعاعي أو مخبري أو كليهما.

المجموعة الثالثة: 20 مريض كان لديهم تراجع سريري مع تقدم للمرض شعاعياً ومخبرياً.

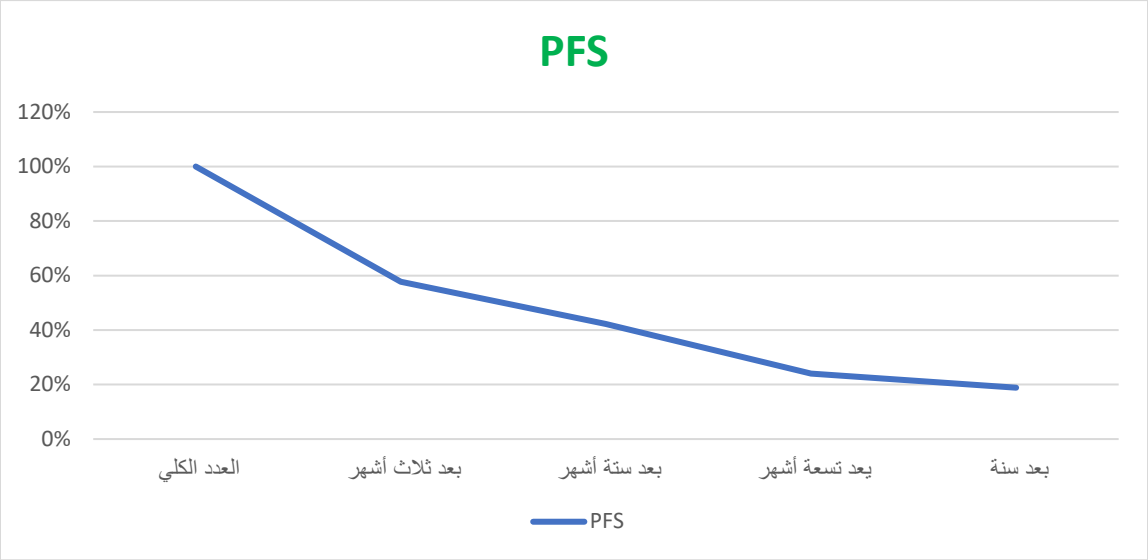
وبالتالي نجد هنا أن **DFS (5.5 شهر)** (4.7–7.5) ونسبة مئوية هي **12%** .

أما **OS** هي **2.3 شهر ونسبة مئوية 30.28%** مع الأخذ بعين الاعتبار فاصل ثقة 95%

يوضح المخطط البياني النسبة المئوية للاستجابة العلاجية بعد سنة:



وبالتالي نلاحظ أن PFS وهي البقيا الخالية من التطور الورمي كالتالي:



بعد تطبيق المعالجة مدة سنة كان: **PFS =18.85%** .

و كانت **OS** بعد سنة من المعالجة **30.28%**.

جميع مرضانا في العينة المدروسة تلقوا سابقاً معالجات كيماوية ومعالجات أخرى هدفية.

نوع المعالجات المطبقة سابقاً:

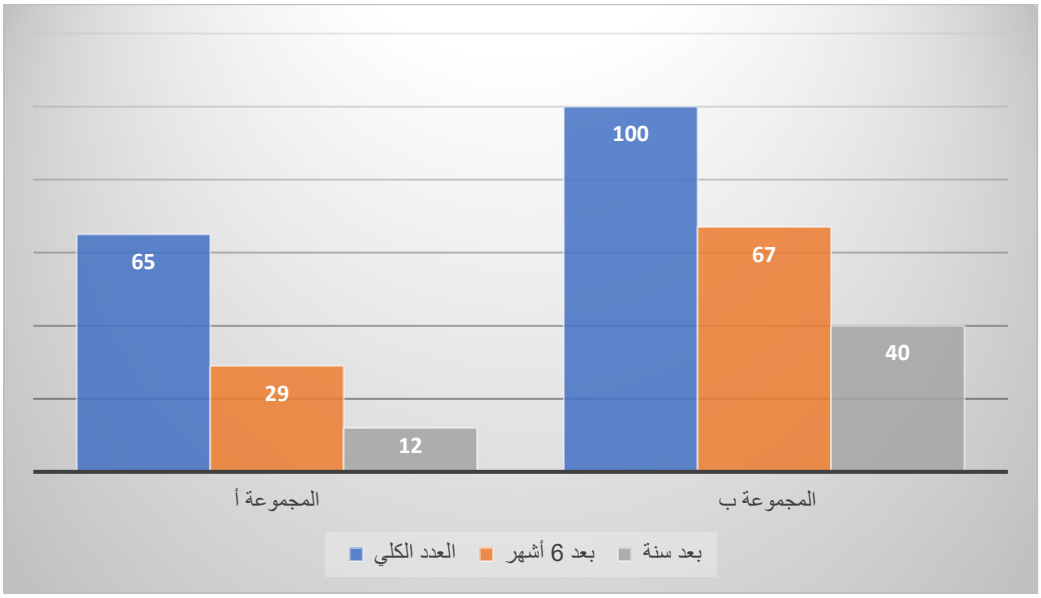
تم دراسة علاقة الاستجابة العلاجية بنوع المعالجة المطبقة حيث:

قسم المرضى إلى مجموعتين: (انقطع 10 مرضى عن المتابعة وبالتالي الإجمالي 165 مريض)

* **المجموعة أ:** تلقوا فقط معالجة كيماوية وهدفية (65 مريض).

* **المجموعة ب:** تلقوا معالجة كيماوية فقط (100 مريض).

	بعد 6 أشهر	بعد سنة
المجموعة أ (65)	29	**12**
المجموعة ب (100)	67	**40**



لوحظ استجابة علاجية أعلى لدى المرضى الذين تلقوا معالجة كيماوية فقط سابقاً.

