

الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأورام

بحث علمي بعنوان

-دور المعالجة المشتركة اوكزاليبلاطين + كابيسيتابين في علاج سرطان الكولون و
المستقيم المتقدم و الانتقالي .

-The role of oxaliplatin +capecitabine (capeox) in the treatment
of advanced and metastatic colorectal cancer .

أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في المعالجة الكيماوية للأورام

تحت إشراف الأستاذة الدكتورة

سهام سليمان

المحترمة

وإعداد الطالب الدكتور

طارق وهيب الخوري

سرطان الكولون

COLON CANCER

١-المقدمة Introduction :

- سرطان الكولون هو ثالث أشيع ورم يصيب الانسان و ثاني أشيع سبب للوفاة بهذا المرض اذ يتوقع حدوث ٤٥٠.٠٠٠ حالة سرطان كولون ومستقيم سنوياً حول العالم و معدل الحدوث يختلف باختلاف التوزع الجغرافي، كما أن للعرق دور في معدل الإصابة (السود أكثر من البيض)، وخطورة الإصابة بالـ CRC تزداد في عمر ٤٠ سنة وتصل ذروتها بشكل حاد في عمر ٥٠-٥٥ سنة ، ٩٠ % من الحالات الفردية تحدث بعد عمر ٥٠ سنة و إصابات الكولون تحت عمر ٤٠ سنة تشكل فقط ٥% و توزع الإصابات بين الذكور والإناث تقريباً متساوي (١-٥) .
- لا يزال فهمنا لأسباب الحدوث محدود ولكن الحمية ونمط الحياة ذات تأثير هام (كثرة الدهون ونقص الألياف ، نمط الحياة الغربي) ، بالإضافة إلى العوامل الجينية ومتوسط العمر واختلافهما باختلاف التوزع الجغرافي ، كما أن الأشخاص الذين يغادرون بلادهم ذات معدل الحدوث المنخفض إلى بلدان معدلات الإصابة فيها عالية، يزداد لديهم معدل الخطورة والإصابة. ان تناقص معدل الحدوث والوفيات في أمريكا ناتج عن :المسح والمراقبة الدورية واستئصال البوليبيات وزيادة النشاط الفيزيائي، الاستخدام اليومي للأسبرين (جرعة منخفضة)، الامتناع عن التدخين. كما حدث انقلاب هام في التوزع التشريحي لسرطان الكولون بتناقص الإصابات في الطرف الأيسر وزيادتها في الطرف الأيمن (٨).
- العوامل الغذائية: تناول الأغذية النباتية والخضراوات خصوصاً تؤدي إلى تناقص خطورة الإصابة بسرطان الكولون و كثرة تناول الأطعمة الغنية بالدهون والشحوم والسعرات الحرارية تزيد معدل الإصابة والآلية التي تسبب تفعيل التكاثر الخلوي عند تناول الدهون والشحوم يفترض أنها ذات علاقة بالـ Acids الموجودة في الصفراء. كذلك من المقترح أن تناول الكالسيوم (١٥٠٠-١٨٠٠ ملغ باليوم) يقلل خطورة الإصابة بتنشيطه فرط التكاثر الخلوي في بطانة الكولون والمعرضة بالحموض الموجودة في الدسم والصفراء (٢٤)؟؟ كما ان فيتامينات مضادات الأكسدة (vit E) قد تنقص الخطورة ؟؟؟و اخيرا هناك علاقة وثيقة بين زيادة وزن الجسم وزيادة خطورة الإصابة (٩).

Table -١: Etiology of Colon Cancer: Environmental Factors

Increased Incidence	Decreased Incidence
High-calorie diet	Antioxidant vitamin consumption

High red meat consumption	Consumption of fresh fruit and vegetables
Overcooked red meat consumption	Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs
High saturated fat consumptionExcess alcohol consumption	High-calcium diet
Cigarette smoking	
Sedentary lifestyle	
Obesity	

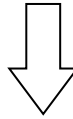
– Note: Coffee or tea consumption has no effect on incidence.(٥٢)

٢- التغيرات الجينية في تشكّل الـ CRC: التطور إلى كارسينوما يمر بعده خطوات تتضمن طفرات مفعلة للـ Oncogenes وطفرات غير مفعلة للـ Tumor suppressor genes والطفرة الأولية عادة تحدث على الـ APC gene على الصبغي ٥q. مما يؤدي إلى تشكّل أدينوما ثم طفرة مفعلة للـ k-ras تؤدي إلى تطور الأدينوما إلى كارسينوما والخطوة الأخيرة تتضمن طفرة أو فقدان للمورثة P٥٣ على الصبغي ١٧p (٣٦).

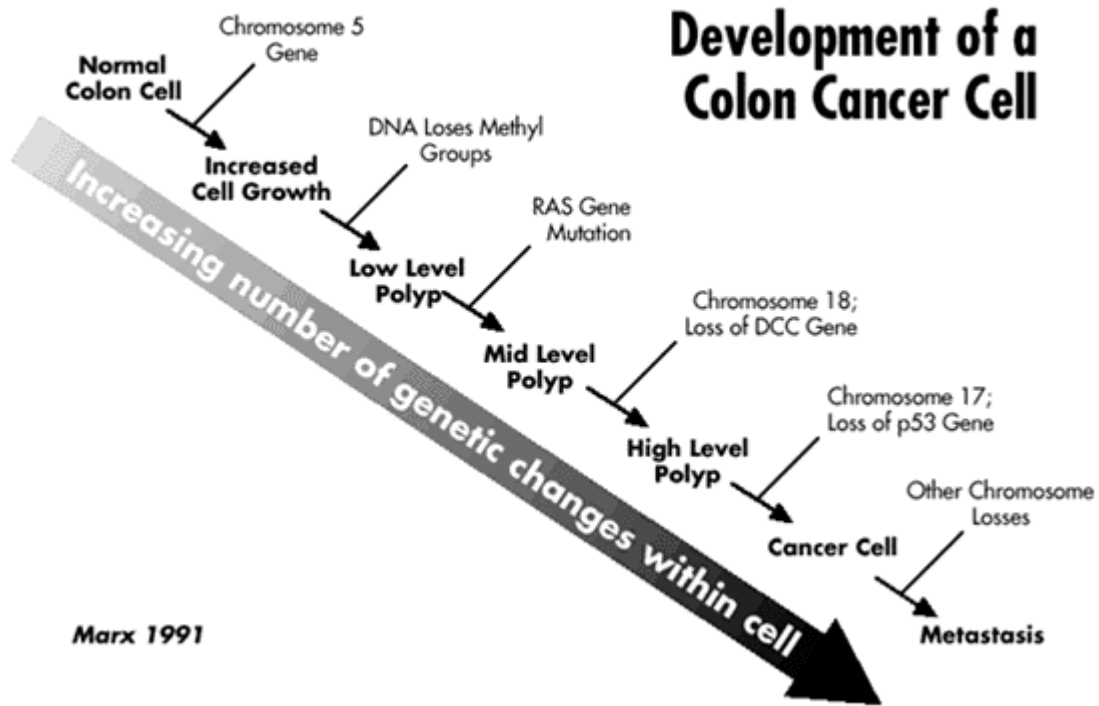
و هي ما تعرف المراحل التالية: البدء – التحريض – التطور

Initiation – Promotion – Progression

(gene P٥٣: مورثة مثبتة للأورام على الصبغي ١٧ وهي أكثر المورثات غير المفعلة في الخباثات، بروتين P٥٣ الطبيعي بإمكانه التعرف على الـ DNA المتضررة ويعمل على منع الخلية من التقدم إلى الدورة الخلوية ليسمح بإصلاح الـ DNA كما أنه يلعب دور هام في تفعيل الموت الخلوي المبرمج)



CRC هو مرض متغاير المنشأ ناتج عن نمو خلوي غير منتظم وموت مبرمج غير فعال(١٧) .



٣- متلازمات خباثات الكولون الوراثية:

- ١- F.A.P : ١-٢ % من CRC (جين APC) مع نفوذية عالية متوسط العمر ٤٢ سنة (بحاجة إلى طفرة ثانية) (٦).
- ٢- H.N.P.C.C : ٤-٦ % من CRC نفوذية متوسطة (٣٠-٧٠%) مورثة جسدية سائدة، (Mismatch repair gene) لديك قصة إصابة ثلاث أشخاص من العائلة بجيلين متعاقبين وأحد المصابين على الأقل دون سن ٥٠ سنة لا خلل في الـ APC جين (٢-٣).

٤- تشريح و فيزيولوجية الكولون Anatomy and physiology of the colon:

- من المهم إلقاء الضوء على تشريح وفيزيولوجية الكولون لفهم مبدأ انتشار الخباثات منه ومبادئ الاستئصال الجراحي، إذ يقسم إلى كولون صاعد /أيمن/، الكولون المعترض، الكولون النازل /الأيسر/، الكولون السيني وطول الكولون يختلف باختلاف حجم الجسم واختلاف الأشخاص ويتراوح طوله بين ٩٠ - ١٢٥ سم وقطر اللمعة يتراوح بين أعظم قطر في الأعور (٨,٥سم) إلى أضيقها في الكولون السني البعيد (٢,٥سم) وهذا ما يفسر الأعراض الانسدادية لخباثات هذا الجزء .
- ثلاثة أجزاء وهي الأعور، الكولون المعترض، والكولون السيني هي داخل البريتوان في حين أن الكولون الصاعد الزاوية الكبدية، والزاوية الطحالية والكولون النازل وبداية ونهاية الكولون السيني

هي أعضاء خلف البريتوان ، لذلك فإن الاستئصال الجراحي يتأثر بموقع الورم في الكولون (١٢).

*تروية الكولون Vascular Supply of Colon :

- الأوعية المساريقية العلوية تغذي الأعور، الكولون الصاعد، والجزء الأكبر من الكولون المعترض و الفروع الرئيسية للشريان المساريقي العلوي: الشريان اللفائفي الكولوني والذي يغذي منطقة الوصل اللفائفي الأعوري و الشريان الكولوني الأيمن: يغذي الكولون الصاعد بينما الشريان الكولوني المتوسط: يغذي الزاوية الكبدية والكولون المعترض.
- الأوردة المرافقة لهذه الشرايين تنتهي بالوريد المساريقي العلوي ومنه إلى وريد الباب. وهذا هو سبب كون الكبد هو أول موقع للنقائل (٨٠%).
- الشريان المساريقي السفلي ينشأ من الأبهر ويغذي الكولون النازل عبر الشريان الكولوني الأيسر و في القسم البعيد الشريان المساريقي السفلي يعطي عدة شرايين سينية والشريان المستقيمي العلوي.
- الأوردة المرافقة تنتهي في الوريد المساريقي السفلي ومنه إلى الوريد الطحالي و ثم إلى وريد الباب .

*النزم اللمفاوي للكولون Lymphatics of the colon :

- الأوعية اللمفاوية والأعصاب تسير ضمن مساريقا الكولون أيضاً وتتبع مسار الشرايين فشبكية الألفية اللمفاوية تنشأ من الـ Lamina propria السفلية لتمر عبر المخاطية والعضلية عبر جدار الكولون إلى الأوعية اللمفاوية خارج جدار الكولون وبالتالي الورم الذي ينمو بشكل سطحي في طبقة الـ Lamin propria لا يصل إلى الأوعية اللمفاوية وبالتالي لا يعطي نقائل لمفية كما تتوزع العقد اللمفاوية وبشكل كثيف على مسار الأوعية اللمفاوية، وتصنف إلى مجموعات كما يلي : epicolic ، Paracolic ، intermediate nodes ، Central nodes .
- كل الأوعية اللمفاوية الآتية من الأحشاء البطنية وجدار البطن والأطراف السفلية تجتمع في صهرج (طوله حوالي ٥سم) مجاور للأبهر ثم يتابع بقناة لمفية أكبر عبر فتحة الأبهر ضمن الحجاب الحاجز و هناك الكثير من الأوعية اللمفاوية التي تصل الألفية الرئيسية مع بعضها وهي مسؤولة عن هروب النقائل إلى أماكن مختلفة . كما يمكن للخلايا الخبيثة أن تتجاوز العقد اللمفاوية القريبة ليتم احتجازها في عقد أبعد. للعقد اللمفاوية تروية دموية شريانية وريدية، وهي مسؤولة عن حدوث نقائل عقدية بالطريق الدموي وهذا ما يفسر إصابة عقد لمفاوية في أماكن غير اعتيادية وغير ذات صلة أبداً بالعقد اللمفاوية التي ينزح إليها اللف مباشرة من الورم الأصلي (١٢).

*تعصيب الكولون Autonomic innervation :

- الجهاز العصبي الذاتي (المستقل) هو المسؤول عن التحكم بحركية الكولون والوظيفة الإفرازية والإحساس الحشوي وهو يتألف من الجهاز العصبي الودي ونظير الودي اذ هناك شبكة كثيفة من الألياف والعقد العصبية التي تنتشر في الطبقة تحت المخاطية والعضلية من جدار الكولون. إنَّ الطبقة المخاطية للكولون غير حساسة للمؤثرات أو المحرضات المباشرة والمستقبلات الحسية في جدار الكولون تتأثر بالشد (الغازات)، والتقلص العضلي، كما ان المساريقا حساسة للتمطط أو الشد. هذه الإحساسات ترسل بواسطة الجهاز العصبي الذاتي إلى الدماغ (غالباً بجزئه الودي) ، اما الألم الحشوي الناتج عن تمدد أو توسع الأمعاء أو سحب وجذب المساريقا في الأعور، الكولون الصاعد والجزء الأكبر من الكولون المعترض تتظاهر مبدئياً على شكل ألم حول السرة. إذا كان هنالك التهاب، نقص تروية، أو ارتشاح ورمي مباشر في جدار البطن فإن الألم جسدي وموضع مكان الإصابة. والألم الانعكاسي نادر. أما في الكولون النازل، الجزء البعيد من المعترض، الزاوية الطحالية، الكولون السيني فإن الألم الناتج يكون: ألم حشوي، على طول الخط المتوسط أسفل السرة. بينما الألم المرافق لورم كولون ساد يوصف بأنه على شكل موجات ألمية ماعصة متوضعة أسفل السرة، بداية هذه التقلصات تستمر لدقائق وتزداد تدريجياً بالشدَّة والمدة وخلال ٢٤ - ٤٨ ساعة من الانسداد يصبح الألم منتشراً في كامل البطن (١٢).

*فيزيولوجية الكولون Physiology of the colon :

- وظيفة الكولون هي تحضير الفضلات الناتجة عن هضم وامتصاص المواد الغذائية من الأطعمة لأن تطرح خارج الجسم بطريقة منظمة. يتم سحب الماء عبر مخاطية الكولون من البراز السائل أثناء مروره بالأعور والكولون الصاعد ليخفض كمية من ليتر إلى حوالي ٢٠٠ غ من البراز المتشكل. أما الكولون الأيسر فهو مسؤول عن التخزين لحين الطرح.

- حركة ومرور الكتلة البرازية عبر الكولون تنظم هرمونياً وعصبياً. فالطبقة المخاطية الداخلية للكولون تبقي سطحها مغلفاً بالمخاط لتحمي الخلايا الظهارية من الضرر ولتعمل كمادة مزلفة هذا المخاط تفرزه الغدد الأنبوبية وتتحكم به الألياف العصبية نظيرة الودية.

- للكولون فلورا بكتيرية خاصة تتضمن: *Aerobacter aerogenosa*, *E. coli*, *clostridia*, *lactobacilli*، وهي تتأثر بطبيعة الأغذية التي يتناولها الإنسان إذ تميل لتصبح G- لما الأغذية غنية بالبروتين و G+ لما الأغذية غنية بالكربوهيدرات والخضار وبعضها يصنع *Vit K*, *Vit B Complex*. هذه الفلورا تكون في حالة توازن نسبي والذي يمكن أن يتغير بشكل هام بسبب الصادات الحيوية مما يؤدي إلى نمو بكتيريا ضارة مثل المطثية الصعبة مع تثبيط بكتيريا الفلورا الطبيعية (تعالج *vancomycin* لمدة سبعة أيام ٢٥٠ ملغ كل ٦ ساعات) أو (*Metronedazole* لمدة سبعة أيام ٥٠٠ ملغ كل ٨ ساعات).

٥- الوقاية Prevention of Colon Cancer - :

- ان تنظيف الكولون بالألياف البصرية المرنة، وتنظير الكولون المصور من الوسائل الهامة ليس للتشخيص فقط عند الأشخاص العرضيين بل أيضاً للمسح والمراقبة (٤). فالتنظير الروتيني ذو فائدة علاجية لتحري وكشف وإزالة البوليبيات الغدية لأن الأدينوما الغدية هي حالة ما قبل سرطانية والنظرية التي تقول ذلك يمكن دعمها بعدة نقاط هي :
- ١- يوجد في ال adenoma تغيرات جينية جزئية (طفرة APC جين).
- ٢- البؤرة الخبيثة تحدث عادة في بوليب الكولون الغدي.
- ٣- يزداد خطر الإصابة بالورم بازدياد حجم البوليب
- ٤- عمر المريض عند تشخيص البوليب هو حوالي ٥ سنوات أبكر من تشخيص الكارسينوما لديهم.
- ٥- معدل حدوث السرطان ينخفض عند إجراء استئصال للبوليبيات عبر التنظير.