تم دراسة علاقة الاستجابة مع الخطوط العلاجية المطبقة سابقاً حيث كانت قيمة ال

P Valu=0.012

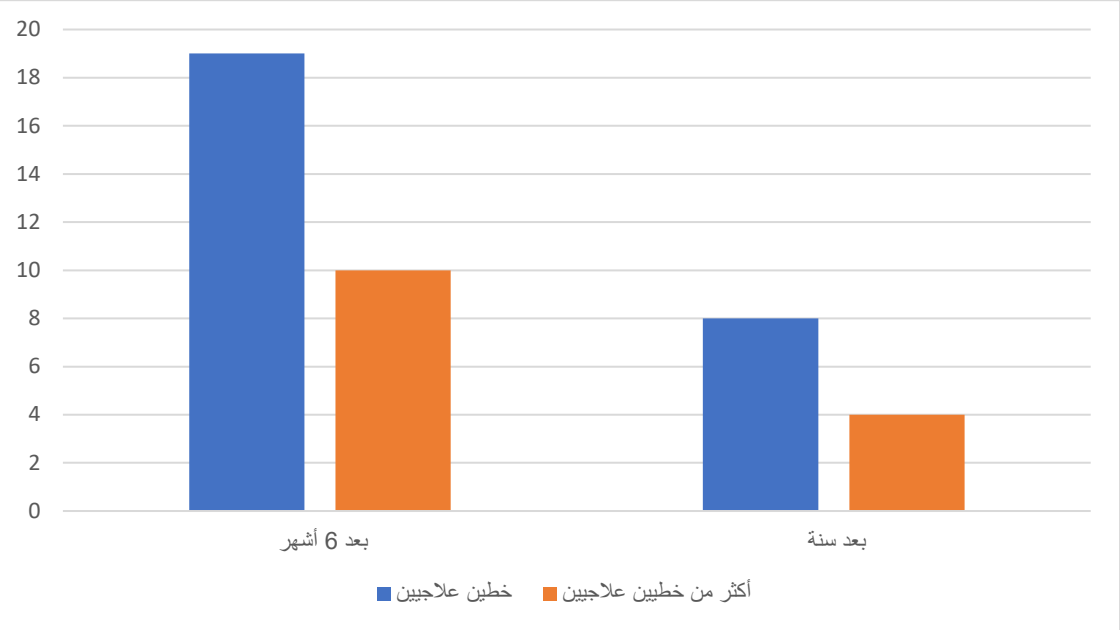
	العدد الكلي	نسبة الاستجابة بعد 6 أشهر	نسبة الاستجابة بعد سنة	P value
معالجة كيماوية فقط	100	%40.6	%24.24	0.012
معالجة كيماوية مع هدفية	65	%17.57	%7.27	

وبالتالي هناك علاقة مهمة إحصائياً بين عدد المرضى المستجيبين ونوع المعالجة المطبقة سابقاً ويعود تفسير هذه النتيجة إلى أن: الحالة العامة للمريض أفضل كونه تلقى أقل عدد من الخطوط العلاجية والسيطرة على الورم كان بمرحلة أبكر وهذا يعني كلما قلّ عدد الخطوط المطبقة سابقاً على المريض كلما كانت النتائج أفضل وهذا

لوحظ عندما تم إحصاء عدد الخطوط الكيماوية فقط المطبقة لدى المرضى حيث وجد كالتالي:

عدد المرضى 65	تلقى خطين علاجيين	تلقى أكثر من خطين علاجيين	P Valu
بعد 6 أشهر	19	10	0.023
بعد سنة	8	4	

وبالتالي هناك علاقة مهمة إحصائياً بين نسبة الاستجابة وعدد الخطوط المطبقة سابقاً ويفسر ذلك بسبب نوعية الحياة للمريض الذي تلقى عدة خطوط علاج كيماوية.



تم تصنيف المرضى وفق طفرة ال KRAS إلى مجموعتين ودراسة وجود الطفرة وعلاقتها بالاستجابة العلاجية:

المجموعة الأولى: كان ليهم نمط طفرة KRAS mutation negative (wild type) والذين تلقوا معالجة ب cetuximab مع المعالجة الكيماوية.

المجموعة الثانية: كان لديهم نمط طفرة KRAS mutation positive والذين تلقوا معالجة بال bevacizumab مع المعالجة الكيمياوية.

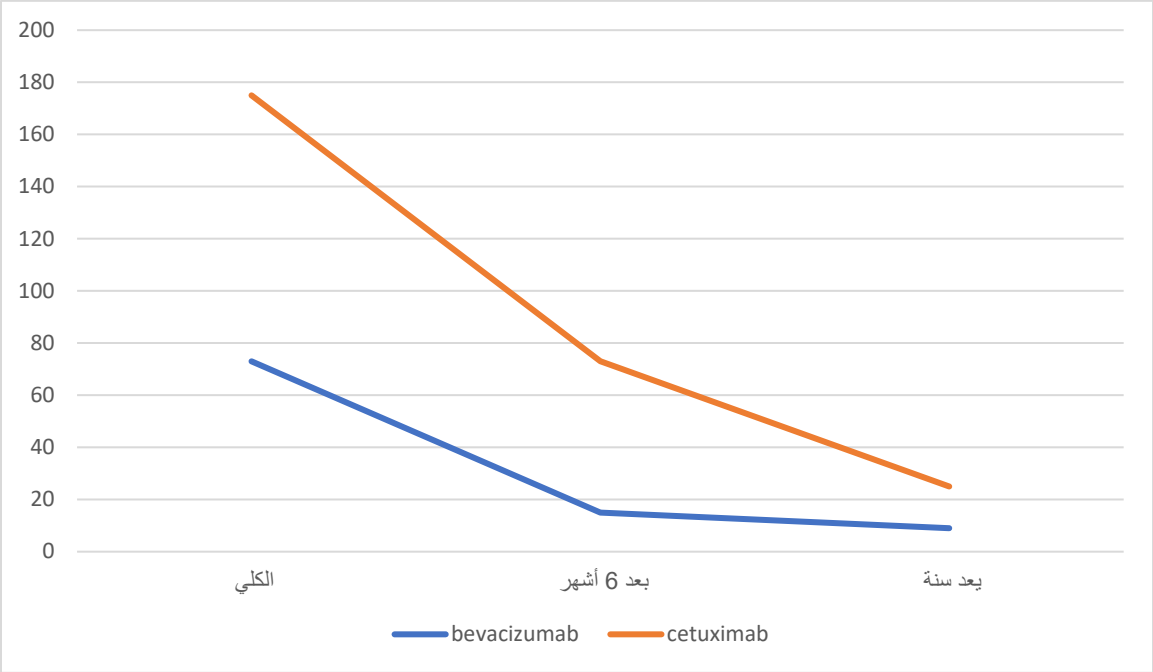
تم دراسة العلاقة بين الاستجابة العلاجية ونوع المعالجة المطبقة حيث تم إحصاء عدد المرضى الذين تلقوا معالجة كيماوية مع معالجة بدواء cetuximab (والذي يطبق لدى مجموعة المرضى

الذي لديهم إصابة بدئيه في الكولون الايسر) المرضى الذين تلقوا معالجة كيماوية مع دواء bevacizumab(والذي يطبق لدى المرضى الذين لديهم إصابة بدئيه في الكولون الأيمن)

وكان لدينا كالتالي:

	عدد المرضى الكلي	عدد المستجيبين بعد 6 أشهر	نسبة الاستجابة بعد 6 أشهر	عدد المستجيبين بعد سنة	نسبة الاستجابة بعد سنة	قيمة ال p-value
KRAS wild كيماوية مع cetuximab	73	16	21.9%	9	12.32%	0.03
KRAS mutation كيماوية مع bevacizumab	102	58	56.8%	16	15.68%	

وهذا يفسر وجود استجابة الأعلى في ذراع وجود طفرة إلى العامل الإيجابي للطفرة أو عدد الخطوط العلاجية المتلقاة سابقاً.