* تقييم عوامل الخطورة الجينية والعائلية:

- يبدأ التقييم عند المرضى المشتبه لديهم بحالة خبيثة وراثية بالقصة العائلية .و تكون الاستشارة الوراثية ضرورية قبل الانتقال إلى الاستقصاءات الجزيئية التي تبدأ عند فرد العائلة المصاب.اذ ان تشخيص متلازمة وراثية محددة يحتاج لتحديد طفرة في جين مسؤول عن هذه المتلازمة وعند تحديد هذه الطفرة وهي تغيير ثابت وموروث في ال D.N.A عندها يمكن للأشخاص ذوي الخطورة العالية الخضوع لهذه الاستقصاءات حتى لو كانوا غير عرضيين. مع العلم ان كل المورثات المؤهبة لحدوث السرطان تكون موروثية بطريقة جسمية سائدة (٤٦-٥٢).

* المسم والمراقبة بحسب درجة الخطورة:

- المسح عند الأشخاص غير العرضيين هام عندما يمكننا من علاج المرض بشكل ناجح في مرحلة مبكرة دون وجود أي أعراض ولكنها زادت خطورة الأمراض والوفيات في المراحل المتأخرة بعد تطور الأعراض السريرية وظهورها .المسح من أجل سرطان الكولون بعد سن الخمسين مناسب ويرضي الاستراتيجية السابقة وذو معدل تكلفة مقبول.
- أما السن الذي يبدأ عنده المسح والفواصل الزمنية ما بينها فهي تعتمد على درجة أو معدل الخطورة لدى الفرد اعتماداً على القصة المرضية الشخصية والعائلية (١٥-١٦) .

١- المسح عند الأشخاص بشكل عام ممن لديهم معدل خطورة منخفض أو متوسط:

- الرجال والنساء ممن لديهم عوامل خطورة متوسطة يجب أن يبدأ المسح لديهم من أجل CRC والبوليبيات في سن الخمسين. فإذا كانت نتيجة المسح غير طبيعية على الطبيب أن يطلب فحص كامل وشامل للكولون والمستقيم بالتنظير وفي حال عدم توفره تنظير سين مرن مع حقنة

باريوم. اما اختبار F.O.B.T (تحري الدم الخفي بالبراز) فيجب أن يجري بشكل سنوي مع حماية غذائية مناسبة قبل إجرائه أو أن يجري بطريقة الاختبار الكيميائي المناعي دون حماية. يجب فحص عينتين من كل كتلة برازية لثلاث مرات متتالية والمرضى الذين لديهم اختبار ايجابي يجب أن يتابعوا بواسطة تنظير الكولون ، و حساسية اختبار F.O.B.T وحيد منخفضة وتكشف حوالي ثلث حالات السرطانات فقط ولكن برنامج من الاختبارات المتكررة والمتتالية تكشف أغلب الحالات وهو ما يؤدي إلى انخفاض يقدر بـ ١٨ - ٢١% في معدل الوفاة الناتج عن الإصابة بالـ CRC. ام المساوي هي الإخفاق في تحري العديد من السرطانات وبشكل خاص الحساسية المنخفضة تجاه البوليبيات. كما أن أغلب الأشخاص ممن يكون لديهم ايجابية في اختبار F.O.B.T يكون النزف من مصدر آخر غير الورم مما سيعرضهم إلى خطر وعدم راحة وتكاليف المتابعة بالتنظير دون أي فائدة وقائية من السرطان (١٢-٤٦-٥٢).

- تنظير السين المرن يجب أن يجري كل ٥ سنوات، وعند مشاركته مع الـ F.O.B.T يجب أن يجري الـ F.O.B.T أولاً فإذا كان إيجابياً عندها يستطب إجراء فحص كامل الكولون ، بينما تنظير الكولون يجب أن يجري كل ١٠ سنوات وفاصل العشر سنوات يعتمد على المدة التي يحتاجها الـ adenoma للتطور إلى سرطان. و هو لا يقتصر على الفائدة التشخيصية بل يتعداها إلى فائدة علاجية إذ يسمح باستئصال الأدينوما ويقلل من خطر حدوث CRC عند مرضى البوليبيات الغدية. كما انه يسمح بفحص جزء أكبر من الكولون وأكثر من تنظير السين.و من أشيع الاختلاطات ، الانتقاب (الذي يجب إصلاحه فوراً).

اما البوليبيات ذات السويقة تزال بواسطة سلك كي كهربائي والسويقة هي امتداد للظهارية المخاطية الطبيعية لذلك من المفضل قطع البوليبي تماماً أسفل رأسه وليس من قاعدة السويقة. ولتسهيل الاستئصال يمكن حقن الأيبيفيرين تحت المخاطية لرفع البوليبي وتجنب خطر إصابة جدار الكولون.

*** البوليبيات الكولونية :**

الأعور والمستقيم هما منطقتان من الممكن أن لا يتمكن فيهما تنظير الكولون من كشف البوليبيات والأورام المبكرة، لذلك فإن الأطباء بحاجة إلى وقت إضافي لتقييم هاتين المنطقتين في الجزء السفلي من المستقيم أفضل طريقة لرؤيته بشكل جيد وواضح هي ثني المنظار بشكل عكسي على نفسه كما أنه من المهم أن يشير الطبيب المنظر بأن المنظار قد وصل إلى الدسام اللفائفي الأعوري . و تعتبر البوليبيات الكولونية ذات المنشأ الظهاري هي الأشيع والتي تسبق الحالات السرطانية وتشخيص الـ adenoma يحتاج وجود عسر توضع طهاري.

*** البوليبيات الغدية (TUBULAR ADENOMAS) :**

تتوزع بشكل متساوي في الكولون وتشاهد عند ثلث البالغين بتشريح الجثة وجودها يزداد مع تقدم العمر وذو سيطرة عائلية أغلبها لا عرضي وعند اكتشافها تنتظر الكولون فهي عادة أقل من (١) سم

قطراً، يزداد خطر السرطان عندما يصبح البوليبيد أكثر من (٢) سم وعند وجود عسر تصنع شديد وعندما يكون زغابي الشكل وغزو الطبقة المخاطية العضلية بخلاياظهارية غير طبيعية هي مؤشر للخباثة. و مع زيادة حجم البوليبيد تزداد مكوناته الزغابية. IMMUNOHISTOCHEMISTRY . تثبت وجود CEA في القسم غير الطبيعي كما أنها إيجابية للكيراتين مع تعبير زائد لـ P٥٣ .

* الأدينومات الزغابية : Villous adenoma :

تختلف عن البوليبيدات الغدية، أقل شيوعاً، تتواجد في الكولون البعيد والمستقيم هي عادة آفة وحيدة معزولة يمكن أن تنمو لأحجام كبيرة، ذات قاعدة كبيرة ونسبة وجود سرطانة غازية في أدينوم زغابي تتراوح بشكل كبير من ٣٠ - ٧٠ % .

٢- المسح عند الأشخاص ذوي الخطورة المتوسطة:

- تنظير كولون للمراقبة بفترات متقاربة أكثر عند مرضى الخطورة المتزايدة بسبب علاج سابق لـ CRC، من لديهم بوليبيدات غدية، أو لديهم أمراض مؤهبة لـ CRC مثل (داء الأمعاء الالتهابي) ، أو لديهم قصة عائلية لسرطان أو بوليبيدات كولونية. فالأشخاص ممن لديهم قريب درجة أولى مصاب بسرطان كولون أو أدينوما بعد سن الستين أو شخصان من الدرجة الثانية قرابة مصابون بسرطان كولون لا بد أن يخضعوا لفحوص المسح بنفس الطريقة، والتواتر ولكن ابتداءً من عمر الأربعين. أما الأشخاص ممن لديهم اثنان أو أكثر من أقارب الدرجة الأولى مصابون بسرطان كولون أو بوليبيدات غدية مشخصة بعمر أقل من ٦٠ سنة يجب أن يخضعوا إلى تنظير كولون كل خمس سنوات ابتداءً من سن الـ ٤٠ أو عشر سنوات قبل أبكر إصابة ثم تشخيصها في العائلة (حسبما سبق) (١٤).

٣- المسح والتقصي عن الأشخاص ذوي المتلازمات العائلية عالية الخطورة:

يتطلب هؤلاء الأشخاص فحوصات تبدأ في سن مبكر بسبب البدء المبكر والنسبة العالية للإصابة بالبوليبيدات والخباثات عند من لديهم طفرات مورثية أو طفرات مورثة (٤٩).

- H.N.P.C.C : تنظير الكولون طريقة فعالة لإنقاص معدل حدوث CRC للنصف تقريباً بسبب إزالة البوليبيدات المؤهبة وذلك عند البدء بسن مبكرة وبتواترات منتظمة. إذ ان تنظير الكولون لدى عائلات الـ HNPCC يجب أن يبدأ قبل ٥ - ١٠ سنوات على الأقل من السن الأصغر الذي تم فيه تشخيص السرطان عند أحد أفراد العائلة أو دون أن يحدث تأخير بعد سن ٢١ سنة ولا يجب أن تزيد الفواصل الزمنية بين التنظير عن ٣ سنوات حتى سن الأربعين ثم بشكل سنوي وعندما يتم كشف أي بوليبيد أو سرطان فإن التقصي يجب أن يصبح أكثر تواتراً (كل ٦ - ١٢ شهراً) .

- **F.A.P** : المسح والتقصي هام جداً في الوقاية من السرطان عند مرضى الـ FAP إذ يمكن تشخيص فرط البوليبيات واستئصال الكولون قبل فترة طويلة من تطور الورم. إذ أنَّ معدل الوفاة عند من يحضر بهذا الداء ٤٤% مقارنة بـ ٢% عند من يكتشف لديهم أثناء التقصي المناسب والذي يقي من الإصابة بسرطان الكولون بشكل تام عند هؤلاء الأشخاص . ولذلك لا بد من معرفة القصة العائلية بشكل جيد ومفصل .

- التقصي يتم بواسطة التنظير المصور وهو أفضل من الاستقصاءات الشعاعية بسبب وجود بوليبيات صغيرة الحجم وبسبب الحاجة إلى تأكيد نسيجي للأدينوما. هذا الفحص السنوي يجب أن يبدأ في سن ١٠ - ١٢ سنة عند أي شخص معروف لديه وجود طفرة في الـ APC جين، و الفواصل بين الفحوصات تزداد مع مرور كلِّ عقد من الحياة بعد سن الثلاثين وتتبع وفق قواعد الأشخاص متوسطي الخطورة في سن الخمسين في حال لم تظهر البوليبيات .

- **A.A.P.C** داء البوليبيات الكولونية الغدية الفتية: بعض العائلات لديها عدد أصغر وأقل من البوليبيات التي تتطور بعد ١٠ سنوات وتتنوع بشكل أساسي في الكولون القريب مقارنة بالـ F.A.P واحتمال تطورها إلى خباثات أقل مما هو عليه في الـ F.A.P ويقدر بحوالي (٨٠%) وسببها طفرات في نهاية الـ ٥٠ أو ٣٠ للإيكسون التاسع من جين APC (١٢).

المسح والتقصي يتضمن : تنظير كولون كامل لأفراد العائلة يبدأ في سن البلوغ المبكر أو قبل ١٠ سنوات من أبكر حالة لدى العائلة وتعاد كل ٣ سنوات .

- **P.J.S** : متلازمة بوتز - جيكرز: التشخيص يعتمد على فحص الأسطح الجلدية المخاطية لبقع ميلانينية وتقييم السبيل الهضمي بحثاً عن بوليبيات لابد من تنظير هضمي علوي وسفلي مع استقصاءات شعاعية للأمعاء الدقيقة.

يبدأ تنظير الكولون عند وجود أعراض أو نبدأ تنظير الكولون المسحي بعمر ٢٥ سنة في حال عدم وجود أعراض وتعاد كل ٣ سنوات بعد وضع التشخيص. يتم استئصال كل بوليب نازف أو كبير (أكثر من ١ سم). اما البوليبيات الصغيرة والتي تبدو مصابة عيانياً ومشكوك في أمرها يجب أن تستأصل أو تخزع بسبب خطورة تشكل الورم (١٢).

- **J.P** : داء البوليبيات الشبابي: يجب إجراء تنظير كولون بدءاً من سن المراهقة المتأخر ويعاد كل ٣ سنوات ثم يصبح سنوي بعد تشكل البوليبيات .استئصال البوليبيات بالتنظير كافي عندما يكون عددها قليل. اما الأقارب البالغين اللاعرضيين فيجب أن يخضعوا أيضاً للمراقبة بسبب زيادة خطورة الإصابة بالخبثاة إلا في حال أثبتت

الاستقصاءات عدم وجود أي طفرة ذات أهمية في المورثة المسؤولة عن J.P
(PTEN) جين (١٢).

- **H.M.P.S : متلازمة البوليبيات الوراثية المختلطة** : وهي متلازمة تكون فيها البوليبيات الكولونية ذات أنماط نسيجية مختلطة وتتضمن بوليبيات فتية ذات بؤر تغير غدية وبوليبيات مفرطة التصنع. وأبكر سن لتشخص هذه البوليبيات هو ١٨ سنة ومتوسط العمر عند ظهور الأعراض هو سن الأربعين ومتوسط العمر عند تشخيص السرطان هو ٤٧ سنة. عادة يوجد أقل من ١٥ بوليبيات من البوليبيات الفتية بعضها يتضمن أكثر من شكل. هذه المتلازمة لا علاقة لها ب APC جين و إنما بالكروموزوم السادس ، لذلك فإن تنظيف الكولون كل سنتين ضروري للمراقبة لأنه من المتوقع بأن ٣٠% من هذه الحالات تتطور إلى خباثات خلال الحياة (١٢).

- **HYPER PLASTIC POLYPOSIS : H.P** :البوليبيات المفرطة التصنع هي تبارزات في مخاطية الكولون غير ورمية نادراً ما تتجاوز ٥ ملم حجماً. المرضى ممن لديهم عدد قليل من هذه البوليبيات الصغيرة لديهم معدل خطورة لحدوث السرطان مشابهة للأشخاص ذوي الخطورة المتوسطة. وحالات قليلة تتحول إلى أدينومات وكارسينومات بينما يزداد معدل الخطورة بوجود خمسة على الأقل من هذه البوليبيات القريبة من السين مع اثنين منها على الأقل أكبر من ١٠ ملم أو أكثر من ٢٠ بوليبيات مهما كان الحجم موزعة في الكولون أو مهما كان العدد قريباً من السين لقريب مشخص له H.P .
تنظيف الكولون يجب أن يجري كل ١-٣ سنوات اعتماداً على عدد البوليبيات (١٢).

- **LYMPHOID HYPERPLASIA L.H** :الجريبات اللمفية الطبيعية تتراوح بالقطر بين ١ ملم و ١٠ ملم وأكبر خصوصاً عند الأشخاص اليافعين. و من الواضح أن النسيج اللمفاوي الهضمي عند الأطفال يتراجع مع التقدم بالعمر في حين أن فرط التصنع اللمفاوي العقدي يشاهد في الأعمار المتقدمة وهو ما يجب تفرقه عن حالات البوليبيات خاصة (FAP) ففي حالات كثيرة الالتباس ما بين البوليبيات اللمفية وبوليبيات الـ FAP قد يؤدي إلى استئصال كولون لا داعي له لذلك فإن الخزعة الجراحية أو الخزعة بواسطة التنظير يجب أن تسبق الاستئصال الجراحي للكولون. و فرط التصنع اللمفاوي العقدي لا يحتاج إلى معالجة بل من المهم تحديد الأمراض التي يرافقها (لمفوما، عوز مناعي، ...) ومعالجتها (١٢).

عوامل الوقاية (حمية - أدوية) :

- لأن أغلب حالات سرطان الكولون تنشأ من حالات ما قبل ورمية (بوليبيات غدية) فإن وسائل الوقاية الثانوية بواسطة المراقبة بتنظير الكولون واستئصال البوليبيات ممكنة ولكنها غير متاحة

لكل المرضى. هنا تبرز أهمية الوقاية الأولية بواسطة أدوية وقاية كيميائية Chemo preventive والتي يجب أن يستفيد منها الأشخاص ذوي الخطورة العالية لتطور الخباثة.

- بينت دراسات أولية أن الأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) ومثبطات السيكلو أوكسيجناز هي الأكثر فعالية بين الأدوية المرشحة كأدوية وقاية من سرطان الكولون:

- **السولينداك (Sulindac) (NSAIDs):** مع خواص مثبطة للبروستغلاندين أظهر في بعض الدراسات بأنه يسبب تراجع الأدينوما في مستقيم مرضى ال F.A.P ممن خضعوا لاستئصال كولون تحت تام مع وصل لفائفي مستقيمي وفي كولون مرضى ال F.A.P ممن لم يخضعوا للعمل الجراحي ولكن التأثيرات الجانبية لل NSAIDs يجعل معدل الخطر /الفائدة غير محبذ للوقاية من السرطان عن الأشخاص العاديين (٢٨-٢٩) .

- **Celecoxib (مثبط Cox-٢):** بقي من حدوث الأدينوما عند مرضى ال F.A.P ويؤدي إلى تراجعها بشكل سريع مع سمية أقل في حين أن مثبطات ال Cox-١ الأخرى وغير النوعية تسبب القرحات والنزف (الأسبرين، السولينداك، ...).

- لا يجب الاعتماد على هذه الأدوية كمعالجة أولية عند مرضى ال F.A.P الذين لم يخضعوا للعمل الجراحي وإنما كمعالجة متممة.

الجراحة الوقائية (في المتلازمات الوراثية):

- **H.N.P.C.C:** استئصال كولون تحت تام أو استئصال كولون ومستقيم تام (وهو المفضل) مع مفاغرة لفائفية - شرجية. فإذا أجرى استئصال كولون تحت تام هنالك معدل خطورة سنوي ١% للإصابة بالسرطان في الجزء المتبقي من المستقيم، مما يتطلب المراقبة المستمرة بالتنظير. أما في حال الاستئصال التام فلا داعي للتنظير لأنه بهذا الإجراء الجراحي قد تم استئصال كامل مخاطية الكولون. كما يجب إجراء الجراحة الوقائية عند الأشخاص الذين لا يرغبون أو لا يستطيعون الخضوع إلى المراقبة الدورية المستمرة (٥٠).

- **F.A.P:** استئصال الكولون في الوقت الملائم مناسب للوقاية من خطر الخباثة عند مرض ال F.A.P ويستطب فوراً عند وجود أدينومات كبيرة. إلا أن أغلب المراكز تفضل الانتظار حتى تمام نمو الأطفال طالما أن البوليبيات صغيرة وعددها قليل، كما يجب إجراء تنظير كولون في حال التأخير لعدة أشهر ويعاد كل ٦-١٢ شهر اعتماداً على حجم وعدد البوليبيات.

- الخيار الجراحي هو استئصال كولون تحت تام مع مفاغرة لفائفية مستقيمة أو استئصال كولون ومستقيم تام مع مفاغرة لفائفية شرجية أو استئصال كولون مع مخاطية المستقيم أما استئصال الكولون والمستقيم مع تقييم اللفائفي فنلجأ إليها في حال وجود خبائة في الجزء البعيد من المستقيم (٥٠) .

- **J.P + P.J.S** : تستطب الجراحة في P.J.S لإزالة البوليبيات العرضية في الأمعاء الدقيقة أو التي تزيد عن (١) سم، أثناء العمل الجراحي يمكن إجراء تنظيف أمعاء دقيقة واستئصال البوليبيات. و يستطب استئصال الكولون في حالات الكارسينوما أو البوليبيات المتقدمة ذات الحجم الكبير والتي لا يمكن استئصالها بالتنظير. لكن إذا أجرينا استئصال كولون تحت تام بدلاً من استئصال كولون ومستقيم تام لا بد للمرضى أن يخضعوا للمراقبة المستمرة لاستئصال أي بوليبيات ناكسة في المستقيم (٥٠).

٦- التشخيص و تحديد المرحلة :Diagnosis and staging of colon cancer

تطور سرطان الكولون عادة مخاتل ،فالمرضى اللاعرضيين يشتبه بأن لديهم سرطان كولون بسبب فقر الدم أو إيجابية اختبار تحري الدم الخفي في البراز خلال فحص سريري روتيني ، اما المرضى العرضيين فمن الممكن أن يشتكوا من: براز مدمى (غائط مدمى)، خلل في وظيفة الأمعاء (إمساك أو إسهال)، عدم ارتياح بطني، آلام بطنية مبهمة. كما يعتبر فقدان الوزن شائع مع تقدم المرض وكذلك الوهن والتعب العام (٣٠).

في بعض الأحيان فقر الدم يمكن أن يكون شديداً لدرجة أنه يسبب أعراض نقص تروية قلبية عند مرضى لديهم أمراض شريانية تاجية خفية، و في أحيان أخرى يتظاهر المرض بنقص بوتاسيوم تالي للاسهالات الناتجة عن أورام زغابية كبيرة (ذات سطح مخاطي كبير) (٣١).
الوهن وفقر الدم أعراض تترافق عادة مع آفات الطرف الأيمن في حين أن خروج دم أحمر قاني أو زيادة الإمساك أو الآلام البطنية الماغصة هي أعراض مرافقة لآفات الطرف الأيسر. بينما الأورام المتقدمة تترافق بأعراض ناتجة عن الامتداد إلى أعضاء أخرى كالمثانة (بيلة هوائية، بيلة غازية) أما عندما يشكو المريض من هواء حر في البطن مع التهاب بريتوان منتشر و فجائي فيجب الشك فوراً بانتقاب الكولون.

الانسداد هو أكثر مشكلة حادة شائعة وتتطلب تداحل جراحي سريع. وعلى الرغم من أن الانسداد يحدث بسبب سد الورم للمعة الكولون فإن حالات معينة يكون الانسداد فيها بسبب انغلاف الأمعاء.
- إذاً أفضل وسيلة لتشخيص الورم هي تنظيف الكولون لأنه يسمح برؤية مباشرة وتحديد دقيق لمكان الورم وفرصة الحصول على عينة من النسيج الورمي من أجل التقييم النسيجي.

هناك أمرين هامّين لا يجب أن يغيبا عن الذهن عند تقييم أي شخص مشتبّه لديه وجود خبائثة في الكولون هما :

(١) إمكانية وجود ورم أولي خفي آخر ضمن الكولون (٥٠%).

(٢) وجود بوليبيات اضافية (٢٠-٤٠%) والتي يجب أن تكشف ليتم التعامل معها بشكل مناسب أثناء الجراحة.

١- التقييم المخبري:

من المهم إجراؤه قبل العمل الجراحي لتحديد وجود اضطرابات مرافقة والتي يمكن أن تؤثر على الأمراض والوفاة بعد العمل الجراحي والتقييم يشمل:

دراسة دموية، (خضاب، عوامل التخثر)، وظائف كبد وكلية، سكر الدم، شوارد، تحليل بول، CEA (٥٢).

٢- وسائل التصوير المستخدمة في تحديد مرحلة المرض:

تقسم إلى مجموعتين :

- التحري عن الورم الأولي وتحديد مرحلة الورم.

- تحديد وجود مرض انتقالي ومدى انتشاره.

▪ من أجل التحري عن الورم الأولي والبوليبات الأكبر من (١)سم، حقنة الباريوم (رخضة الباريوم) مفردة ومزدوجة التباين هي من الوسائل التقليدية، التصوير الطبقي المحوري، الرنين المغناطيسي.

▪ من أجل تحديد وجود تفرّات وانتشارات خارج الكولون، الإيكوغرافي الـ C.T، الـ M.R.I والـ P.E.T (٣٣-٣٤) .

١) الرخضة الباريئية: قبل دخول التنظير كانت الرخضة هي الأساس في تشخيص بوليبيات الكولون الكبيرة وسرطان الكولون.

وهي تعتمد على حقن الباريوم بشكل راجع عبر الشرج وفي الطريقة مزدوجة التباين تعتمد على خليط باريوم مع الهواء وهي أكثر حساسية لتشخيص البوليبيات الصغيرة هذه الطريقة مناسبة كفحص تفصي أولي عند من لا يمكن إجراء تنظير كولون لديهم. إلا أنها غير قادرة على تقييم الغزو في جدران الكولون أو إصابة العقد اللمفاوية أو تحديد النقائل.

٢) الإيكوغرافي :

- الإيكوغرافي عبر جدار البطن ليس له أي دور في تقصي أورام الكولون الأولية. وإنما يستخدم لمسح الكبد لتحديد أي علامات تشير إلى وجود داء انتقالي عند مرضى السرطان كما أن النقايل الكبدية يمكن أن تكتشف صدفة عند استعمال الإيكوغرافي لدى مرضى يشكون من أعراض هضمية مبهمه أو أسباب أخرى (٣٨) .

- هنالك دراسات أجريت وأظهرت بأن تصوير الكبد بالأمواج فوق الصوتية ذو حساسية غير كافية كوسيلة وحيدة للمسح أو كوسيلة لتقييم المرضى قبل العمل الجراحي ممن سيخضعون لاستئصال النقايل الكبدية. إلا أنها الطريقة الفضلى لإجراء الخزعة الكبدية بمساعدتها لأي كتل كبدية بسبب التكلفة المنخفضة، التصوير الحي، نظام توجيه الإبرة الجيد .

٣) الإيكوغرافي أثناء العمل الجراحي (عند فتح البطن أو بالتنظير البطني):

- يعتبر من وسائل التصوير الأكثر حساسية لتحري النقايل الكبدية من سرطان كولون حتى أنها أكثر حساسية لتحري الآفات الانتقالية من التحري والجس الذي يجريه الجراح للكبد أثناء العمل الجراحي خاصة بالنسبة للأورام العميقة (٤٠-٤١) .

- هذه الطريقة يمكن أن تكشف النقايل الكبدية حتى ٣ ملم، كما يمكن أن تساعد في إجراء الخزع الموجهة للآفات الكبدية المشتبهة، وتساعد في تحديد خطة استئصال الكبد (بواسطة Radiofrequency ablation, cryoablation) .

- دوره محدود جداً في تقييم النقايل خارج الكبد، كما يعتبر الإيكوغرافي عبر التنظير أقل حساسية من الإيكوغرافي أثناء فتح البطن.

٤) - الطبقي المحوري (C.T) :

- التصوير الطبقي المحوري مع مادة ظليلة قبل العمل الجراحي هو من الاستقصاءات الهامة فهو يجمع ما بين الحساسية العالية لتحري النقايل الكبدية مع توفره وأمانه ومساعدته في تحري الإصابات البريتوانية ونقايل العقد اللمفية. إلا أن حساسية الـ C.T منخفضة تجاه الآفات الملتصقة بالبريتوان و سطح الأعضاء الحشوية كما في حالة الإنزراعات البريتوانية.

- من الفوائد الأخرى إمكانية الحصول على تصوير C.T وعائي قبل العمل الجراحي في نفس الوقت خاصة عند إجراء الجراحة على الكبد (٣٨) .

- حالياً ومع تطور تكنولوجيا الـ C.T أصبح بالإمكان الحصول على مقاطع تصل ثخانتها حتى ٠,٦٢٥ ملم مما يزيد من حساسية تجاه الآفات والنقايل الأصغر من (١) سم.

٥) - الرنين المغناطيسي M.R.I :

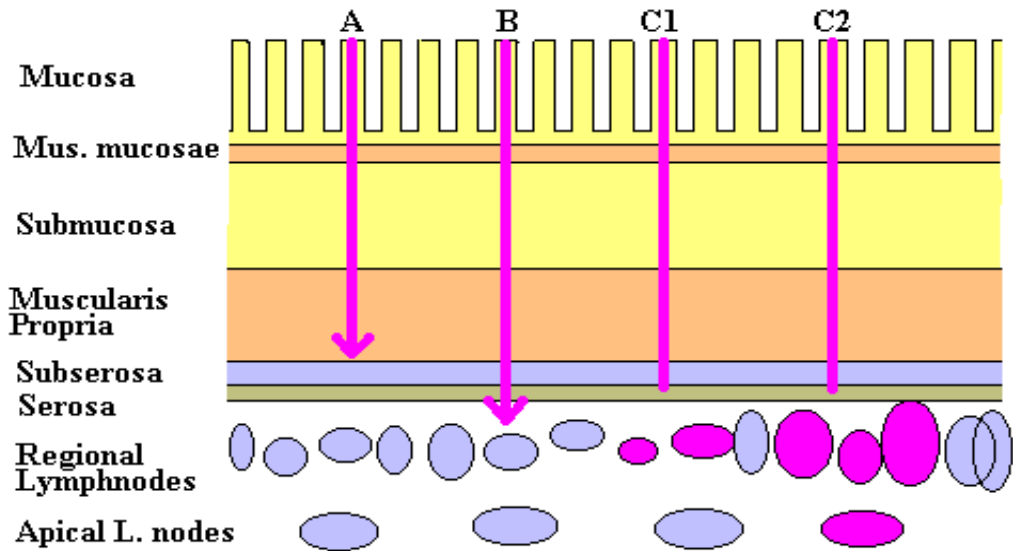
- مقارنة بالـ C.T فهو أكثر حساسية ونوعية لتحري النقائل الكبدية من مصدر كولوني بالمقابل فإن طول الفترة الزمنية اللازمة لإجراء الصورة والتكلفة الأعلى وقلة توفرها، ونسبة التشويش العالية التي تتعرض لها هذه الصور يبقى الـ C.T الخيار الأول ويحصر استطبابات الرنين فيما يلي: عدم قدرة المريض على تحمل المواد الظليلة المستخدمة في الـ C.T (بسبب قصور كلوي أو تحسس) أو لاستيضاح آفات تم تحديدها مسبقاً بواسطة الـ C.T .
- حديثاً M.R.I مع الكادولينيوم والنقاط الصور بوقت متأخر تقنية ساعدت في تحديد الآفات البريتوانية حتى في حال كونها رقيقة جداً. إذ أن أغلب النقائل من سرطان الكولون تبدي إشارة ذات كثافة عالية على الـ T₂. وإشارة ذات كثافة منخفضة على الـ T₁ مقارنة مع الخليفة الكبدية (٣٨) .

٦) FDG- PET :

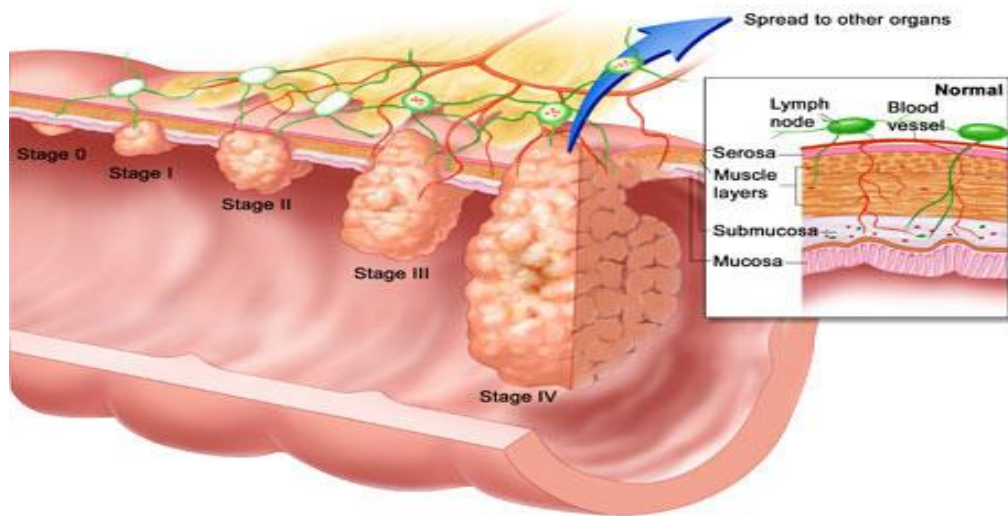
- الفائدة العظمى من الـ PET هو تحري الآفات الانتقالية صغيرة الحجم خارج كبدية.
- مقارنة بالـ C.T فإن الـ PET ذو حساسية منخفضة في تحري النقائل الكبدية وعلى العكس بالنسبة للنقائل خارج الكبدية، لذلك فإن العديد من المراكز تستخدم الـ PET-CT لتقييم المرضى .
- بدخول الـ PET حيز التطبيق وحساسيته العالية أدت إلى تغيير خطة العلاج لدى الكثير من المرضى (٢٩ - ٤٠ %) من الحالات) ، إذ أن المرضى الذين كانوا مرشحين لعمل جراحي استئصالي شافي أظهر لديهم الـ PET وجود نقائل حول البريتوان وبالتالي اللجوء إلى العلاج الكيماوي الجهازى دون تعريض هؤلاء المرضى إلى اختلاطات العمل الجراحي دون فائدة (٣٨) .

٧-مراحل الورم CLINICAL STAGING

- أكثر نظام لتحديد مرحلة سرطان الكولون والمستقيم شيوعاً واستخداماً هو نظام Astler-coller modified Duke's system والذي يعتمد على عمق الغزو الورمي في جدار الكولون، عدد العقد اللمفاوية المصابة في المنطقة، ووجود أو غياب الداء الانتقالي



ثم قامت AJCC بتعديل نظام الـ T.N.M ليعكس العوامل الإنذارية بشكل أكثر دقة، فمثلاً حجم الورم في سرطان الكولون بحد ذاته لا يؤثر على معدل الخطورة لحدوث نكس عند المرضى (كما في أغلب الأورام). كما أن النظام المعدل الحديث يؤكد على تحديد عدد العقد اللمفاوية المصابة.



في سرطان الكولون تحديد المرحلة سريرياً قبل العمل الجراحي ليس بأهمية المرحلة الباثولوجية النهائية بعد الجراحة في تدبير هؤلاء المرضى إذ أن تحديد المرحلة النسيجي يقيم الإنذار بشكل جيد. حالياً (N) أو وضع العقد اللمفاوية يعتمد على التقييم العياني والنسيجي بمساعدة التقنيات الخلوية الحديثة التي تسمح بتحديد وجود عدد قليل من الخلايا الورمية ضمن العقد اللمفاوية والتي لا يمكن كشفها بوسائل الفحص النسيجي التقليدية ونذكر من هذه التقنيات (Immunohistochemistry) IHC / RT-PCR مما ساعد في كشف النقائل العقدية الخفية (micrometastases) إذ أظهرت دراسة أجريت على ٢٠٠ مريض منهم ١٢٢ أظهرت الدراسة النسيجية عندهم عدم إصابة العقد وتبين أن ٤٣ مريض لديهم

نقائل خفية ظهرت بواسطة RT-PCR مع معدل بقيا ٥ سنوات ٨١% مقارنة بـ ٩٠% معدل بقيا ٥ سنوات عند المرضى الذين لديهم عدم إصابة عقدية نسيجية وبواسطة الـ RT-PCR

اما الـ (M١) يعني وجود المرض في أعضاء أخرى من الجسم (كبد، رئة، عظام،...)، كما أنَّ الانزاعات البريتوانية، ايجابية الغسالة البريتوانية، وجود خلايا ورمية في نقي العظم، إصابة عقد لمفية خارج حقل الإصابة (عقد المحور الزلاقي مثلاً) تعتبر (M١).

- (R) تستخدم لتحديد الإنذار لأنها ذات علاقة بنتائج الاستئصال الجراحي للورم البدئي أو استئصال المرض الناكس،

إذ أنَّ R٠ تشير إلى استئصال كامل دون بقايا ورمية

R١ استئصال مع بقايا ورمية مجهرية.