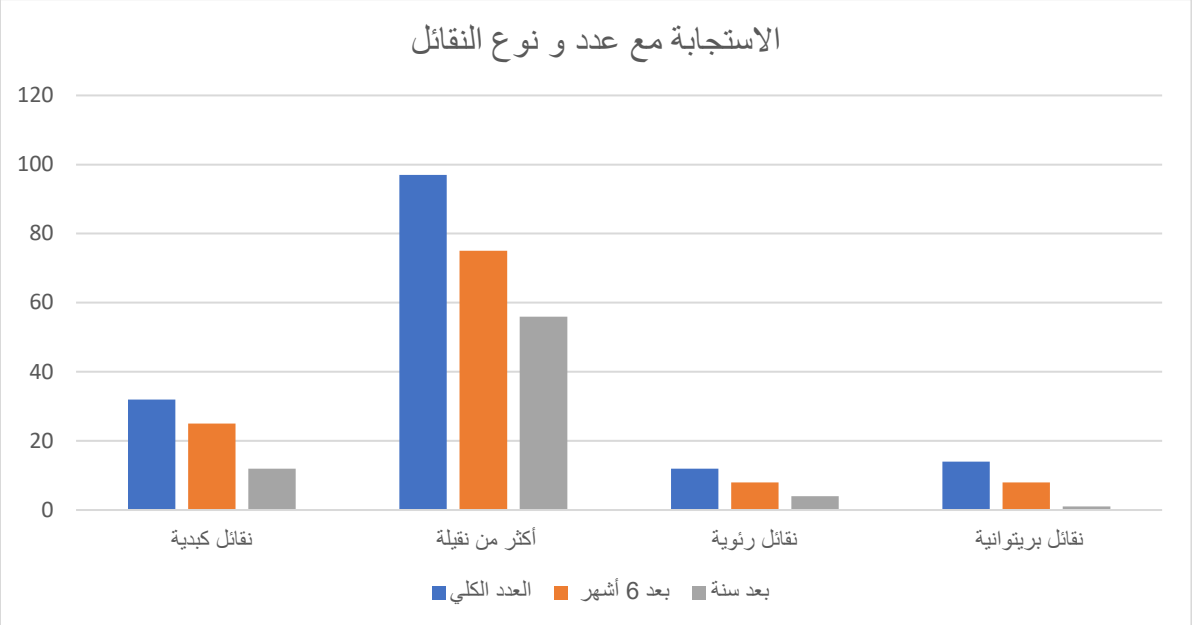
وبالتالي لوحظ نسبة استجابة أفضل لدى مجموعة المرضى المعالجين سابقاً بدواء bevacizumab مقارنة مع المجموعة الأخرى المعالجين سابقاً بدواء cetuximab وكانت قيمة الp–value ذات أهمية إحصائياً.

تم تصنيف المرضى إلى نمطين وفق موقع الإصابة:

تم دراسة عدد وموقع النقائل وعلاقتها بالاستجابة العلاجية حيث لوحظ استجابة علاجية ضئيلة للمرضى الذين لديهم أكثر من نقيلة

	العدد الكلي	بعد 6 أشهر	بعد سنة	P VALUE
نقائل كبدية	32	25	12	0.0062
أكثر من نقيلة	97	75	56	
نقائل رئوية	12	8	4	
نقائل بريتوانية	14	8	1	

كما لوحظ هناك علاقة بالاستجابة العلاجية ونوع النقائل نجد أن النقائل الرئوية سيئة الإنذار ولكن المرضى الذين لديهم نقائل بريتوانية أقل استجابة والأسوأ إنذاراً.



كانت قيمة ال **PValuE = 0.0062**

ذات قيمة مهمة إحصائياً وبالتالي هناك علاقة بين نسبة الاستجابة وعدد ونوع النقائل وهذا يتعلق بالحالة العامة للمريض حيث كلما كانت الحالة العامة أقل كانت نسبة الاستجابة أقل وكذلك له علاقة بتأثير مكان النقيلة على الحالة العامة.

تم دراسة الإمراضيات السابقة وعلاقتها بالاستجابة العلاجية

أهم الإمراضيات مرضى الضغط: حيث كان العدد الكلي لمرضى الضغط والمصابين **102** مريض (تم انتقائهم بحيث يكون لديهم التزام بالمعالجة الدوائية للضغط والحمية الغذائية) وبعد متابعتهم لمدة ستة أشهر كان عدد المستجيبين **69** وبعد متابعتهم لمدة سنة كان عدد المستجيبين **41** وبدراسة قيمة ال p–value بين نسبة الاستجابة ومرضى الضغط كانت 0.008 وهذا يعني أنها مهمة إحصائياً أي أن احتمال حدوث الاستجابة العلاجية لدى مرضى الضغط يقارب 80%.

حققنا استجابة علاجية جيدة لدى مرضى الضغط مع الالتزام بالمراقبة والمعالجة مقارنة مع باقي المرضى .

التأثيرات الجانبية وعلاقتها بالمعالجة:

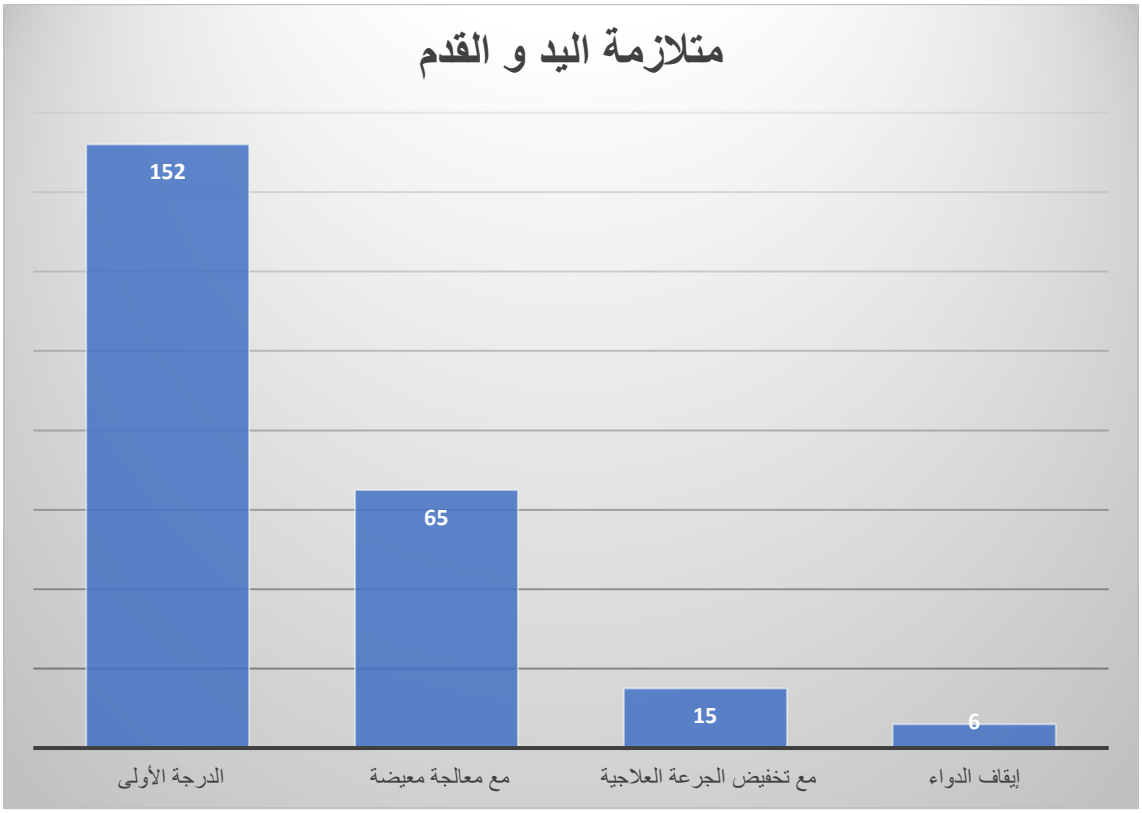
بالنسبة للتأثيرات الجانبية كان أهم تأثير جانبي للمعالجة **هو التعب العام** والذي شكل النسبة الأعلى **70%.**