R٢ استئصال مع بقايا ورمية عيانية. (١٢)

Table ٢٩,٨-٦: TNM Classification of Colorectal Cancer			
Stage	T	N	M
٠	Tis	N٠	M٠
I	T١	N٠	M٠
	T٢	N٠	M٠
IIA	T٣	N٠	M٠
IIB	T٤	N٠	M٠
IIIA	T١-T٢	N١	M٠
IIIB	T٣-T٤	N١	M٠
IIIC	Any T	N٢	M٠
IV	Any T	Any N	M١

(Adapted from Greene FL, et al., eds. *AJCC cancer staging manual*, ٦th ed. New York: Springer-Verlag, ٢٠٠٢.)

التشخيص النسيجي :

إنَّ تقرير التشريح المرضي (الفحص النسيجي) النهائي لعينة من سرطان كولون تزودنا بمعلومات هامة جداً عن مكان الورم البدئي (بمساعدة الجراح)، وجود آفات أو أورام أو بوليبيات غدية مرافقة، حجم الورم وقطره، كما يجب أن يحدد التقرير طول حواف الاستئصال الخاصة بالعينة ويتبع الفحص العياني بالفحص المجهرى والذي يحدد نمط الورم، عمق الغزو الورمي في جدار الكولون والأعضاء المجاورة، درجة الورم وتمايظه ووضع العقد اللمفاوية (٤٧).

- هنالك أربعة أشكال عيانية موصوفة لورم الكولون :

- ١- تقرحي.
 - ٢- بوليبي.
 - ٣- حلقي.
 - ٤- مرتشح ومنتشر .
- الآفة التقرحية : عادة مدورة أو بيضوية مع حواف مرتفعة ومقلوبة مع تقرح مركزي عميق. هذا الشكل هو الأكثر عرضة للانتقاب مع غزو الورم عميقاً لجدار الكولون.
- الآفة البوليبيية: تبدو عياناً كالفربيط، أكثر ما تشاهد في الكولون الأيمن.
- الآفة الحلقية الشكل (الكعكية): ذات نمو دائري وتميل للتقرح وأكثر ما تشاهد في القسم البعيد من الكولون .
- الآفة المرتشحة والمنتشرة: يمكن أن ترشح في جدار الكولون لمسافة تصل إلى ٨-٥ سم.
- أما حسب درجة تمايز الورم فنقسم أورام الكولون إلى :
- ١- أورام جيدة التمايز.
 - ٢- أورام متوسطة التمايز
 - ٣- أورام سيئة التمايز
 - ٤- أورام غير متميزة
- مجهرياً : قد يكون الورم غازي لكل طبقات جدار الكولون ويترافق ذلك مع استجابة التهابية.و تكون أغلب سرطانات الكولون منتجة للمخاط، وأشيع الأنماط النسيجية هي الأدينوكارسينوما متوسطة التمايز و التي تكون عادة إيجابية للكيراتين (٢٠) وسلبية للكيراتين (٧) وهذا مفيد في تحديد فيما إذا كانت الآفة الرئوية هي نقيلة من سرطان كولون أو أنها أدينوكارسينوما رئة بديئة حديثة (٤٧).
- هنالك أنماط أخرى نسيجية مثل : المخاطي، فص الخاتم، النمط الشائك.
- النمط المخاطي (Mucinous): يمتاز بوجود تجمعات كبيرة للمخاط خارج الخلايا تشكل أكثر من نصف الورم وتشكل حوالي ١٥% من كارسينومات الكولون وإنذارها أسوأ من الأدينوكارسينوما متوسطة التمايز.
 - نمط فص الخاتم (signet ring): نادرة، مرتشحة ومنتشرة ومتشابهة لمثيلات في المعدة. لها قدرة عالية على الانتشار والانتقال إلى العقد اللمفاوية و سطح البريتوان والمبيض، تدبيرها صعب وإنذارها سيء جداً.

- النمط الشائك (squamous): غالباً ما يكون مترافقاً مع التهاب كولون تقرحي ويتوضع عادة في الأعور ويعرف بالـ adenosquamous .

و أما الأشكال النسيجية الغير الشائعة والنادرة فهي :

Chorio carcinomatous, basolid, rhabdoid morphology, clear cell, carcinoid tumors, endocrine differentiation .

٨- التدبير الجراحي SURGICAL TREATMENT :

- إنَّ معيار الجراحة الشافية هو الاستئصال الجذري للجزء الحاوي على الورم من الكولون مع حواف عريضة وإزالة العقد اللمفاوية التي ينزح إليها اللف من الجزء الحاوي على الورم إذ أنَّ مدى الاستئصال يحدده حجم الورم وموقعه ودرجة التمايز وامتداده في جدار الكولون وغزوه للأعضاء والأنسجة المجاورة. إذ أظهرت الدراسات عدم وجود فائدة هامة في معدل البقاء عند إجراء استئصال عقد لمفية موسع (جائر). كما تستطب عمليات الاستئصال الجزئي عندما يكون هدف الجراحة تلطيفي (٤٦-٥٢).
- ان التحضير قبل العمل الجراحي للتخلص من الفضلات البرازية وتخفيف كمية الجراثيم في الكولون ضروري وهام جداً لتجنب الاختلاطات الانتانية للعمل الجراحي، لذلك يوضع المريض على حمية سائلة قبل ثلاثة أيام من موعد العمل الجراحي المقرر وفي الـ ٢٤ ساعة الأخيرة يجب تناول السوائل الصافية فقط وفي المساء السابق ليوم العمل الجراحي يتم التأكد من تنظيف الكولون . لا بد من إعطاء الصادات الحيوية وريدياً قبل الجراحة مع إمالة جيدة . كما من المهم استخدام أدوية مناسبة للتقليل من خطر الخثار الوريدي العميق D.V.T وبالتالي الوقاية من الصمة الرئوية لذلك يعتبر استعمال الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي مناسباً في الفترة ما حول العمل الجراحي (٥١) .
- إنَّ مكان إجراء الشق الجراحي يعتمد على مكان الورم وما يرغبه الجراح. وأكثر الجراحين يرغبون بالشق على الخط الناصف أو بالقرب منه لسببين:

أولاً : بأنه يسمح بدخول أفضل على الكبد في حال تم اكتشاف نقائل كبدية مرافقة وغير متوقعة .

ثانياً : أنَّ من الشائع إجراء عمل جراحي ثاني على هؤلاء المرضى في حال النكس.

إنَّ الدخول عبر شق على الخط الناصف يسمح للجراح (على عكس الدخول بخط معترض) بحرية الحركة للأعلى والأسفل ضمن البطن خصوصاً في حال اجراء أية جراحة مستقبلية، فعند دخول البطن يجري الجراح جولة استكشافية ضمنه لتقييم امتداد الورم وليبحث عن آفات

انتقالية. حيث أنَّ الكبد يستحق اهتماماً خاصاً لأنه أشيع أماكن النكس الأولي ولأن ١٠-١٥% من المرضى لديهم إصابة كبدية مرافقة وقت الجراحة. ويتم تقييم الكبد بالفحص العياني وبالجس وأحياناً باستخدام الأمواج فوق الصوتية في حال وجود ما يشير إلى إصابة كبدية بتقييم الـ C.T السابق للعمل الجراحي ، مع الانتباه إلى العقد اللمفية في سرة الكبد فإذا وجد أي عقدة كبيرة أو مشبوهة فلا بد من استئصالها وفحصها.

عمليات استئصال أورام الكولون لها أربعة أشكال كلاسيكية :

- ١- استئصال نصف كولون أيمن: للأورام المتوضعة في الأعور والكولون الأيمن أما مساريقا الكولون والأوعية المرافقة فتقطع عند قاعدة المساريقا على طول الشريان المساريقي العلوي. أما الشريان اللفائفي الكولوني والشريان الكولوني الأيمن وهما فرعان من الشريان المساريقي العلوي فيتم ربطهما مع فروع من الشريان الكولوني المتوسط وتتم المحافظة على الشريان الكولوني المتوسط ما لم يكن الورم متوضع في الانحناء الكبدي من الكولون فعندها يمتد الاستئصال ليشمل هذا الشريان عند إجراء هذا الاستئصال يتم قطع حوالي ١٠سم من اللفائفي بعيداً عن الدسام اللفائفي الأعوري ، وللمحافظة على استمرارية الأمعاء تتم مفاغرة اللفائفي مع الكولون المعترض (٥١).
- وعلى الرغم من أنَّ الثرب الكبير قد يستأصل بشكل كامل أو جزئي لتسهيل عملية استئصال الكولون الأيمن أو المعترض فإن هذا الإجراء ليس بذئ تأثير على معدل البقاء.
- ٢- بالنسبة لأورام الكولون المعترض فهي تتطلب تحريك كلاً من الانثناء الكبدي والطحالي ويتم استئصال الشريان الكولوني المتوسط عند منشئه من الشريان المساريقي العلوي. عند توضع الورم في منطقة الثنية الطحالية يجب على الجراح أن يهتم بتأمين تروية دموية جانبية كافية .
- ٣- استئصال نصف كولون أيسر للأورام المتوضعة في الكولون الأيسر حيث يتم ربط الشريان المساريقي السفلي بالقرب من منشئه من الأبهر كما نضطر في أغلب الأحيان إلى تحريك الثنية الطحالية.
- ٤- بالنسبة إلى أورام السين فهي تحتاج إلى ما يسمى استئصال الكولون السيني الأمامي أو استئصال سين أمامي منخفض. وكلما كانت أورام السين أبعد كلما احتاجت إلى استئصال الجزء العلوي من المستقيم بحواف كافية.

- في جراحة الكولون التروية الدموية الشريانية هي التي تحدد مدى الاستئصال. والقاعدة هي تأمين حوالي ٥ - ٦ سم على الأقل من حواف الكولون عند الاستئصال. إذ أنه من النادر أن نجد سرطان كولون يمتد لأكثر من ١,٢ سم من الحواف العيانية للورم.
- يستطب استئصال الكولون تحت التام عند المرضى ممن لديهم أورام بدئية مترافقة في القسم الأيمن والأيسر من الكولون أو عند المرضى الذين يصابون بسرطان الكولون في سن مبكرة. ومن الاستطباعات الأخرى للاستئصال تحت التام نذكر : الورم الساذ للعدة، داء الترتوج المتعددة، ورم كولون أيمن مع امتداد للكولون السيني أو بشكل معاكس بسبب ورم كولون سيني نامي بشكل كبير وغازي الكولون الأيمن .
- إن إعادة استمرارية الأمعاء لخطوة هامة أثناء الجراحة إذ لا بد من اللجوء إلى تقنيات معينة لإجراء المفارقة والإقلال من مخاطر حدوث الخراجات وإنتان الدم وعدم الكفاءة بعد العمل الجراحي. إن المفارقة تتم إما بواسطة الخياطة اليدوية أو باستخدام تقنية الـ Stapling دون أن يكون هنالك أي فرق في النتائج (٥٣).
- سابقاً تم اقتراح تقنية عدم اللمس من قبل بعض الجراحين عند استئصال الورم لوجود قناعة بأن تداول النسيج الحامل للورم باليدين قبل إجراء ربط للأوردة والأوعية اللمفية سوف يزيد من خطر حدوث النقائل إلا أن هذه التقنية فشلت في تحقيق أي فائدة على مستوى معدل البقاء والنجاة.

• التدبير الجراحي للعقد اللمفية في سرطان الكولون :

- النقائل الورمية إلى العقد اللمفاوية هي أهم عامل انذاري في سرطان الكولون. وكما ذكر سابقاً فإن استئصال الكولون يتضمن استئصال المساريقا المرافقة للجزء المقطوع من الكولون اعتباراً من منشأ الأوعية التي تغذي هذا القسم من الأمعاء، وهذا ما يضمن استئصال المستوى الأول من العقد اللمفاوية (العقد فوق الكولون + العقد حول الكولون) مع المستوى الثاني أو المتوسط من العقد اللمفاوية عند منشأ الشرايين المغذية من الـ SMA والـ IMA. إذ أن الانتشار اللمفي للورم يتبع عادة طريقاً منظماً تراتيباً بإصابة عقد المستوى الأول في البدء ثم المستوى الثاني وهكذا.
- من المعروف أنه يمكن أن توجد نقائل ورمية في مجموعات عقدية بعيدة (حول الأبرهر، الزلاقية، سرة الكبد) حتى عندما تكون العقد اللمفية في منطقة الورم طبيعية. لذلك من المهم تحديد إصابة هذه المجموعات لما له دور في تحديد المرحلة بشكل دقيق واتخاذ القرار العلاجي (باستخدام ٩٩mTc) وبغض النظر عن عدد العقد اللمفاوية المصابة فإن معدل البقاء والنجاة يتحسن مع زيادة عدد العقد المستأصلة. لذلك وللتغلب على مشكلة تحديد وجود نقائل في العقد اللمفية البعيدة تم تطوير تقنية تحديد العقدة الحارسة (SLN) والمستخدم في سرطان الثدي والميلانوما لاستخدامها في سرطان الكولون وعلى الرغم من صعوبة تحديد العقدة الحارسة

المصطبغة أثناء الجراحة فإن المشرح المرضي كان قادراً على إيجاد هذه العقدة في ٩٠ % من الحالات. إلا أن هذه التقنية (S.L.N mapping) لم تصل إلى المستوى المطلوب الذي يعتمد عليه في سرطان الكولون ولا تزال بحاجة إلى المزيد من العمل (١٢-٤٦-٥٢).

التدبير الجراحي لسرطان الكولون الساد:

- يمكن أن يتظاهر الورم على شكل انسداد في الكولون لدى ١٦% من المرضى وهو أكثر شيوعاً في أورام الطرف الأيسر وخصوصاً في الثنية الطحالية (٤٩% من الحالات) ، ويتظاهر الانسداد الورمي بأعراض مثل زيادة شدة وتواتر الآلام البطنية الماغصة أو تناقص تواتر إفراغ الأمعاء مما يؤدي إلى الإمساك وكبر حجم البطن، بشكل تدريجي، كما يمكن أن تبدأ هذه الأعراض بشكل حاد. ويتم التشخيص بواسطة صور شعاعية للبطن (X-rays)، طبقي محوري. أما إجراء تنظيف الكولون فيجب أن يتم بحذر شديد لتجنب التمدد الزائد للكولون (١٢).

هنالك عدة خيارات لتدبير الانسداد اعتماداً على موقعها وتتضمن :

(١)- الاستئصال + كولوستومي مؤقت للجزء القريب من الكولون + إجراء هارتمان (إغلاق الجزء البعيد) ، مع الحاجة إلى عمل جراحي ثاني لرد الكولون وإعادة استمرارية الأمعاء، هذه الطريقة آمنة مع ١٠% معدل إمراضية (٥٣).

(٢)- غسل الكولون أثناء العمل الجراحي + صادات جهازية + مفاغرة أولية بإدخال قنطرة فولي عبر جذمور الزائدة وإجراء غسيل للكولون بشكل ميكانيكي مستمر حتى ينظف ومعدل الإمراضية لهذه الطريقة حوالي ١٠%.

(٣)- استئصال كولون تحت تام مع مفاغرة أولية : هي الأكثر قبولاً يمكن أن تجري بسرعة وليست بحاجة إلى تقييم كولون مؤقت إضافة إلى إزالة أي آفات أخرى مرافقة و التي تتواجد بنسبة ٣٢% من المرضى)، لذلك فإن أي مريض لديه انسداد كامل في الكولون مع توسع في الكولون القريب أفضل ما نقدمه له هو استئصال الكولون تحت التام (٥١).

أخيراً فإن أقل من ٥٠% من الأورام السائدة تستأصل من أجل الشفاء.

• التدبير الجراحي في حال غزو الأعضاء المجاورة:

- عندما يصل ورم الكولون إلى الوجه البريتواني من جدار البطن فإن منطقة الاتصال يجب أن لا تجزأ حتى لو كان الاشتباه بها على أنها التصاق. ففي أكثر من ٥٠% من المرضى ما يبدو على أنه التصاق إنما هو غزو ورمي مباشر للبريتوان لذلك فإن تجزئ هذه المناطق وقطعها قد يؤدي إلى تناثر وسقوط خلايا ورمية ضمن جوف البريتوان مما يزيد من النكس داخل البطن وينقص معدل النجاة (٤٦).

- عادة الأعضاء المجاورة تستأصل بشكل جزئي أو كامل متصل مع سرطان الكولون. وعندما يكون الورم غازي لجدار البطن فإن جزءاً من البريتوان والعضلات التي تحته تستأصل مع تأمين حواف حول منطقة الاتصال حوالي ٢-٣ سم. في حين أن شكل ومكان الكولون السيني مسؤول عن إصابة المثانة في أورام السين مما قد يضطر لإجراء استئصال مثاني جزئي (محافظ على المثانة).

• التدبير الجراحي لسرطان كولون منتقّب :

- الانتقاب المرافق لتشكل نواسير مع أعضاء مجاورة أو ضمن الحيز خلف البريتوان مع تطور خراجات يتواجد لدى ٦-٨% من مرض سرطان الكولون. عندما يحدث الانتقاب بشكل حاد مع وجود هواء حر ضمن جوف البطن وحدث التهاب بريتوان معمم فإن التداخل الجراحي يجب أن يكون إسعافي. علماً بأن الإنذار على المدى الطويل سيء. إذ تصل نسبة حدوث انزراعات بريتوانية مع تطور تسرطن في البريتوان عند مرضى الانتقاب الورمي إلى ٢٠% (١٢-٤٦).