بينما التأثيرات الجانبية الأخرى والتي تكون أكثر نوعية للدواء وأهمها هي **متلازمة اليد والقدم.**

وتم تدبير الحالة بالمعالجات المساعدة لدى مرضى الدرجة الأولى.

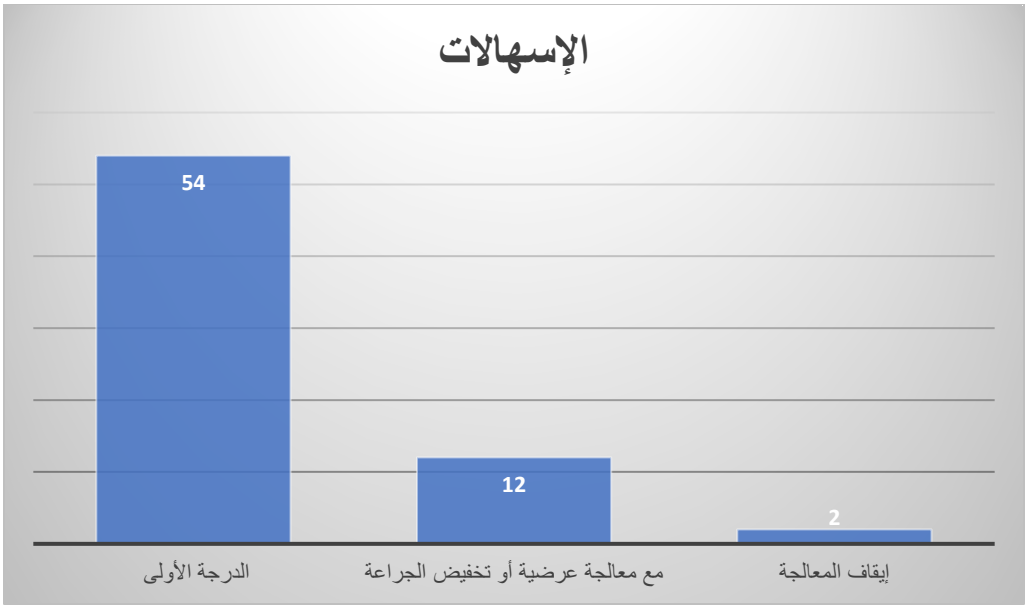
وتخفيض جرعة الدواء لدى مرضى الدرجة الثانية.

إلى إيقاف المعالجة لدى المرضى الدرجة الثالثة من الإصابة.

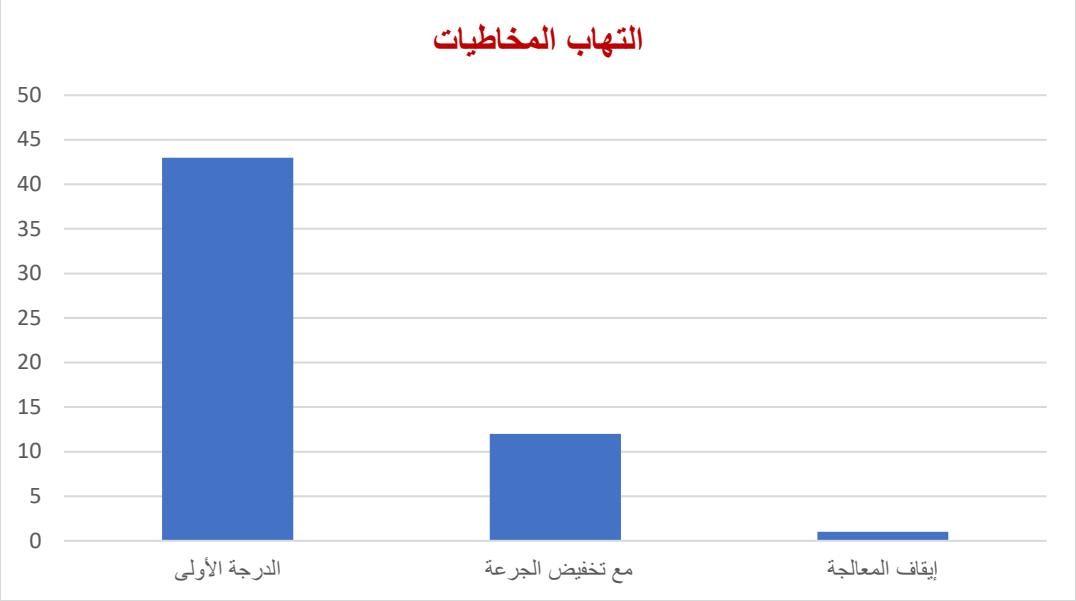


وثاني أهم التأثيرات الملاحظة هي **الاسهالات.**

والتي تمّ تدبيرها بالمعالجة المحافظة وفي الحلات الشديدة إيقاف المعالجة.



وثالث التأثيرات التي درست هي **التهاب المخاطيات** والتي تم التدبير بتخفيض الجرعة ومن ثم إيقاف المعالجة بالحالات الشديدة.



بالنسبة للتأثيرات الدموية والتي لوحظت مخبرياً كانت كالتالي:

التأثير الدموي	النسبة المئوية	التدبير الوقائي إن وجد
فقر الدم	%79	دراسة لمخازن الحديد وفيتامين ب 12 وتدبير وفق النتائج
ارتفاع خمائر الكبد وخاصة AST	%45	مراقبة
نقص اللمفاويات	%24	مراقبة ومعالجة داعمة
نقص الصفيحات	%21	مراقبة ومعالجة داعمة
نقص كلس الدم	%19	مراقبة وتعويض إن لزم
تطاول INR	%8	مراقبة وإعطاء فيتامين K إن لزم
ارتفاع البيلوربينات	%31	مراقبة

مع التنويه على إيقاف المعالجة في حال حدوث تأثيرات دموية مهددة للحياة .