• التدبير الجراحي لبوليب الكولون الخبيث:

- إنّ الجراح هو من يقرر إذا كان المريض بحاجة إلى إجراء جراحة إضافية بعد استئصال البوليب بالتنظير. إذ إنّ استئصال الجزء من الكولون الذي تمت إزالة البوليب منه هو للتقليل من خطورة وجود بقايا ورمية مكان استئصال البوليب وإزالة العقد اللمفاوية التي قد يكون انتشر إليها الورم. و ما يحدد قرار استئصال الكولون عدة عوامل منها : الورم جيد أم سيء التمايز، هنالك دلائل غزو لمفي أو وعائي، وجود دليل قوي على أنّ البوليب لم يستأصل بشكل كامل.
- إنّ البوليبيات ذات السويقة سهلة الاستئصال تنظيرياً والسويقة تؤمن حواف كافية أما البوليبيات اللاطئة فهي ذات خطورة أعلى لإصابة العقد اللمفية ١٠-٢٥% (مقارنة بـ ٣% للبوليبيات ذات السويقة) لذلك لا بد من استئصال القسم من الكولون الحاوي على هذه البوليبيات اللاطئة بحواف ٦-١٠ سم من كلّ جانب مع المساريق لإجراء تقييم لعقد المستوى الأول (٤٦-٥٢).

• التدبير الجراحي للمرض الانتقالي المرافق:

- ١٠-١٥% من المرضى المشخصين حديثاً يكون لديهم مرض انتقالي مرافق (الكبد، الكلية، البنكرياس، أعضاء حوضية كالمثانة). عند مثل هؤلاء المرضى لا بد من استئصال الورم البدني والنقائل التي تبدو قابلة للاستئصال في حين أنّ المرضى ذوي النقائل غير القابلة للاستئصال فإن الجراحة تلطيفية هدفها السيطرة على الأعراض التي يشكو منها المريض كالنزف، الأعراض الانسدادية، الانتقاب وبالتالي تحسين جودة الحياة (٥٢).

• التدبير الجراحي للمبايض :

- المبايض هي من المواقع المعروفة بإصابتها بنقائل مترافقة مع الورم البدئي وآفات لاحقة (synchronous and metachronous involvement) لذلك كان ينصح بإجراء استئصال مبيضين وقائي أثناء استئصال الكولون. لكن أقل من ٥% من المرضى يكون لديهم إصابة مبيض مرافقة للورم البدئي وحوالي أقل من ٥% أيضاً سيتطور لديهم إصابة مبيض معزولة فيما بعد. لذلك لا فائدة من استئصال المبيضين الوقائي حتى عند النساء بعد سن اليأس ولا اختلاف في معدل البقاء لخمس سنوات (١٢).

• استئصال سرطان الكولون عبر تنظير البطن:

- فوائده : ألم أخف و بالتالي استخدام أقل للمسكنات القوية والوريدية ، تأثير أقل على الوظيفة الرئوية، سرعة عودة الأمعاء إلى وظيفتها (٢ يوم مقابل ٤-٥ أيام بالجراحة التقليدية) مع قصر فترة الإقامة في المشفى، تعب ووهن أقل ، اختلاطات انتانية أقل ومشاكل الجروح أقل ، و شفاء باكر .
إلا أنه من الممكن حدوث نكس مكان إدخال المنظار، بنسبة (٠ - ٢٠%) وهي تعتمد بشكل أساسي على خبرة الجراح (٥٤-٥٥).

• تدبير الأورام غير الشائعة في الكولون :

- ٩٨% من أورام الكولون هي أدينوكارسينوما ،في حين أن ٢% المتبقية هي لمفوما، ليوميوساركوما، G.I.S.T، الكارسينويد. ونادراً سرطان صغير الخلايا غير رئوي.
- G.I.S.T تنشأ من خلايا متوضعة ضمن الطبقة العضلية، قد تصل لأحجام كبيرة وتنتشر لأعضاء أخرى، قمة حدوثها في العقد الخامس من العمر مع أغلبية بسيطة للذكور . والألم هو أشيع الأعراض وتعالج بالاستئصال الجراحي والنكس شائع في الكبد وجوف البريتوان.
- الكارسينويد في الكولون يشكل ٦% من كل كارسينويدات الجهاز الهضمي وأكثر من النصف تنشأ في الأعور وتترافق بإصابة عقدية في ٦٠% من الحالات وإصابة كبدية في ٤٠% من المرضى وهي عادة مخاتلة وتكشف بمراحل متقدمة.
- للمفومات يمكن أن تنشأ في السبيل الهضمي والكولون هو المكان البدئي في ١٥% من لمفومات الأنبوب الهضمي إلا أنها نادرة وتشكل ١% من خباثات الكولون ولتشخيص لمفوما الكولون يجب أن لا يكون هنالك أي إصابات عقدية محيطية، لا إصابة صدرية، لا إصابة في نقي العظم أو الدم المحيطي. لا إصابة في الكبد أو الطحال. ويمكن أن نشخص H.D، N.H.L إلا أن الغالبية هي من نمط البائي الخلايا ذات درجة تمايز خلوي متوسط أو عالي الدرجة. والعلاج الأولي هو العلاج الكيميائي وعادة ما يحتفظ بالجراحة للحالات غير المستجيبة (٤٦).

• التدبير الجراحي لأورام الزائدة الدودية:

- حوالي ١% من كلّ الزوائد المستأصلة تحتوي على تنشؤ ورمي.
- الأكثر شيوعاً : الكارسينويد.
- الأقل شيوعاً: أدينوكارسينوما كيسية مخاطية، أدينوكارسينوما، لمفوساركوما،
- في أغلب الحالات يتظاهر الورم بشكل التهاب زائدة دودية حاد، وفي حوالي ٤٠% من الحالات يكتشف التنشؤ بعد إجراء استئصال للزائدة الدودية. إذ أن اكتشاف كتلة في الزائدة صدمة أثناء إجراء جراحة على البطن يوجب استئصالها و فحصها على الفور. إذ أن أغلب هذه الكتل تكون كيسات مخاطية سليمة أو كارسينويدات صغيرة.
- عندما تكون أورام الكارسينويد صغيرة (أقل من ١ سم) فإن العلاج الكافي هو استئصال الزائدة الدودية أما إذا كانت كبيرة (أكبر من ٢سم) فلا بد من إجراء استئصال نصف كولون أيمن . علاج أدينوكارسينوما الزائدة الدودية هو استئصال نصف كولون أيمن أيضاً. اما تدبير الأدينوكارسينوما الكيسية المخاطية صعب بإجراء استئصال نصف كولون أيمن مع استئصال الانزراعات البريتوانية مع معالجة كيميائية داخل البريتوان قبل وبعد الجراحة.

• تدبير سرطان الكولون لدى الحوامل:

- احتمال تشخيص سرطان الكولون أثناء الحمل يقدر بأقل من ٠,١% .و من المثير للاهتمام أنه عند الحوامل تكون نسبة الإصابة بسرطان المستقيم (٨٣%) مقارنة بسرطان الكولون (١٧%) وهذا معاكس للوضع عند غير الحوامل ممن هن دون سن الأربعين حيث يكون التوزع لديهم (٦٨%) في الكولون و (٣٢%) في المستقيم ،لذلك فإن أي امرأة حامل تشكو من نزف هضمي سفلي أو لديها دم خفي في البراز يجب أن تخضع لفحص وتقييم دقيق لنفي السرطان.

- نتائج التدبير الجراحي ودور المعالجة المتممة

• المراقبة المثالية بعد الاستئصال الشافي :

- ٨٠-٩٠% من حالات النكس بعد الجراحة تكتشف خلال ٢-٣ سنوات.في حين أن أقل من ٥% من الحالات يحدث النكس بعد خمس سنوات.ويكون النكس عادة معزول وقابلاً للاستئصال بحيث يحقق الشفاء لدى ٣٥% من المرضى، و تكون نسبة النكس الاولى عالية في الكبد أو الرئة.
- استراتيجية المراقبة حسب الـ (NCCN) وتوصياتها في المتابعة تعتمد على :
- زيارة الطبيب كل ٣ أشهر أول سنتين ثم كل ٦ أشهر حتى الخمس سنوات.
- CEA كل ٣ اشهر أول سنتين ثم كل ٦ أشهر حتى الخمس سنوات.

- تنظير الكولون بعد سنة من العمل الجراحي ثم كل ٣-٥ سنوات. اما إذا لم يتم إجراء تنظير كولون كامل وقت التشخيص فإن التنظير الأول بعد العمل الجراحي لتحري أورام مرافقة يجب أن يجري بعد ٦ أشهر من الجراحة لحين حدوث شفاء تام بالمفاغرات.
- المرضى ذوي الخطورة العالية (Duke's B٢+c) بحاجة إلى مراقبة دورية مستمرة بالـ C.T أما المرضى ممن لديهم متلازمات ورمية موروثية فإن التوصيات بعد العمل الجراحي لا تختلف عن ما ذكر سابقاً (١٢-٤٦).

• (CEA) Carcinoembryonic Antigen :

- CEA هو أشيع الواسمات الورمية المستعملة في أورام السبيل الهضمي. لكن لم يثبت بأنه ذو فائدة في المسح لتقصي الأورام الباكرا (٣٢).
- ففي البداية تكون أورام الكولون والمستقيم سلبية الـ CEA على الرغم من أن ٩٠% من الأورام تفرز الـ CEA وتفسير ذلك هو أن الـ CEA المفرز من قبل سرطان الكولون يدخل الدوران الوريدي البابي ويحتجز أثناء عبوره الأول في الكبد لذلك فإن الـ CEA ذو فعالية في حالات النكس الجهازى حتى عند المرضى الذين كان لديهم مستويات طبيعية من هذا الواسم ($< ٥ \mu\text{g/mL}$) عند التشخيص لأن العود الوريدي من أماكن النكس هو في الدوران الجهازى. كما يمكن أن يرتفع الـ CEA بشكل طفيف لدى المدخنين (١٩%) وممن ليس لديهم ورم من الأشخاص الطبيعيين (٣%) ولكن هذه الارتفاعات تكون أقل من ١٠ نانوغرام /مل وتبقى ثابتة على عكس مستوى الـ CEA المرتفع بسبب النكس الورمي والذي يستمر بالارتفاع خلال أشهر.
- عندما يكون مستوى الـ CEA مرتفعاً قبل العمل الجراحي في الإصابة البدئية فإنه يشير إلى إنذار سيء دون الفائدة في تحديد الحاجة لمعالجة متممة و استمرار ارتفاع الـ CEA بعد شهر من الجراحة يقترح وجود نقائل خفية وينبئ بحدوث نكس باكر.
- حساسية هذا الاختبار كوسيلة مسح وتقصي تتراوح بين ٤٣% و ٨٩% مع نوعية حوالي ٧٠-٩٠% .

أما المرضى ذوي مستوى الـ CEA طبيعى قبل العمل الجراحي ومن يعود لديهم مستوى الـ CEA إلى الطبيعى خلال ٤-٦ أسابيع من استئصال الورم فإن زيادة عيار الواسم الورمي هذا هو الإنذار الأول للداء الانتقالي وبالتالي فإن أفضل طريقة لتحري النكس الباكر عبر هذا الواسم هي بمعايرته كل ٣-٦ أشهر .

- قياس الـ CEA خلال معالجة الداء الانتقالي مفيدة إذ أن العودة إلى المستوى الطبيعى بعد استئصال النقائل مؤشر جيد كذلك أثناء المعالجة الكيماوية تناقص مستوى الـ CEA مؤشر جيد مع الاستجابة الشعاعية. لذلك لا بد من معايرته كل ٢-٣ أشهر أثناء المعالجة الكيماوية

للداء الانتقالي. فإذا ارتفع الـ CEA في مناسبتين منفصلتين فوق الطبيعي أثناء المعالجة فهذا يشير إلى تطور المرض دون أن ننسى بأن بعض المرضى يمكن أن يحدث لديهم ارتفاع طفيف في الـ CEA مترافق مع الارتشاح الشحمي للكبد، كما أن ذات الرئة، التهاب الكبد، التهاب معدة وأمعاء حاد، يمكن أن تؤدي إلى ارتفاع طفيف وعكوس في الـ CEA يصل حتى ٢٠ نانو غرام /مل (٣٢).

• **تقييم المرضى العرضيين:**

- قد يشكو المريض من أعراض عامة أو موضعية عند حدوث النكس كالآلم الموضع في الربع العلوي الأيمن من البطن أو ألم الكتف الأيمن (نكس كبدي). آلام بطنية ماعصة منتشرة مع تمدد في البطن (تسرطن البريتوان)، آلام حوضية أو آلام أسفل الظهر (نكس حوضي)، وذمة قدم وساق وحيدة الجانب (D.V.T)، أو ألم صدري (صمة رئوية)، أو سعال وضيق نفس (نقائل رئوية) أو صداع وأعراض عصبية بؤرية (نقائل دماغية) أو آلام عضلية هيكلية (نقائل عظمية)، عقد تحت جلدية مكان ندبات سابقة قد تشير أيضاً إلى نقائل ونكس. لذلك فإن أي مريض يشكو من أعراض تشير إلى حدوث نكس يجب أن يقيم مخبرياً وسرياً وشعاعياً مع الانتباه إلى أن البريتوان صعب التقييم إذ قد يكون لدى المريض إصابة بريئوية شديدة وعرضية مع سلبية في الـ C.T لذلك يجب اللجوء إلى الـ MRI أو الـ PET .

• **تقييم المرضى الذين لديهم موجودات باختبارات التقصي:**

- المرضى الذين لديهم ارتفاع بالـ CEA وقت الاستئصال الأولي يجب أن يخضعوا لقياسات CEA متسلسلة لتحري النكس الباكر في حال حدوثه ، وعيار الـ CEA يجب أن يكون بضعف المستوى ليس فقط فوق الحد الطبيعي .

- S.P.E.C.T له دور في تحديد مواقع النكس القابلة للاستئصال بمساعدة الأجسام المضادة الموسومة شعاعياً.

- عند المرضى ممن لديهم ارتفاع في الـ CEA دون وجود أي مرض محدد بواسطة الـ C.T أو PET أو MRI يمكن اللجوء إلى فتح بطني جراحي للاستكشاف ولكنها تخفق في ٢٥% من المرضى.

• **المرض الناكس القابل للاستئصال :**

- عندما يتم تحديد آفة مشتبهة بالطبقي المحوري عند مريض غير عرضي يجب تقييم قابليتها للاستئصال الشافي وبالتالي فإن أي آفة وحيدة ومعزولة في الكبد أو الرئة تتطلب إجراء

Spiral C.T لباقي البطن أو الصدر أو الحوض أو إجراء FDG-PET لتحري وجود آفات أخرى تستبعد خيار الاستئصال (عند غياب أعراض وعلامات النقائل إلى العظام والدماغ فإن إصابتها نادرة ولا تحتاج إلى تقييم).

- سابقاً كان الاستكشاف الجراحي هو الطريقة لتحديد قابلية استئصال المرض أما حالياً فإن الـ FDG-PET كفيلاً بهذه المهمة. وبالتالي فإن المرضى ذوي النقائل الوحيدة والمعزولة في الكبد أو الرئة وبغياب أي أمراض مرافقة مهددة للحياة هم مرشحون للاستئصال والجراحة (١٢).

استطبابات المعالجة المتممة:

١- عوامل الخطورة الجزيئية:

- الطفرات في مورثة P٥٣ والتي تؤدي إلى التعبير الزائد لبروتين غير وظيفي تترافق مع حساسية أقل للعديد من العناصر الكيميائية (Irinotecan, oxaliplatin) مخبرياً إلا أنه لم يتم تأكيد ذلك بالتجارب السريرية في حين أظهرت دراسات أخرى أن المرضى الذين لديهم تعبير زائد لـ Thymidylate synthase في الورم لديهم معدل استجابة أقل للمعالجة بالفلور ٥-Fu .

٢- تاريخ تطور المعالجة المتممة وعناصر هذه المعالجة:

- ٥٠ - ٦٠% من المرضى المجرى لهم عمل جراحي استئصالي ناجح لديهم داء انتقالي مجهري متبقي ما سيؤدي إلى تطور أورام جديدة مكان الورم الأصلي أو في أعضاء بعيدة خلال خمس سنوات من الجراحة. لذلك فإن المعالجة الجهازية المعروفة بالمتممة (adjuvant) والتي تقلل من خطر النكس يوصى بها للمرضى الذين لديهم إصابة عقد لمفية (Duke's C أو stage ٣) كذلك مرضى (Duke's B٢) (٥٧).

- بدأت التجارب على المعالجة الكيميائية الجهازية بعد الجراحة على سرطان الكولون منذ حوالي أكثر من ٤٠ سنة كما تم إجراء تجارب أكبر بتطبيق برامج دوائية أكثر هجومية اعتباراً من عام ١٩٧٠. كان البدء بالليفاميزول (Levamisole) وهو دواء قاتل للديدان مع خواص محرصة للمناعة غير فعال كدواء وحيد ولكن ذو فائدة عند تطبيقه مع الفلور (٥-Fu) وهو من العناصر الأولية المستخدمة أيضاً (٥٩)، والذي تم تطبيقه فيما بعد مع حمض الفوليك (Leucovorin) ثم أكدت التجارب على استعمال الفلور مع اللوكوفرين بجداول وطرق مختلفة في حين أن الدراسات جارية لبيان دور كل من الـ Oxaliplatin ، Irinotecan ،

bevacizumab ، cetuximab ، celecoxib ، capecitabine في المعالجة المتممة (٥٨) .

٩- المعالجة الكيميائية المتممة Adjuvant treatment:

* المعالجة المتممة في حال الغزو الورمي لكامل ثخانة جدار الكولون مع سلبية العقد اللمفية:

* Adjuvant treatment of patient's with full thickness bowel wall invasion and Negative L.N

(Stage II, T³ No Mo, Dukes B₂) :

- دور المعالجة المتممة لدى المرضى سلبية العقد اللمفاوية مع غزو لكامل طبقات جدار الكولون لا يزال موضع جدل لأن العديد من التجارب قد وضعت هؤلاء المرضى على معالجة متممة ولكن بأعداد غير كافية للوصول إلى القيمة الحقيقية لهذه المعالجة. في هذه الحالة الجراحة وحدها تحقق ٥-Years D.F.S حوالي ٧٥ - ٨٠% من مرضى ال B₂. والمعالجة المتممة تضيف حوالي ٤% فقط ليصبح ٨٤% لذلك فإن العديد من الأطباء يحتفظ بالمعالجة المتممة للمرضى الذين لديهم بعض المؤشرات الانذارية كالغزو الوعائي أو اللمفي.

- تم تقييم بروتوكول ٥ Fu + Levamisole لمرضى سرطان الكولون stage II وأدى إلى تناقص معدل النكس بحوالي ٣١% ولكن لم يكن هنالك اختلاف بال overall survival إذ بقيت ٧٢% لخمس سنوات. كما أن دراسة ايطالية قارنت الجراحة وحدها بالجراحة متبوعة بال ٥-Fu+ Leucovorin لست جرعات وأظهرت ٢١% تناقص بمعدل الوفاة و ٨% اختلاف بال D.F.S لخمس سنوات (٧٦% Vs ٦٨%). ثم تتالت الدراسات لتثبت تحسن معدل البقيا والنجاة عند مرضى المرحلة الثانية من ٨٢% إلى ٨٨% (P=٠,٠٨) .

لذلك يوصى حالياً بالمعالجة المتممة لمرضى المرحلة الثانية من سرطان الكولون (٦٢).

* المعالجة المتممة في حال اصابة العقد اللمفية :

* Adjuvant treatment of patients with L.N involvement
(stage III, Dukes C)

- المعالجة الكيميائية بست أشهر من الفلور مع اللوكوفرين بعد الجراحة هي ما نوصي به لمرضى كارسينوما الكولون مع إصابة عقدية وذلك للتقليل من معدل النكس ولزيادة معدل البقيا. ١٠ - ٢٠% من المرضى يمكن أن يشفوا بهذه المعالجة المتممة بعد العمل الجراحي في

حين يحقق الباقيون زيادة في الـ D.F.S. في حين أن العناصر الكيماوية الفموية، العناصر المعدلة للمناعة، وعناصر جديدة (Cox-2 inhibitors ، irinotecan ، Oxaliplatin) هي قيد الدراسة كعلاج متمم (٦٣).

- بينت الدراسات التي أجريت بأن هنالك تراجع بـ ٤٠% بمعدل النكس و ٣٣% بمعدل الوفاة وبالتالي ٤٧% D.F.S. لخمس سنوات عند من تلقوا العلاج المتمم مقارنة بـ ٣٥% عند المرضى الذين خضعوا للجراحة فقط. ومن البروتوكولات التي تم تقييمها بشكل جيد في هذه الدراسات هي الـ ٥-Fu+ Leucovorin على الشكل التالي :

٥-Fu (٣٧٠ - ٤٠٠ ملغ/م^٢ يومياً لخمس أيام متتالية في الأسبوع الأول من الأسابيع الأربعة للجرعة) مع Leucovorin (٢٠٠ ملغ/م^٢ يومياً لخمس أيام).

- ثم أجريت دراسات لتقييم مدة العلاج ودور اللوكوفرين وبينت أن المرضى الذين خضعوا للعلاج لمدة ٦ أشهر كان لديهم ١٦% تحسن في الـ D.F.S. مقارنة بالذين خضعوا للجراحة فقط (٧٤% Vs ٥٨% D.F.S. لخمس سنوات). كما أن العلاج لمدة ستة أشهر قد أعطى نتائج مماثلة للعلاج لمدة ١٢ شهر باستخدام ٥-Fu+ leucovein . ودراسات أخرى أثبتت انه لا فائدة تضاف من الجرعة العالية لحمض الفوليك (١٧٥ ملغ) مقارنة بالـ (٢٥ ملغ) . كما تم تقييم العلاج المتمم بتسريب الـ ٥-Fu (٤٨ ساعة) فتبين أن له فعالية مشابهة للحقن الوريدي (دفع) لخمس أيام كل شهر ولكن بتأثيرات جانبية أقل وسمية أقل (٦٢). هذه العناصر والأدوية الكيماوية المستعملة في العلاج المتمم لسرطان الكولون جيدة التحمل والوفاء الناتجة عن المعالجة نادرة في بروتوكولات ٥-Fu/LV والتأثيرات الجانبية على الشكل التالي :

$G \frac{3}{4}$ التهاب مخاطية الفم عند ثلث المرضى و للتخفيض من حدوث التهاب المخاطيات المرافق للعلاج بالفلور يمكن وضع قطع ثلجية داخل الفم لمدة ٣٠ دقيقة عندما يتم دفع الفلور بالوريد ، إسهال شديد عند ربع المرض و يمكن تحسين أعراض الإسهال المتوسطة والشديدة باستخدام الـ Loperamide ، Leukopenia G^3 عند ١٠ - ١٥% ، غثيان شديد عند ٥-٧% من المرضى . لذلك فان حوالي نصف المرضى المعالجين يتطلبون تخفيض الجرعة وبالتالي فإن النسبة المعطاة هي ٧٠% من مجمل الجرعة الإجمالية الموصوفة للمريض و ٧٧% من المرضى بإمكانهم إنهاء العلاج وتلقي كامل الجرعة وتخفيض الجرعة يكون إما بخفض عدد الأيام التي تعطى بها الكمية أو بخفض الكمية اليومية.

Table ٢٩,٨-٩: Results of Intergroup Trial INT ٠٠٨٩: ٥-FU/Leucovorin versus ٥-FU/Levamisole versus ٥-FU/Leucovorin/Levamisole in Patients with Stage III Colon Cancer

٥-FU-Based Treatment Regimen	Treatment Duration (Wk)	٥-Y Disease-Free Survival (%)	٥-Y Overall Survival (%)
٥-FU plus levamisole	٥٢	٥٦	٦٣
٥-FU plus low-dose leucovorin (Mayo Clinic schedule)	٢٤	٦٠	٦٦
٥-FU/high-dose leucovorin (Roswell Park schedule)	٣٢	٥٩	٦٥
٥-FU plus leucovorin (Mayo Clinic schedule) plus levamisole	٢٤	٦٠	٦٧

.

أجريت دراسة لتقارن بين (IFL) و (٥- Fu/LV) أغلقت عام ٢٠٠١ ولم تظهر أي فائدة من إضافة الـ Irinotecan في العلاج المتمم (٦٤).

١٠- المعالجة الشعاعية Radiation therapy :

- دور الأشعة كعلاج متمم في خباثات الكولون غير واضح كدور العلاج الكيماوي. ولا تزال المعالجة الشعاعية موضع بحث.

- إنَّ خطر النكس الموضع (مكان الورم الأصلي) يرتبط بعوامل أهمها: التصاقات الورم بالأعضاء البطنية المجاورة، اختراق الورم لكامل جدار الأمعاء، إصابة العقد اللمفية الناحية كلها تلعب دور في زيادة نسبة النكس الموضع والتي تصل إلى ٣٠ % وقد أظهرت دراسات عديدة أنَّ المعالجة الكيماوية الشعاعية بعد العمل الجراحي تقلل من النكس الحوضي وتزيد البقيا في الأورام الـ T٣ و T٤ والإصابة العقدية في أورام المستقيم ولا توجد دراسات مشابهة على الكولون في ذلك الوقت. ثم أجريت دراسات عديدة بعضها أظهر فائدة للمعالجة الشعاعية المتممة على سرير الورم المستأصل عند مرضى الخطورة العالية وأخرى أظهرت عدم وجود أي فائدة لهذه المعالجة (٨٠).

لذلك لا تزال المعالجة المتممة الشعاعية موضع بحث ودراسة في الوقت الراهن باستثناء حالات منتقاة يكون فيها استعمال المعالجة الشعاعية منطقي عند المرضى ذوي خوف الاستئصال المصابة والأورام ذات الامتداد الموضعي إلى الأعضاء المجاورة والذين لديهم خطر النكس عالي جداً (٨١).

- تشعيم الكبد وكامل البطن:

- معدلات النقائل الكبدية والنكس البريتواني العالية قادت إلى دراسات وتجارب حول المعالجة الشعاعية المتممة على الكبد وكامل البطن حيث أجريت دراسة Phase III لبيان دور المعالجة الشعاعية المتممة على الكبد. إذ تمت مقارنة المراقبة بالمعالجة الشعاعية (٢١ غري) مقسمة على أجزاء (١,٥ غري يومياً) مع الفلور عند مرضى سرطان كولون T٤ و T٣ ، عقد إيجابية والنتائج لم تشر إلى أي فائدة علاجية على صعيد النكس أو البقيا.
- دراسات أخرى أجريت على تشعيع كامل البطن (٣٠ غري) بالإضافة إلى (١٦ غري) إضافي على سرير الورم مع الفلور وأظهرت تناقص في معدلات النكس البريتواني والكبدى والنكس في سرير الورم مقارنة بمن خضع للجراحة فقط أو تلقى علاج كيميائي مع الجراحة. إلا أنها بحاجة إلى دراسات أخرى أكبر لتدعم هذه النتائج. والخلاصة هي أن دور تشعيع الكبد أو كامل البطن هو موضع بحث هام وكبير (٨٢-٨٣).

١١-تدبير الداء الانتقالي Medical Management Of Metastatic Disease:

- عند تشخيص الداء الانتقالي فإن متوسط البقيا هو ٦ أشهر دون معالجة في حين أن العلاج الكيميائي قد زاد هذه المدة إلى ١٢ - ٢٠ شهر. لذلك من المهم أن نحصل على تقييم أولي وإساسي خلال فترة قصيرة قبل بدء العلاج (خلال أسبوع أو شهر على الأكثر) ثم لا بد من إعادة التقييم بفواصل لا تتجاوز الثمانية أسابيع. عند تقييم مريض سرطان الكولون قبل بدء المعالجة لا بد من إجراء طبقي محوري للصدر والبطن والحوض لمعرفة حجم وقياسات المرض ولأن النقائل الدماغية والعظمية نادرة (١٠% <) ولأنها تحدث في مرحلة متأخرة من مسار المرض فإن الاستقصاءات الشعاعية الخاصة بها تجرى عندما يشكو المريض من أعراض تقترح إصابتها كالصداع والآلام العظمية. كما لا بد من إجراء تقييم للوظيفة الدموية، الكبدية والكلى.
- أولى الدراسات أظهرت فائدة للمعالجة الكيميائية للداء الانتقالي مقارنة بالمعالجة الداعمة (B.S.C) إذ حققت (M.S) ١٨ شهر مقابل (١٢ شهر). ولكن في حال الداء الانتقالي (حيث الشفاء غير ممكن عادة) لا بد من تقييم جودة الحياة (Q.O.L) ومعدل البقيا ومقارنتها بآثار المعالجة الكيميائية إذ أنه عند المرضى العرضيين حتى التراجع البسيط يمكن أن يترافق بتحسين كبير في جودة ونوعية الحياة (زوال اليرقان، عودة الشهية، تحسن الأداء الوظيفي، زوال الألم، غياب الحمى الورمية، كسب الوزن) مقارنة بالوهن والغثيان والإسهال المرافق للعلاج الكيميائي. كما أن المرضى الذين يتحسن لديهم الوضع الأدائي (P.S) والذين يكسبون الوزن أثناء المعالجة مع غياب أي تغير في حجم الآفات فإنهم يستفيدون من المعالجة. ال CEA مهم في مراقبة مسار المرض خلال العلاج وبعده خاصة عند مرضى النقائل الذين لا يمكن تقييمهم

بسهولة بالاستقصاءات الشعاعية المتوفرة في حالة إصابة البريتوان (peritoneal carcinomatosis).

أما المرضى الللاعرضيين فيقسمون إلى فئتين حسب موقفهم من العلاج الكيماوي:

- **الفئة الأولى:** لديهم تصور غير واقعي للشفاء، يطالبون بالأدوية الأكثر هجومية المتوفرة ويأملون بزيادة معدل البقيا وأن يصبحوا من الناجين لفترة طويلة.
- **الفئة الثانية :** متفهمون، يرغبون بالمحافظة على جودة ونوعية الحياة الحالية الممتازة على أمل أن يكون معدل النجاة والبقيا لديهم أطول مع بدء العلاج الكيماوي عند ظهور أولى الأعراض .

ووجود دلائل على تراجع المرض لا تظهر عادة بسرعة حتى عند المرضى ممن يحققون استجابة تامة لذلك لا بد من إعادة التقييم بعد ٨ أسابيع من نهاية المعالجة عند عدم وجود أي أعراض وعلامات تشير إلى تطور المرض إذ أن معايرة مستوى الـ CEA قبل هذه المدة قد يعطي انطباعاً كاذباً بتطور المرض لأن الـ CEA يتحرر من الخلايا الورمية التي تموت كما أن التصفية الجهازية له بطيئة لذلك فإن مستواه في المصل يرتفع قبل الانخفاض.

- المرضى الذين لديهم تراجع مقيس بأكثر من ٥٠% من الآفات مع العلاج الكيماوي فإن الاستجابة تدوم عند معظمهم مع M.T.T.P حوالي ٧-١١ شهر بعد الخط العلاجي الأول وحتى عند المرضى الذين لديهم أقل من ٥٠% تراجع يحققون زيادة في معدل البقيا مع تحسن الأعراض (١٢-٤٦-٥٢).

* دور الفلور (Fu-٥) في علاج كارسينوما الكولون والمستقيم الانتقالي:

- استخدم الفلور منذ ٣٠ سنة في علاج سرطان الكولون والمستقيم الانتقالي ومع زيادة فهم الحرائك الدوائية لهذا العنصر زادت الاستفادة منه إذ حتى عام ١٩٩٠ كان يعطى الفلور دفش وريدي ومع فهم آلية تثبيطه للـ T.S ودور حمض الفوليك كعامل مساعد أدى إلى تطوير برامج وبروتوكولات أكثر فعالية إذ أنه للتأثير على مدة تثبيط الـ thymidylate- synthase يمكننا أن نسرب الفلور بشكل مستمر بدلاً من الدفش ومشاركته مع الـ Leucovorin. كما أن التسريب الوريدي يسمح بإعطاء جرعات أعلى من الفلور مع تخفيض السمية الدموية وتخفيف الإسهال . إذ أظهرت دراسات متعددة أن Fu/LV قد حسن معدل الاستجابة بمقدار (٢٣%) ومتوسط البقيا (١٠,٥ شهر) مقارنة بالفلور لوحده (٧٠-٦٩).

- من الممكن استعمال الفلور دون أي آثار جانبية ولكن على حساب التأثير على فعاليته لذلك عند المرضى الذين لا يتحملون الآثار السمية للفلور يجب تخفيض الجرعة بحيث نحصل على جودة ونوعية حياة مقبولة دون التأثير على فعاليته وبالمقابل فإن المرضى الذين يتحملون العلاج بشكل جيد دون آثار سمية أو بآثار جانبية قليلة فمن الممكن زيادة الجرعة بشكل تدريجي في الدورات الدوائية المتعاقبة. عند إعطاء الفلور على خمسة أيام كل ٣-٤ أسابيع فإنه يؤدي إلى: التهاب مخاطيات، إسهال، نقص عدلات هي الآثار التي تحدد الجرعة. عند إعطائه بشكل أسبوعي يؤدي إلى الإسهال، أما التسريب المستمر فيؤدي إلى التناذر الراجي الأخصي، التهاب مخاطيات، ونادراً إسهالات شديدة، ونقص عدلات ، وعند إعطائه بجرعات عالية تسرب على ٢٤ - ٤٨ ساعة يمن أن يسبب تغير في الحالة العقلية، ألم صدري مشابه للذبحة الصدرية.

- ٥- Fu regimens
- ١- Mayo - Fu/LV regimen
- ٢- Roswell- Park regimen
- ٣- Machover regimen
- ٤- De Gramont regimen
- ٥- AIO regimen
- ٦- Lokich regimen

Table ٢٩,٨-١٣: Commonly Used ٥-Fluorouracil (٥-FU) Regimens		
Name of Regimen	Reference	Schedule ^a
Mayo Clinic	Poon et al., ١٩٨٩ ^{٢٨٠}	LV, ٢٠ mg/m ^٢ , followed by bolus ٥-FU, ٤٢٥ mg/m ^٢ , each daily for ٥ consecutive days, repeated q ^٢ ^d for first ٢ cycles, then q ^٣ ^d thereafter.
Roswell Park	Haller et al., ١٩٩٨ ^{٢٠٢}	LV, ٥٠٠ mg/m ^٢ over ٢ h; ٥-FU, ٥٠٠ mg/m ^٢ by bolus ١-h into LV infusion. Treatments given weekly for ٦ consecutive weeks, repeated every ٨ wk.
Low-dose weekly LV	Jager et al., ١٩٩٦ ^{٢٨٧}	LV, ٢٠ mg/m ^٢ over ٥-١٥ min, followed by bolus ٥-FU, ٥٠٠ mg/m ^٢ ; treatments given weekly for ٦ consecutive weeks, repeated every ٨ wk.
Protracted venous infusion	Lokich et al., ١٩٨٩ ^{٢٩٠}	٥-FU, ٣٠٠ mg/m ^٢ /d by continuous infusion.