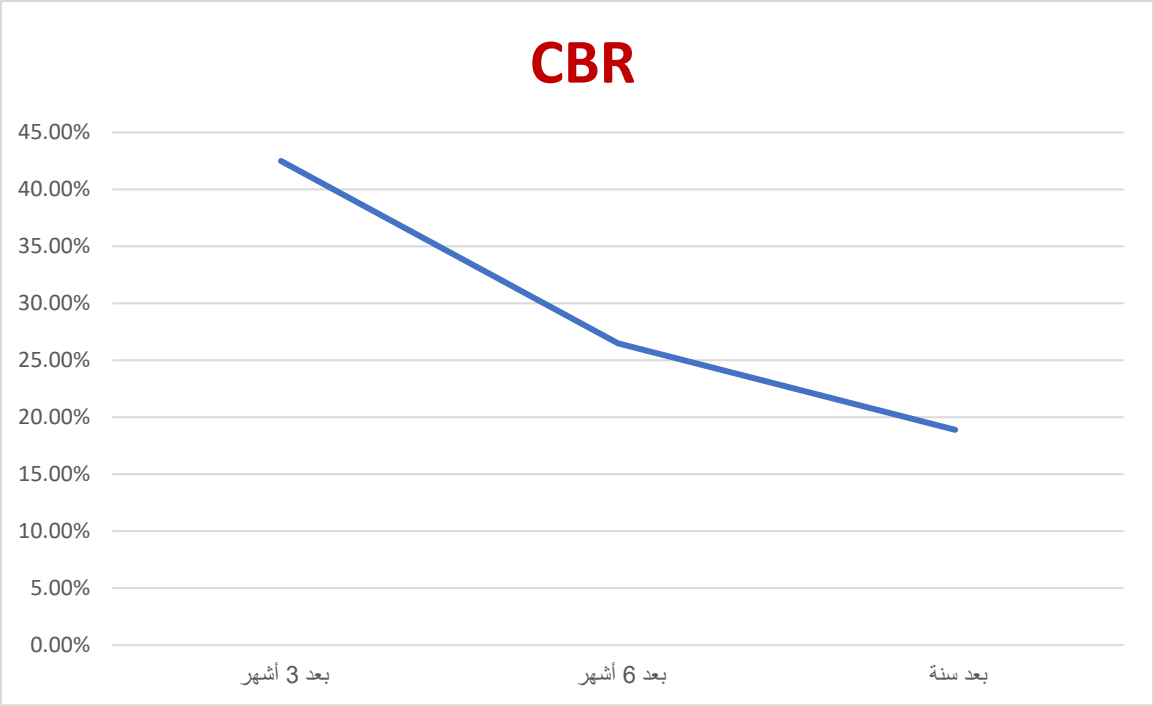
وتم تركيز الدراسة المخبرية خاصة على مجموعة المرضى الذين كان لديهم ارتفاع الواسم المخبري المستضد السرطاني المضغي (CEA) (152 مريض) قبل المعالجة، مع ملاحظة انخفاض نسبة الواسم والذي اعتبر من العوامل الأساسية في تقييم الاستجابة العلاجية.

	انخفاض القيمة المخبرية للواسم (CEA):	قيمة ال P-VALUE
العدد الكلي للمرضى الذين لديهم ارتفاع بالواسمات	152	0.012
بعد 6 أشهر	101	
بعد 9 أشهر	87	
بعد سنة	52	

وبالتالي هناك علاقة مهمة إحصائيا بين انخفاض قيمة الواسم والاستجابة العلاجية.

بدراسة الحالة العامة للمرضى ونوعية الحياة بعد تطبيق المعالجة لوحظ كالتالي:

	بعد ثلاث أشهر	بعد ستة أشهر	بعد سنة
تحسن درجة الألم	(140) %80	(131) %75	**(61) %35**
تحسن الأعراض الهضمية	(113) %65	(73) %42	**(47) %27**
تحسن الاعراض المرتبطة بموقع النقائل	(61) %35	(42) %24	**(24) %14**
CBR (CLINICAL BENEFIT RATE)	42.5%	26.5%	**18.9%**



يوضح المخطط أعلاه معدل CBR خلال سنة كاملة بمعدل وسطي = 29.3 %.

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات السابقة

أولاً: دراسة CORRECT

كان إجمالي عدد المرضى المشاركين 760 وقسموا إلى ذراعين تم مقارنة دراستنا مع ذراع ريغورافينيب فقط (505 مرضى) كون لا يوجد لدينا ذراع للعلاج الوهمي، حيث كان معدل البقيا الخالية من التطور الورمي 6.4 شهر بينما في دراستنا كانت **5.5** شهراً.

بنسبة تعادل **32%**، أما في دراستنا **18.85%** .

وكذلك تم مقارنة التأثيرات الجانبية وكانت كالتالي:

	دراستنا	correct
عدد المرضى	175	505
المكان الجغرافي	سوريا	اليابان
متوسط العمر	56	61
إصابة بالطفرة	%56	%65
متابعة المرضى	12 شهر	12 شهر
متوسط عدد الخطوط العلاجية	2	3
متلازمة القدم واليد	6%7	%32
التعب	%74	%65
ارتفاع ضغط الدم	%56	%48
فرط بيليروبين الدم	%24	%13
ارتفاع أنزيمات الكبد	%35	%12
PFS	%18.85 5.5 شهر	%32 6.4 شهر
OS	30.28%	%35

أما دراسة CONCUR والتي تعتبر مشابهة للدراسة السابقة مع بيئة جغرافية مختلفة للمرضى حيث طبقت على المرضى الآسيويين وكان وكان PFS (8.8 شهر لذراع الريغورافينيب بينما في دراستنا كانت 5.5 شهراً.

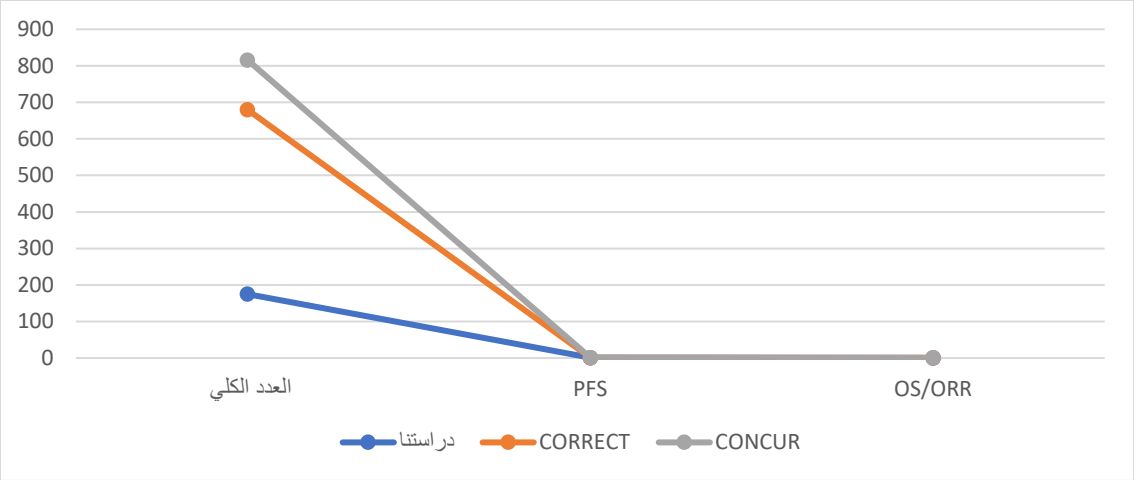
بنسبة مئوية تعادل 18.85% في دراستنا مقابل 41% في دراسة concur

ودرست التأثيرات الجانبية لكلا الدراستين وكان كالتالي:

	دراستنا	Concur
عدد المرضى	175	136
المكان الجغرافي	سوريا	المرضى الآسيويين
متوسط العمر	56	57
إصابة بالطفرة	%56	%41
متابعة المرضى	12 شهر	18 شهر
متوسط عدد الخطوط العلاجية	2	3
متلازمة القدم واليد	6%7	%16
التعب	%74	%23
ارتفاع ضغط الدم	%56	%12
فرط بيليروبين الدم	%24	%12
ارتفاع أنزيمات الكبد	%35	%10
PFS	%18.85	%41

	5.5 شهر	8.8 شهر
OS	30.28%	%35

يوضح المخطط البياني أدناه المقارنة بين دراستنا والدراسات السابقة:



وهناك دراستين أخرى تم مقارنتها مع دراستنا وكانت النتائج كالتالي:

	دراستنا	دراسة فيليب	دراسة بول
عدد المرضى	175	48	**654**
المكان الجغرافي	سوريا	النمسا	**فرنسا**
متوسط العمر	56	64	**58**
إصابة بالطفرة	%56	%52	**%64**
متابعة المرضى	12 شهر	12شهر	**12شهر**

متوسط عدد الخطوط العلاجية	2	2	**2**
متلازمة القدم واليد	6%7	%44	**%48**
التعب	%74	%50	**%55**
ارتفاع ضغط الدم	%56	%23	**%23**
فرط بيليروبين الدم	%24	%15	**%12**
ارتفاع أنزيمات الكبد	%35	%15	**%14**
PFS	%18.85 5.5 شهر	%12 2.9 شهر	**%22** **5.6 شهر**
OS	30.28% **CBR=%29.3 %**	%29 **CBR=40%**	

الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات

أولاً: الاستنتاجات:

- ✓ لوحظ وجود علاقة بين عدد النقائل وموقعها والاستجابة العلاجية حيث لوحظ:

نسبة استجابة أقل في حال كان عدد النقائل أكبر وهذا يرتبط بالحالة النوعية للمرضى.

- ✓ لوحظ وجود ارتباط بين موقع الورم البدئي والاستجابة العلاجية حيث لوحظ:

استجابة عالية لدى مرضى الكولون الأيمن مقارنة بالأيسر.

- ✓ لوحظ وجود نسبة استجابة علاجية هامة لدى **مرضى الضغط** مع المعالجة المضبوطة بخافضات الضغط.
- ✓ بمتابعة المرضى لمدة سنة كاملة لوحظت **أفضل نسبة استجابة بعد ثلاث أشهر** وستة أشهر مع تدني نسبة الاستجابة بعد سنة.

- ✓ لوحظ استجابة علاجية أعلى لدى المرضى الذين تلقوا معالجة كيماوية فقط مقارنة مع المرضى الذين تلقوا معالجة كيماوية وهدفية وهذا يفسر بأهمية إدخال المعالجة باكراً قدر الإمكان، وتم بناء على ذلك دراسة المرضى الذين تلقوا خطين كيماويين مع المرضى الذين تلقوا أكثر من خطين **وكانت الاستجابة أعلى لدى المرضى ذوي الخطين وهذا يشجع على إدخال المعالجة باكراً قدر الإمكان للسيطرة على الورم وكون أدائية المريض أفضل.**
- ✓ لوحظ أن أهم التأثيرات الجانبية للمعالجة **هي متلازمة اليد والقدم** والتي تم السيطرة عليها بالمعالجات المساعدة أو بتخفيض جرعة المعالجة مع استفادة جزئية حيث لا زلنا نلاحظ درجات من الإصابة أدت إلى إيقاف المعالجة.
- ✓ لوحظ نسبة استجابة علاجية أعلى لدى مرضى طفرة K RSA و N RAS مقارنة بالمرضى ذوي K RAS = Wild type .
- ✓ لوحظ وجود نسبة مقبولة من البقيا الخالية من التطور الورمي مقارنة مع الدراسات السابقة .
- ✓ المرضى الذين **لديهم نقائل رئوية** كانوا الأسوأ إنذاراً وهذا يرجح إلى موقع الورم وتأثيره على الوظيفة التنفسية ، وكذلك كانت النقائل البريتوانية هي الأسوأ إنذارا والأقل استجابة.

ثانياً: التّوصيات:

- ✓ **إدخال الرّيغورافينيب كخطّ علاجي لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم النَّقيلي أبكر ما يمكن لإعطاء أكبر فرصة استجابة للمريض كون الحالة الأدائية تكون أفضل وبالتالي تحمّل المعالجة ونوعية حياة أفضل وكذلك ضبط أفضل للمرض.**
- ✓ **وهذا ما أكده الغايدلاين إذ كان الريغورافينيب حين بدء الدراسة موصى به كخط علاجي ثالث، بينما هو اليوم مُدرجاً ضمن خطوط العلاج الثانية و التي تلي الخط العلاجي الأول مباشرةً.**

المراجع

1- 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*. 2018/11// 4922018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21

2-Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017/04// 2017;66(4):683–691. doi:10.1136/gutjnl-2015-310912

3- Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019/10/19/ 2019;394(10207):1467–1480. doi:10.1016/s0140-6736(19)32319-0

4- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004/06/03/ 2004;350(23):2335–2342. doi:10.1056/NEJMoa032691

5- Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012/10/01/ jco.2012.42.8201/1200.2012;30(28):3499–3506. doi:10

6-Tabernero J, Takayuki Y, Cohn AL. Correction to Lancet Oncol 2015; 16: 499-508. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015/06// 2015;16(6):e262. doi:10.1016/s1470-2045(15)70273-1

7- Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic

Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017/06/20/ 2017;317(23):2392–2401. doi:10.1001/jama.2017.7105

8- Galon, J. et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. Science 313, 1960–1964 (2006).

9- Le, D. T. et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid . tumors to PD-1 blockade. Science 357, 409–413 (2017).