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (weekly ٢٤-h infusion)	Kohne et al., ١٩٩٨ ^{٢٩٤}	LV, ٥٠٠ mg/m ^٢ over ٢ h, followed by ٥-FU, ٢٦٠٠ mg/m ^٢ over ٢٤ h, repeated weekly.
LV٥FU٢	de Gramont et al., ١٩٩٧ ^{٢٩٦}	LV, ٢٠٠ mg/m ^٢ over ٢ h, d ١ and ٢, followed by bolus ٥-FU, ٤٠٠ mg/m ^٢ d ١ and ٢, followed by ٥-FU, ٦٠٠ mg/m ^٢ over ٢٢ h, d ١ and ٢; cycle repeated every ١٤ d.
Simplified LV٥FU٢	Adapted from Andre et al., ١٩٩٩ ^{٣٥٢}	LV, ٤٠٠ mg/m ^٢ over ٢ h, followed by bolus ٥-FU, ٤٠٠ mg/m ^٢ , followed by ٥-FU, ٢٤٠٠-٣٠٠٠ mg/m ^٢ over ٤٦-٤٨ h; cycles repeated every ١٤ d.

LV, leucovorin.

Note: Dosages listed are recommended starting dosages for patients with good performance status and normal renal, hepatic, and bone marrow function. Individual dosage adjustments may be required.

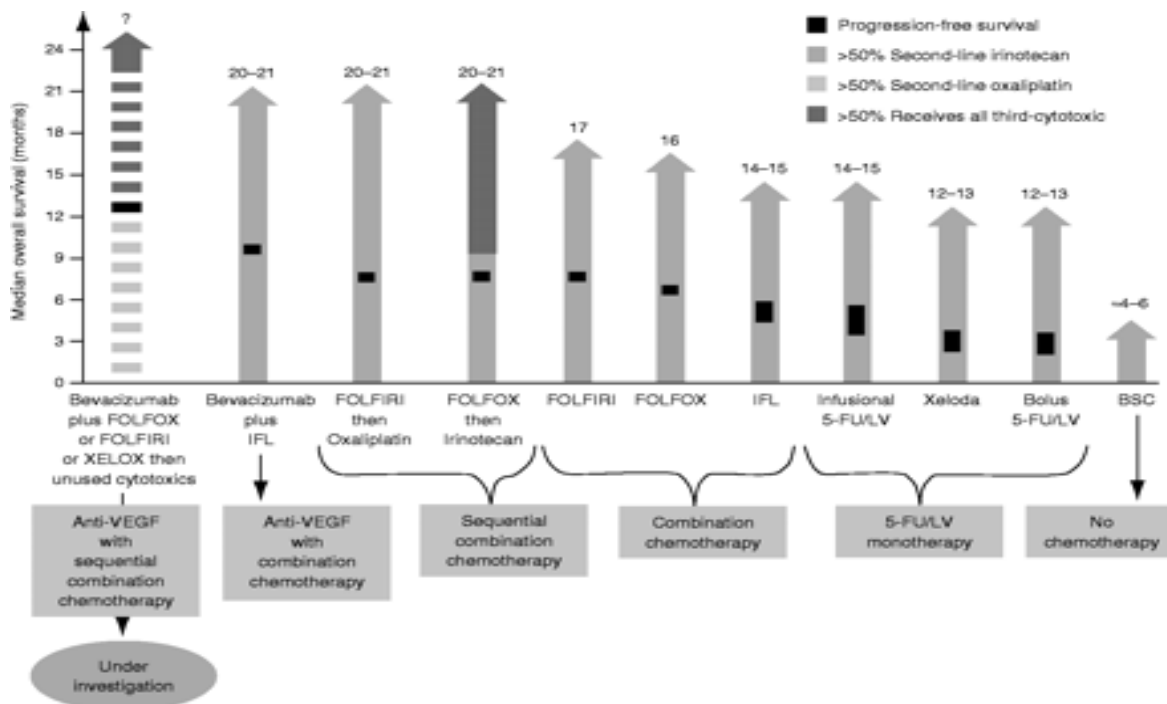
^aAll agents administered IV. (٦٩-٦٨-٦٧-٦٦)

* المشاركات الدوائية الحالية للفلور مع عناصر حديثة لعلاج كارسينوما الكولون والمستقيم:

- لعقود كانت مشاركة الفلور مع حمض الفوليك هي العلاج لكارسينوما الكولون الانتقالية وقد أدت إلى تحسين بمعدلات الاستجابة. ثم أجريت دراسات سريرية أظهرت أنه ما من فائدة من مشاركة الفلور مع CCNU (nitrosoureas) أو الانتريفرون أو الـ Mitomyen أو الـ Cisplatin . وحديثاً تم اختبار فئتين من الأدوية الكيماوية لعلاج سرطان الكولون :

الأولى : (irinotecan) topoisomerase I inhibitor

والثانية: platinating agent (oxaliplatin)



(١) Irinotecan :

- هو طليعة دواء يتحول إلى الشكل الفعال (SN-38) والذي يتفاعل مع الـ Topoisomerase I المرتبط مع الـ D.N.A. ويسبب ثباته مما يؤدي إلى تحطم شريط الـ D.N.A. . عام ١٩٩٧ حصل على موافقة الـ F.D.A لعلاج المرضى ذوي سرطان الكولون والمستقيم المعند ، مع معدل استجابة R.R لهذا الدواء لوحده ٣٢% عند من لم يتلق معالجة سابقة و ١٣% عند المرضى المعالجين سابقاً بالفلور مع متوسط مدة استجابة ٩ اشهر .

- يمكن أن يعطى ١٢٥ ملغ/م^٢ أسبوعياً لأربع أسابيع كل ٦ أسابيع أو ٣٠٠ ملغ/م^٢ مرة كل ثلاثة أسابيع دون أن يكون هنالك اختلاف بنتائج المعالجة أو الفعالية ومعدل البقيا ، لكن مع اختلاف في السمية الدوائية على الشكل التالي :

٣/٤ G إسهال عند ٣٦% من المرضى العلاج الأسبوعي مقابل ١٩% عند مرضى العلاج كل ٣ أسابيع ، ٣/٤ G نقص عدلات عند ٢٩% من مرضى العلاج الأسبوعي مقابل ٣٤% عند مرضى العلاج كل ٣ أسابيع ، كما أن الأعراض الكولينيرجية الحادة والغثيان أكثر شيوعاً بنظام الثلاثة أسابيع و يمكن السيطرة على الاسهالات بشكل جيد بواسطة الـ Loperamide . كما قد يسبب الكامبتو أثناء التسريب غثيان ، إقياء ، أعراض كولينرجية (تعرق، تشنجات، سيلان أنفي، إسهال حاد).

- أثبتت الدراسات أنَّ الـ Irinotecan قد حسن معدل البقاء والنجاة عند المرضى الذين تطور لديهم المرض على العلاج بالـ ٥-Fu/LV عند مقارنته بالمعالجة الداعمة أو تسريب الفلور. وحالياً يعطى الدواء وفق أحد البروتوكولات التالية:

Table ٢٩,٨-١٤: Commonly Used Irinotecan/٥-Fluorouracil (٥-FU) Combination Regimens		
Name of Regimen	Reference	Schedule ^a
IFL	Saltz et al., ٢٠٠٠ ٣٥٠	Irinotecan, ١٢٥ mg/m ^٢ over ٩٠ min, followed by LV, ٢٠ mg/m ^٢ by brief infusion, followed by bolus ٥-FU, ٥٠٠ mg/m ^٢ ; all treatments repeated weekly for ٤ wk, repeated every ٦ wk.
FOLFIRI	Douillard et al., ٢٠٠٠ ٣٥١	Irinotecan, ١٨٠ mg/m ^٢ over ٢ h; LV, ٢٠٠ mg/m ^٢ concurrently with irinotecan (can be given in same line through Y connector), followed by ٥-FU bolus, ٤٠٠ mg/m ^٢ , followed by ٥-FU, ٦٠٠ mg/m ^٢ infusion over ٢٢ h. Irinotecan given d ١ only. All other agents given d ١ and ٢. Cycle repeated every ١٤ d.
FOLFIRI (simplified)	Andre et al., ١٩٩٩ ٣٥٢	Irinotecan, ١٨٠ mg/m ^٢ over ٢ h; LV, ٤٠٠ mg/m ^٢ concurrently with irinotecan (can be given in same line through Y connector), followed by ٥-FU bolus, ٤٠٠ mg/m ^٢ , followed by ٥-FU, ٢٤٠٠-٣٠٠٠ mg/m ^٢ infusion over ٤٦-٤٨ h. Cycle repeated every ١٤ d.
FUFIRI	Douillard et al., ٢٠٠٠ ٣٥١	Irinotecan, ٨٠ mg/m ^٢ , then LV, ٥٠٠ mg/m ^٢ , followed by ٥-FU, ٢٣٠٠ mg/m ^٢ ; all drugs given weekly for ٦ wk, repeated every ٧ wk.

LV, leucovorin.

Note: Dosages listed are recommended starting dosages for patients with good performance status and normal renal, hepatic, and bone marrow function. Individual dosage adjustments may be required.

^aAll agents administered IV. (٧٨-٦٤)

- أما بالنسبة للمرضى الذين لم يتلقوا أي معالجة سابقة للداء الانتقالي فقد أجريت مقارنة مباشرة ما بين IFL والـ FOL FOX (North Central oncology group) ووجدت أنَّ الـ FOL FOX قد حقق نتائج أفضل على صعيد :

(Response rate) R.R (١)
(٣٨% Vs ٢٩% - p = ٠,٠٣)

(Time to progression) T.T.P (٢)

(٨,٦ months Vs ٦,٩ months)

(Overall- survival)

O.S (٣)

(١٨,١ months Vs ١٤,٤ months)

(٢) Oxaliplatin :

- من أملاح البلاتين وهو (trans ١,٢ diamino- cyclohexane oxaloplatinum) و قد حصل عام ٢٠٠٢ على موافقة الـ F.D.A لعلاج مرضى سرطان الكولون.
- آلية عمله تعتمد على تشكيل اتصالات داخل شريط الـ D.N.A والتي بدورها تمنع نسخ وتضاعف الـ D.N.A . كعنصر وحيد : يحقق معدل استجابة ١٠% عندالمرضى المعالجين سابقاً، ومعدل استجابة جزئية ١٨-٢٤% عند غيرالمعالجين سابقاً مع M.T.T.P (٦ أشهر) و M.S (١٣-١٤ شهر).
- ثم نتالت الدراسات لتثبت أن الـ FOL FOX أفضل من الـ FU/LV-٥ إذ حقق الـ FOL FOX تحسن بالـ :
 - P.F.S من ٦,٢ شهر إلى ٩ أشهر، RR من ٢٢,٣% إلى ٥٠,٧% ،
 - O.S من ١٤ شهر إلى ١٦,٢ شهر.
- هذه المشاركة (FOL FOX) أدت إلى تأثيرات سمية على الشكل التالي:
 - ٤٣% نقص عدلات G٣/٤، ١٢%اسهالات G٣/٤، ١٨% سمية عصبية G٣.
- إنَّ اعتلال الأعصاب المحيطي المتأخر وتشوش الإحساس الفموي البلعومي الحاد يحدث عند أغلب المرضى الذين يتلقون الأوكزا ليبلائين وتتفاقم بشكل خاص بالتعرض للبرد .إنَّ تشوش الحس أو عسر الإحساس قد يكون مشكلة كبيرة بنظر المريض إنَّ لم يكن قد أعلم سابقاً بإمكانية حدوث هكذا تأثير جانبي للعلاج . كما أن بعض المرضى قد يشكون من (TMJ- Like Syndrome) إذ عند المضغ يمكن أن يحدث ألم حاد مع القضمات الأولى ليختفي بسرعة مع استمرار تناول الوجبة الغذائية .و من الممكن أن يشكو البعض أيضاً من تشوش إحساس حاد أثناء تسريب الدواء أو بعده بقليل مما يولد إحساساً لدى المريض بأنه لا يتنفس على الرغم من أنَّ السعة الحيوية للرئتين وأكسجة الدم تبقى طبيعية . هذا الإحساس يزول بسرعة مع تحذير المريض بشكل مسبق وطمأنته. كذلك فإن السمية العصبية المتأخرة (G٣) قد تكون على شكل اضطرابات بالحركات الدقيقة، الإحساس بالوخز أو الخدر بالاعتلال العصبي الحسي المحيطي، أو رنح واختلال توازن (عندما تصل الجرعة التراكمية إلى ٩٠٠

ملغ/م^٢). هذه الأعراض العصبية تتراجع تدريجياً بعد وقف العلاج إذ خلال ٤-٦ أشهر فإن الاعتلال العصبي G١/٢ سوف يتحسن لدى ٨٢% من المرضى وسوف يشفى بشكل كامل عند ٤١% من المرضى خلال ٦-٨ أشهر.

– من هذه البروتوكولات نذكر FOLFOX^٤ ، FOLFOX^٦ ، Mfolfox^٦ (الذي يهدف إلى تخفيف السمية العصبية). كما تمت مشاركة الأوكزا ليبلاتين مع الكايبستابين وكانت الـ R.R ٤٤% والـ O.S ٢٠ شهر (٧٤-٧٥-٧٦-٧٧).

Table ٢٩,٨-١٥: Selected Commonly Used Oxaliplatin/٥-Fluorouracil (٥-FU) Combination Regimens		
Name of Regimen	Reference	Schedule ^a
FOLFOX ^٤	de Gramont et al., ٢٠٠٠ ٣٦٧	Oxaliplatin, ٨٥ mg/m ^٢ over ٢ h; LV, ٢٠٠ mg/m ^٢ concurrently with oxaliplatin (can be given in same line through Y connector), followed by ٥-FU bolus, ٤٠٠ mg/m ^٢ , followed by ٥-FU, ٦٠٠ mg/m ^٢ infusion over ٢٢ h. Oxaliplatin given d ١ only. All other agents given d ١ and ٢. Cycle repeated every ١٤ d.
FOLFOX ^٦	Tournigand et al., ٢٠٠١ ٣٧١	Oxaliplatin, ١٠٠ mg/m ^٢ over ٢ h; LV, ٤٠٠ mg/m ^٢ concurrently with irinotecan (can be given in same line through Y connector), followed by ٥-FU bolus, ٤٠٠ mg/m ^٢ , followed by ٥-FU, ٢٤٠٠-٣٠٠٠ mg/m ^٢ infusion over ٤٦-٤٨ h. Cycle repeated every ١٤ d.
Modified FOLFOX ^٦	Widely used in current phase III trials, but not published	Oxaliplatin, ٨٥ mg/m ^٢ over ٢ h; LV, ٤٠٠ mg/m ^٢ concurrently with irinotecan (can be given in same line through Y connector), followed by ٥-FU bolus, ٤٠٠ mg/m ^٢ , followed by ٥-FU, ٢٤٠٠-٣٠٠٠ mg/m ^٢ infusion over ٤٦-٤٨ h. Cycle repeated every ١٤ d.
FUFOX	Grothey et al., ٢٠٠٢ ٤٢٨	Oxaliplatin, ٥٠ mg/m ^٢ over ٢ h, followed by LV, ٥٠٠ mg/m ^٢ , followed by ٥-FU, ٢٠٠٠ mg/m ^٢ over ٢٤ h, weekly for ٥ wk; repeated every ٦ wk.

٤٢ LV, leucovorin.

٤٣ Note: Dosages listed are recommended starting dosages for patients with good performance status and normal renal, hepatic, and bone marrow function. Individual dosage adjustments may be required.

٤٤ ^aAll agents administered IV.

: Capecitabine (٣)

هو Fluoro pyrimidine carbamate. يتحوّل إلى الشكل الفعال ٥-Fu داخل الخلية الورمية عبر ثلاث مراحل استقلاب أنزيمية. بحيث يكون تركيز الفلور في الخلايا أكبر ب ٨-١٤ مرة مما هو عليه في المصل.

أجريت دراسة قارنت بين الـ Capecitabine والـ Mayo regimen وكانت النتائج :

O.R.R ٢٦% مقابل ١٧%

M.T.T.P ٤,٣-٥,٢ شهر مقابل ٤,٣-٤,٧ شهر

O.S ١٢,٩ شهر مقابل ١٢,٨ شهر .

كما تمت مشاركته مع الـ Oxaliplatin ببروتوكول CAPOX .

من أهم الآثار الجانبية: غثيان، إقياء، إسهال، وهن، تعب، تناذر اليد والقدم، دوار، وعند مشاركته مع الأوكزاليلاتين (نقص عدلات، نقص صفيحات) (٧١-٧٢-٧٣).

٤) DHPD Blocking agents :

وهي تعتمد على تثبيط وحصر (dihydropyrimidine dehydrogenase) وهو الأنزيم الاستقلابي الأساسي الموجود في السبيل الهضمي والذي يؤدي إلى تصفية كبيرة أولية للأدوية المطبقة فمويًا، و تتضمن هذه الفئة: eniluracil ، Uracil ، ٥-chloro-
٢,٤dihydroxypyridine

إذ أن حصر DHPD يمكن أن يقدم فوائد هامة:

a. عند جعل المرضى في حالة عوز لهذا الأنزيم نتيجة حصره فإنهم لن يعانون من سمية وآثار جانبية مهددة للحياة.

b. الإعطاء الفموي للفلور مع حاصرات DHPD يحقق توافر حيوي للدواء ١٠٠% .

c. نصف العمر الطويل سوف يحقق مستويات دموية تقارن بتلك الناتجة عن التسريب الوريدي المستمر .

d. بعض الأورام قد تكون مقاومة بسبب التعبير الزائد للـ DHPD.

حيث يتم تطبيق طليعة دواء الفلور (tegafur) فمويًا مع اليوراسيل (UFT) بالمشاركة مع عنصر حاصر للـ DHPD . وقد أعطت الدراسة نتائج مشابهة للـ ٥-Fu/Lv. كما أن دراسة أخرى أظهرت

فعالية مشابهة لا FU ٥- Eniluracil/ مقارنة بال
Fu/LV ٥- كخط علاجي أول.

٥) عناصر جديدة تعمل على الـ Thymidine Synthase :

Raltitrexed : (Tomudex) هو من المركبات المثبطة بشكل قوي لأنزيم T.S.