10-ECOG Performance Status Scale - ECOG-ACRIN Cancer Research 20.Group. 2022

11- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. doi:10.1016/s0140- .312–303:(9863)*Lancet*. 2013/01/26/ 2013;381 6736(12)61900

12-Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:619–2

13- Unseld M, M Filip, Seirl S, et al. Regorafenib therapy in metastatic colorectal cancer patients: markers and outcome in an actual clinical setting. Neoplasma. 2018/// 2018;65(4):599–603. doi:10.4149/neo_2018_170727N506

14-Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, et al.ّSurvival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. BMC Cancer. 2016ّ.16:412;2016ّ/07/07/ doi:10.1186/s12885-016-2440-9

15- Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version

5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. Actas Dermosifiliogr. 2021; 112 (1): 90-92.

16-Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. Eur J Cancer. 2016; 62: 132-137.

17-Unseld M, M Filip, Seirl S, et al. Regorafenib therapy in metastatic colorectal cancer patients: markers and outcome in an actual clinical setting. Neoplasma. 2018/// 2018;65(4):599–603. doi:10.4149/neo_2018_170727N506

18-Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, et al.ّSurvival, safety, and prognostic factors for -18 outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. BMC Cancer. 2016ّ16:412;2016ّ07/07/ doi:10.1186/s12885-016-2440-9

19-Dane F, Ozgurdal K, Yalçın Ş, et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with treatment-refractory metastatic colorectal cancer in Turkey: the single-arm, openlabel REGARD study. BMJ Openّ)3(10;2020ّ26/03/2020ّe027665. doi:10.1136/bmjopen-2018-027665

20-Kindblom L-G, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cell

21. Jones S, Chen WD, Parmigiani G, et al. Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105: 4283–4288

22-Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain of function mutations of c.kit in human gastrointestinal stroma tumors. Science 1998;279:577–580.

23-Van Cutsem E, Kۥhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:1408–1417

24-Joseph L,Mohamed K,Omar A,Ibrahim H and Moh'd M, The prevalence and prognostic significance of KRAS G12C mutation in metastatic

colorectal cancer.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.289

25-Meng-Che Hsieh, Kun-Ming R., Kuang-Wen L., Chong-Chi C., Chih-I C., Ling-Chiao S., and Hsin-Pao C,Prognostic impact of codon-specific KRAS mutational status on survival in patients with metastatic colorectal cancer treated with TAS-102 or regorafenib, https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.23_suppl.75

26-Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, et al. Ubiquitous somatic mutations in
simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis.*Nature* 1993;363:558–561.
27. Goelz SE, Vogelstein B, Hamilton SR, et al. Hypomethylation of DNA from benign and malignant human colon neoplasms. *Science* 1985;228:187–190.
28. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487:330–337.
29- Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature* 1992;359:235–237.
30. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996;334:82–87.
31. Ponz de Leon M, Scapoli C, Zanghieri G, et al. Genetic transmission of colorectal cancer: exploratory data analysis from a population based registry. *J Med Genet* 1992;29:531–538.
32-Varela I, Tarpey P, Raine K, et al. Exome sequencing identifies frequent mutation
of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature* 2011;469:539–542.
33. Hartz A, He T, Ross JJ. Risk factors for colon cancer in 150,912 postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2012;23:1599–1605.
34. Renehan AG, Flood A, Adams KF, et al. Body mass index at different adult ages, weight change, and colorectal cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Cohort. *Am J Epidemiol* 2012;176:1130–1140.
35. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:916–932.

36. Wargovich MJ. New dietary anticarcinogens and prevention of gastrointestinal cancer. *Dis Colon Rectum* 1988;31:72–75.
37. Bamia C, Lajiou P, Buckland G, et al. Mediterranean diet and colorectal cancer risk: results from a European cohort. *Eur J Epidemiol* 2013;28:317–328.
38- Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. J Natl Cancer Inst 1997; 89:1758–1762.
39- Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004;96:261–268.
40- Garcia-Ruiz A, Milsom JW, Ludwig KA, et al. Right colonic arterial anatomy. Implications for laparoscopic surgery. Dis Colon Rectum 1996;39:906–911.
41- Compton CC. Surgical pathology of colorectal cancer. In Saltz LB, ed. *Colorectal Cancer: Multimodality Management*. Totowa, NJ: Humana Press;
2002:247–265.
42- Edge SB, ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. Vol. 7. Berlin: Springer; 2010.
43- Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3039–3045.

44-Stotland BR, Siegelman ES, Morris JB, et al. Preoperative and postoperative imaging for colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11: 635–654.
45 Liaw D, Marsh DJ, Li J, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. Nat Genet 1997;16:64–

46- McCahill LE, Yothers G, Sharif S, et al. Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10. *J Clin Oncol* 2012;30:3223–3228.

47. Stillwell AP, Buettner PG, Siu SK, et al. Predictors of postoperative mortality, morbidity, and long-term survival after palliative resection in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2011;54:535–544.
48 Grothey A. Regorafenib in metastatic colorectal cancer: optimal dosing and patient selection recommendations. Clin Adv Hematol Oncol. 2015;13(8):514- 517

49- Stivarga (regorafenib) Prescribing Information. Bayer HealthCare Pharmaceuticals, USA. 2020;

50-Stivarga (regorafenib) Summary of Product Characteristics. Bayer AG, Germany, 2019;
51- Hwang SH, Wecksler AT, Zhang G, Morisseau C, Nguyen LV, Fu SH, et al. (July 2013). "Synthesis and biological evaluation of sorafenib- and regorafenib-like sEH inhibitors". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 23 (13): 3732–7. doi:10.1016/j.bmcl.2013.05.011. PMC 3744640. PMID 23726028.
52- Ohta R, Sekikawa K, Yamazaki M, Goto M, Narita K, Ikeda H, Oneyama M, Nakayama M, Shimoda Y, Sato S, Inoue T: (Long-Term Survival of a Patient with KRAS Mutated Colon Cancer Successfully Treated with Regorafenib). Gan To Kagaku Ryoho 2015; 42: 1211–1214.

53-Hoff S, et al. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl_5):1198P; 16. Hegde PS, et al. *Semin Cancer Biol* 2018;52:117–124

54- Asaoka Y, et al. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:595–604;

55-Brennan CW, et al. *Cell* 2013;155:462–477;

56-Al-Sohaily S, et al. *J Gastroenterol Hep* 2012;27:1423–1431;

57-Markowitz SD & Bertagnolli MM. *N Engl J Med* 2009;361:2449–2460;

58-Hoff S, et al. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_5):v403–v427;
59-Daudigeos-Dubus E, et al. *PLoS One* 2015;10:e0142612;

60-Takigawa H, et al. *Cancer Sci* 2016;107:607–608

61-Jost G, et al. *Invest Radiol* 2013;48: 715–721

62-Cyran CC, et al. *PLoS One* 2013;8:e76009;

63- Müller MF, et al. *Virchows Arch* 2016;469:125–134;

64-Kim H, et al. *Oncology Lett* 2017;14:553–560;

65-Zhang J-H, et al. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:8651–8656;

66-Cannarile MA, et al. *J ImmunoTherapy Cancer* 2017;5:53

67-Lee YC, et al. *Expert Opin Investig Drugs* 2015;24:1307–1320;

68-Schimanski CC, et al. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:181–186;

69-Moriarity A, et al. *Ther Adv Med Oncol* 2016;8:276–293;

70-Hu W, et al. *Clin Transl Oncol* 2016;18:251–258;

71-Sun W. *J Hepatol Oncol* 2012;5:63;

72- Liman ،Thomas G.؛ Siebert ،Eberhard؛ Endres ،Matthias (فبراير2019). "Posterior reversible encephalopathy syndrome". Current Opinion in Neurology. 35–25 :1 .ع 32 .ج. DOI:10.1097/WCO.0000000000000640. PMID:30531559. S2CID:54471795.

73- Beauchemin N. *Cancer Microenviron* 2011;4:181–185

74-Tacconi C, et al. *Gastroenterology* 2015;148:1438–1451

75-Schmieder R, et al. *Int J Cancer* 2014;135:1487–1496

76-Jang JH. *Oncogene*. 2005;24:945–948

77-Le Rolle A-F, et al. *Oncotarget* 2015;6: 28929–28937

78-Samuels Y, et al. *Science*. 2004;304:554

79-Zopf D, et al. *Cancer Med* 2016;5:3176–3185

80- Abou-Elkacem L, et al. *Mol Cancer Ther* 2013;12:1322–1331

81-Schütte M, et al. *Nat Commun* 2017;8:14262.
82-Huang L, et al. *Rom J Morphol Embryol* 2014;55(2 Suppl):501–506
83-Takahashi M. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2001;12:361–373

84-Graham DM, et al. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2016;12:141–150

85-Zhao Y & Adjei A. *Oncologist* 2015;20:660–673

86-Martins SF,et al. *Cancer Genomics Proteomics* 2013;10:55–68

87- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain of function mutations of c.kit in human gastrointestinal stroma tumors. Science 1998;279:577–580

الملاحق

المُلحق رقم (1): موافقةُ إدارةِ المشفى:

السّيّد مدير مشفى البيرونيّ الجامعيّ المحترم:

تحيَّةً طيّبةً وبعد

نحنُ بصددِ إجراءِ بحثٍ علميٍّ عن فعاليَّةِ الرّيغورافينيب لدى مرضى سرطانِ الكولون والمستقيم النَّقيلي السُّوريين.

نأملُ منكم الموافقةَ والتَّصريحَ بدراسةِ المَلفَّاتِ الطبيَّةِ للمرضى للوصولِ إلى توصياتٍ مفيدةٍ بهذا المجالِ، مع تعهُّدنا بعدمِ نشرِ أيّ بياناتٍ ذاتِ طابعٍ شخصيٍّ بالنِّسبةِ للمرضى، وتعهُّدنا بالحفاظِ على كلِّ المُستنداتِ والصُّورِ والوثائقِ التي ستُوضَعُ بين أيدينا، وإعادَتِها إلى مكانها الصَّحيحِ كاملةً غيرَ منقوصةٍ، بالتَّعاونِ مع الموظَّفين المُسؤولين عن ذلكَ، على أن تتمَّ الدِّراسةُ والاطِّلاعُ ضمنَ المشفى نفسها.

وفي حالِ الموافقةِ سيكونُ بإمكاننا دراسةُ حالاتِ المرضى ضمنَ الأرشيفِ ومقارنَتُها بالدِّراساتِ العالميَّةِ، ممَّا سيساعد في الوصولِ إلى توصياتٍ قد تلعبَ دوراً في تطويرِ آليَّةِ العملِ ضمنَ المشفى.

ولكم جزيل الشُّكر.

اسم المشرف: المدرِّسة الدكتورة نسرين خازم

التوقيع: .....

اسم الباحث: د. براءة موزي

التوقيع: .....

الملحق رقم (2): استمارةُ البحث:

تقييمُ فعاليَّةِ الرّيغورافينيب لدى مرضى سرطانِ الكولون والمستقيم النَّقيلي

دراسةٌ وحيدةُ المركزِ

د. براءة موزي

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:
BMI:		
BSI:		
حالةُ الأداءِ ECOG:		
خصائصُ CRCالنَّقيلي		
مرحلةُ الورمِ عندَ التَّشخيصِ الأصلي:		
العلاجاتُ السَّابقةُ للورمِ البدئي:		
عددُ الأعضاءِ المصابةِ بالنقائل: الأعضاءُ المصابةُ بالنقائل:		

خصائصُ العلاج	
الخطُّ العلاجيُّ:	الحاجةُ إلى تخفيضِ الجرعةِ:
العلاجُ السَّابقُ لـ CRCالنَّقيلي:	الحاجةُ إلى إيقافِ العلاج:
مدَّةُ العلاج:	
الاستجابة أثناء المتابعة	
استجابة تامَّة:	ترقي المرض:
استجابة جزئية:	ORR:
مرض مستقر:	DCR:
نتائجُ البقيا	
تطوُّر المرض بعد بدءِ العلاجِ وتاريخهُ: PFS:	
الآثار الجانبية وشدَّتها:	

المُلخَّص باللُّغةِ الإنكليزيَّةِ (Abstract)

Background and Objective: Patients with metastatic colorectal cancer are treated with multiple lines of treatment, and regorafenib monotherapy is the third line treatment with a high therapeutic response. This is because regorafenib is a monoclonal drug that targets vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) in wild-type KRAS cancers. Regorafenib inhibits the enzyme tyrosine kinase, inhibiting the activity of membrane-bound and intracellular kinases involved in normal cellular functions and pathological processes (such as tumorigenesis or tumor angiogenesis).

The Food and Drug Administration (FDA) has approved regorafenib for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have previously received fluoropyrimidine-based chemotherapy, oxaliplatin, and irinotecan, or who have been treated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF), RAS wildtype, or anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) chemotherapy.

This study aims to evaluate the efficacy of regorafenib as a third-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer.

Materials and Methods: A cross-sectional study of patients with metastatic colorectal cancer at Al-Biruni University Hospital. Data collected included age, previous treatment lines, medical history, laboratory values, follow-up of treatment effects, evaluation of treatment effectiveness, and its relationship to previous comorbidities.

Results: The cases of 175 patients were studied, and treatment effectiveness was assessed. Patients were followed for a full year, during which time clinical, laboratory, and radiological assessments were performed every three months. The relationship of outcomes to comorbidities was examined. A statistically significant relationship was observed between response and the number of previously received lines, type of metastasis, primary tumor site, and previous comorbidities. This relationship was interpreted, along with the effect of treatment on quality of life. Hematological effects were also studied, and the results were compiled and compared with previous studies.

Conclusion: Regorafenib is an important and effective first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer, particularly due to its ease of oral administration and its tolerability. It also improves quality of life, reduces pain and gastrointestinal symptoms associated with the tumor, and controls its limited side effects.

.**Keywords:** Regorafenib, metastasis, tyrosine kinase, tumor induction, pathogenesis

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department

Efficacy of the Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate subspecialized in Oncology

Graduate student preparation
Baraah Mouzi

Supervisor
Prof. Dr. Nisreen Khazem

2025- 1446