فعاليته مشابهة لا ٥-Fu/LV ويعطى في يوم واحد كل ٣ أسابيع (٣ ملغ/م^٢ على ١٥ دقيقة مرة كل ٣ أسابيع) . يمكن أن يسبب التهاب مخاطيات، ارتفاع وظائف الكبد، G٣/٤ نقص كريات بيضاء، إسهال، تعب ووهن عام، أعراض مشابهة للأنفلونزا. وآلية المقاومة عليه تعتمد على التعبير الزائد لا T.S (١٢) .

Pemetrexed : (Alimta) يثبط الـ T.S وأنزيمات أخرى تعتمد على الفولات مثل الـ DHFR و GARFT . في دراسة صغيرة كانت معدل الاستجابة R.R (١٥-١٧%) عندما استعمل كخط أول ولم تشاهد أي استجابة عند من تلقوا سابقاً علاج بالفلور والكامبتو (١٢).

١٣- آفاق جديدة New Horizons :

١) Molecularly targeted Agents : EGFR :

هنالك أربع مستقبلات للتيروزين كيناز مسؤولة عن إشارات التكاثر الخلوي وهي (ErbB١, ErbB٢, ErbB٣, ErbB٤). لكل واحد من هذه البروتينات مواقع ارتباط بالـ ATP خارج الخلية وعبر الغشاء الخلوي وداخل الخلية والتي تشكل أهداف علاجية هامة جداً. الأضداد وحيدة النسيلة التي تستهدف المواقع خارج الخلية تعمل عن طريق منع حدوث المركب الترابطي مع المستقبل الضروري لتفعيل إشارة التكاثر الخلوي عبر فسفرة الـ T.K مما يؤدي إلى وقف الدورة الخلوية، حدوث الموت الخلوي وإنقاص التشكل الوعائي والغزو وحدوث النقائل.

ErbB١ (EGFR) يكون ذو تعبير زائد في ٢٥ - ٧٧% من سرطانات الكولون والمستقيم ويترافق ذلك مع إنذار سيء .

ErbB٢ (Her-٢/neu) غير شائع في كارسينوما الكولون والمستقيم.

Cetuximab (chimeric antibody) هو أضداد لا EGFR ومثبط للتيروزين كيناز. ومعدل الاستجابة الذي يحقق بالمشاركة مع الـ Irinotecan هو ٢٣% مقارنة بـ ١١% R.R عند إعطائه لوحده، والـ M.T.T.P ٤,١ شهر مقابل ١,٥ شهر . لذلك في عام ٢٠٠٤ حصل على موافقة الـ F.D.A لعلاج سرطان الكولون والمستقيم الانتقالي كخط ثاني. آثاره السمية، طفح جلدي مشابه للعد

(٧٥% من المرضى)، ارتكاسات تحسسية عند التسريب، وهن وتعب عام، غثيان، إقياء، إسهال (٧٩).

Iressa) Gefinitib و (Tarceva) erlotinib هي مثبطات فسفرة لـ EGFR ولا تزال قيد الدراسة لتحديد الفائدة في علاج حالات كارسينوما الكولون والمستقيم .

(٢) Antiangiogenic Agents :

VEGF: (Vascular endothelial growth factor) هو منظم هام للتشكل الوعائي في الأنسجة الورمية والطبيعية. والتعبير الزائد لـ VEGF عند مرضى سرطان الكولون والمستقيم يترافق مع زيادة معدلات النكس وسوء الإنذار .

Bevacizumab (Anti-VEGF, Avastin) : هو أضداد وحيدة النسيلة بشري، يعطى بجرعة (٥ ملغ/كغ أو ١٠ ملغ/كغ كل أسبوعين) مع الفلور وحمض الفوليك عند مرضى غير معالجين سابقاً وأدى إلى R.R (٤٠%)، T.T.P (٩ أشهر) وحسن الـ O.S (٢١,٥ شهر). حصل عام ٢٠٠٤ على موافقة الـ F.D.A لمشاركة الـ Bevacizumab مع الـ ٥-Fu based chemotherapy كخط أول لعلاج كارسينوما الكولون والمستقيم الانتقالي. ومن آثاره الجانبية: فرط توتر شرياني، حوادث خثرية (وريديّة وشريانية)، انتقاب أمعاء، التصاقات في الجروح المتعافية، زيادة خطورة النزف الهضمي عند مرضى أورام الكولون (النفت الدموي عند مرض سرطان الرئة)، رعاف، بيلة بروتينية، حمى، صداع، طفح جلدي (٥٢).

(٣) Immunologic Approaches to the treatment of colon cancer :

لعقود طويلة أجريت محاولات لتفعيل لمفاويات وأجسام مضادة في محاولات للقضاء على سرطان الكولون والخلايا الخبيثة والمستهدف هو مستضدات مرافقة للورم وعن طريق زيادة فعالية الرد والاستجابة المناعية. إذ جرت محاولات تعتمد على إعطاء لقاح لخلايا ورمية ذاتية ممزوجة مع الـ BCG بعد العمل الجراحي . دون نتائج تذكر ثم جرت محاولة إعطاء هذه الخلايا مع الـ BCG بمشاركة مع الـ ٥-Fu/LV للمساعدة على إحداث تغيرات مناعية ثم تلقوا اللقاح لأربعة مرات متتالية خلال ٦ أشهر . وكانت النتيجة D.F.S لأربع سنوات ٧٠% مقابل ٥٩% عند من خضعوا للمراقبة فقط دون اختلاف بالـ O.S .

من الاستراتيجيات الأخرى هي استعمال Anti-idiotypic antibody والتي تشابه المستضدات الورمية وتسمح للجهاز المناعي بالتعرف عليها وخلق أجسام مضادة لها قادرة على التعرف على المستضدات الورمية وكمثال عليها CeaVac ضد الـ CEA (١٢-٤٦).

الممارسة العملية:

-دراسة سريرية طور ثاني حول دور المعالجة المشتركة اوكراليلاتين + كابينيتابين في علاج سرطان الكولون و المستقيم المتقدم و الانتقالي .

-Phase II clinical trial about The role of oxaliplatin +capecitabine (capeox) in the treatment of advanced and metastatic colorectal cancer .

١-أهمية البحث :

على الرغم من أن سرطان الكولون والمستقيم الانتقالي يعتبر من الأمراض غير القابلة للشفاء، إلا أنه ثبت دور المعالجة الكيميائية في تحسين معدل البقاء لدى مرضى هذه المرحلة، إضافة إلى تأثيرها في تخفيف الأعراض المرافقة، وتحسين نوعية الحياة. تم تجربة العديد من الأدوية الكيميائية سواء كعلاج مفرد أو مشترك في تدبير هذه المرحلة من سرطان الكولون والمستقيم.

من أول وأشهر الأدوية التي درست دواء (٥FU) Fluorouracil -٥، حيث أعطى بعض الفائدة عندما أعطي مع Leucovorin (LV) مع فعالية متواضعة نسبيا في المرحلة IV الانتقالية،

وتم بعد ذلك إعطاء ال-FU ٥ تسريبا وريديا مستمرا عوضا عن الحقن السريع فأدى ذلك إلى زيادة نسبة الاستجابة من ٧% إلى ٣٠% ، ولكن لم يترافق ذلك مع زيادة معدل البقاء، ومن الأدوية الأخرى التي استخدمت في علاج سرطان الكولون والمستقيم الانتقالي والتي تم إثبات فعاليتها: MTX ,Oxaliplatin ,Irinotecan ,Capecitabine .

لذلك تكمن أهمية الدراسة في اجراء مقارنة بين نتائج هذا البحث (مشاركة الأوكزاليبلاتين مع الكابيسيتابين) و نتائج دراسة اخرى تتضمن مشاركة الاوكزاليبلاتين مع الفلور او الارينوتيكان مع الفلور و هي دراسة اجريت في مشفى النبروني الجامعي و ذلك في محاولة لاختيار الافضل في علاج سرطان الكولون المتقدم و الانتقالي .

٢- أهداف الدراسة :

تحديد مدى فعالية المشاركة الدوائية (Oxaliplatin+Capecitabine) في علاج حالات سرطان الكولون المتقدم و الانتقالي و تقييم الاستجابة لها و دراسة التأثيرات السمية الناتجة عنها.

٣- معايير القبول (الادخال):

١. ادينو كارسينوما كولون او مستقيم (مثبتة نسيجيا).
٢. ارقام ال CEA مرتفعة.
٣. وجود نقيلة واحدة على الاقل قابلة للقياس.
٤. غياب الاعراض السريرية التي تدل على وجود نقائل دماغية.
٥. لم يتلقى المريض أي علاجات سابقة للافات الانتقالية.
٦. يسمح بالمعالجة الشعاعية في سرطان المستقيم.
٧. مدة البقاء المتوقعة اكثر من ١٢ اسبوع.
٨. تعداد دموي طبيعي،وظائف كبد و كلية طبيعية.
٩. اختبار الحمل سلبي.
١٠. غياب اية عوامل نفسية عائلية اجتماعية او جغرافية يمكن ان تعيق الدراسة.

٤- معايير الاستبعاد (الخروج):

١. تلقي المريض أي معالجة سابقة للافات الانتقالية.
٢. مستوى الCEA طبيعي قبل المعالجة.
٣. المرأة الحامل او المرضع.
٤. اعراض تشير الى وجود نقائل دماغية.
٥. نقائل غير قابلة للتقييم او افة عظمية معزولة.
٦. وجود امراض مرافقة:امراض قلبية،قصور قلب احتقاني،خناق صدر،فرط كلس دم غير مضبوط،فرط سكر دم،فرط توتر شرياني،انتانات،قرحة هضمية.
٧. قصة اضطرابات عصبية او نفسية.
٨. وجود فرط تحسس على أي من الادوية المستعملة في الدراسة .

٥- العينة :

يبلغ عدد المرضى في الدراسة ٢٥ مريض. حيث بدأ قبول المرضى في شهر ايلول ٢٠٠٧ في مشفى البيروني الجامعي وانتهى في شهر كانون الاول عام ٢٠٠٧. و انتهت بتاريخ ١٥\١٢\٢٠٠٨.

٦- طريقة العمل:

٦-١- إجراءات الدراسة

٦-١-١- عند قبول المريض:

- أخذ قصة سريرية كاملة.
- تقييم الحالة العامة للمريض حسب سلم ECOG.
- إجراء فحص سريري كامل.
- حساب مساحة سطح الجسم.
- إجراء اختبار الحمل (عند اللزوم).
- إجراء تعداد عام وصيغة (CBC).
- إجراء: SGOT ، SGPT ، BILIRUBIN ، BUN ، CREAT.
- معايرة الواسمات الورمية: CEA ، CA١٩-٩.
- إجراء تصوير طبقي محوري للبطن والحوض.
- إجراء صورة بسيطة للصدر أو طبقي محوري عند الضرورة.

٦-١-٢- مع بداية كل شوط علاجي:

- إجراء فحص سريري.
- استجواب للمريض و تدوين كافة الاختلاطات .
- تقييم الحالة العامة للمريض بما يتضمن وزن المريض.
- إجراء تعداد عام وصيغة (CBC).
- معايرة خمائر الكبد مع البيليروبين ووظائف الكلية.

٦-١-٣- بعد ثلاثة أشواط علاجية :

- فحص سريري شامل.
- تقييم الحالة العامة للمريض و تدوين كافة الاختلاطات و التأثيرات الجانبية للمعالجة.
- إجراء التحاليل المخبرية التالية: CBC ، خمائر الكبد مع البيليروبين ووظائف الكلية.
- معايرة الواسمات الورمية CEA ، CA١٩-٩.
- إجراء تصوير طبقي محوري للبطن والحوض مع المقارنة مع الصور السابقة.

- صورة صدر بسيطة في حال عدم وجود إصابة رئوية، وتصوير طبقي محوري للصدر في حال وجود إصابة رئوية مع الحرص على إجراء الصور الشعاعية عند نفس طبيب التشخيص الشعاعي لكل مريض.

٦-١-٤- بعد ٦ شوط علاجية:

- فحص سريري شامل.
- تقييم الحالة العامة للمريض و تقييم التأثيرات السمية.
- إجراء التحاليل المخبرية التالية: CBC، خمائير الكبد مع البيليروبين ووظائف الكلية.
- معايرة الواسمات الورمية CEA، CA١٩-٩.
- إجراء تصوير طبقي محوري للبطن والحوض مع المقارنة مع الصور السابقة.
- صورة صدر بسيطة في حال عدم وجود إصابة رئوية، وتصوير طبقي محوري للصدر في حال وجود إصابة رئوية مع الحرص على إجراء الصور الشعاعية عند نفس طبيب التشخيص الشعاعي لكل مريض.

٦-٢- نظام إعطاء الدواء:

Oxaliplatin ١٣٠ mg/m^٢ I.V (٢h inf) D١
+

Capecitabine ١٠٠٠-١٢٥٠ mg/m^٢/b.i.d P.O D١ to D٤
Repeated every ٣ weeks for ٦ cycles .

- بالنسبة لعدد الأشواط العلاجية أعطي ٦ شواط علاجية للمرضى الذين لم يحدث لديهم تقدم للمرض خلال العلاج ولم تسجل تأثيرات سمية تمنع استمرار العلاج.
و يوقف العلاج في حال تقدم وترقي الإصابة وكذلك في حال تسجيل تأثيرات سمية شديدة وعدم تحمل المريض للدواء.

٦-٣- تعديل الجرعة (Dose Adjustment):

- لقد اعتمدنا في تعديل الجرعة على معايير السمية التي وضعها مركز السرطان القومي في الولايات المتحدة القومي وذلك كما يلي:
- في حال حدوث تأثيرات سمية دموية أو سمية غير دموية درجة ثالثة أو رابعة تم تأخير الشوط لمدة أسبوع، وبعد تراجع هذه التأثيرات أعطي الشوط بعد أسبوع وبدون تعديل، أما في حال عدم تراجعها فقد تم تخفيض الجرعة بمعدل ٢٥%.
 - في حال حدوث نقص عدلات حموي أو أخماج فعالة تم إعطاء عوامل نمو G-CSF.

في حال تأخر عودة العدلات إلى الحد الطبيعي أكثر من ١٤ يوم تم إعطاء G-CSF علاجي، أما في حال تأخر عودتها أكثر من ٢١ يوم فقد تم إعطاء G-CSF وقائياً بعد الأشواط التالية.

٦-٤- التأثيرات السمية (Toxicity):

تم تسجيل كل التأثيرات السمية سواء المتوقعة أو غير المتوقعة عند المرضى وذلك حسب معايير السميات التي وضعها مركز السرطان القومي في الولايات المتحدة الأمريكية.

٦-٥- تقييم الفعالية (Efficacy):

تم تقييم الاستجابة للعلاج لكل المرضى وذلك حسب المعايير الدولية التي وضعتها لجنة معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة RECIST (١٢):

شعاعيا	مخبريا	سريريا	
غياب الافات الورمية البدئية و الانتقالية بشكل كامل	عودة الواسمات الورمية الى القيم الطبيعية	غياب الاعراض السريرية	استجابة تامة (C.R)
تراجع أكثر من ٥٠% في حجم الافات الورمية البدئية و الانتقالية	انخفاض قيم الواسمات الورمية دون عودتها للطبيعي	غياب أو تحسن الاعراض السريرية	استجابة جزئية (P.R)
لا آفات جديدة وتراجع أو زيادة أقل من ٢٥% أو بقاء الافات الورمية على حالها	ثبات قيم الواسمات على القيم السابقة للمعالجة	بقاء أو تحسن الاعراض السريرية	ثبات المرض (S.D)
ظهور آفات جديدة أو زيادة حجم الافات الورمية بأكثر من ٢٥%	زيادة قيم الواسمات الورمية	زيادة الاعراض السريرية	ترقي المرض (P.D)

حيث تم تقييم المرضى بطبقي محوري للصدر والبطن والحوض وقياس أبعاد الآفات البدئية والانتقالية والمقارنة مع الصور السابقة، وكذلك من خلال تقييم الحالة العامة للمرضى وإجراء الفحوص المخبرية ومعايرة الواسمات الورمية بعد كل مرحلة كما يلي:

- إجراء تصوير طبقي محوري للبطن والحوض قبل بداية العلاج وبعد ٣ أشواط وبعد ٦ أشواط ومقارنة عدد وحجم الآفات الورمية البدئية أو النقائل لتحديد الثبات أو التراجع أو الزيادة في الحجم والعدد.

- إجراء تصوير طبقي محوري للصدر في حال وجود نقائل رئوية أو صورة صدر بسيطة في حال عدم وجود نقائل والمقارنة مع الصور السابقة لتحديد التغيرات في أعداد وأحجام هذه النقائل.

- تقييم الحالة العامة للمريض قبل بداية العلاج وبعد ٣ أسابيع و ٦ أسابيع وتحديد فيما إذا تردت أو تحسنت.

- معايرة الواسمات الورمية وخاصة الـ CEA ومراقبة انخفاضه أو ارتفاعه أو ثباته على القيم البدئية المسجلة في بداية الدخول بالدراسة.

- إجراء الفحوص المخبرية الدموية والكيمائية (CBC، وظائف كبد، وظائف كلية).

حيث اعتبرت **مدة الاستجابة (response duration)** هي الفترة الفاصلة بين إثبات حدوث الاستجابة سواء أكانت جزئية أم تامة وبين إثبات حدوث النكس أو ترقى المرض، أما بالنسبة **للمنقضي حتى ترقى الإصابة (time to progression)** فهو الفترة بين قبول المريض في الدراسة وبين بداية ترقى المرض، أما **التقدم (progressive disease)** فهو حدوث ترقى الإصابة خلال العلاج، و**الموت المبكر (early death)** هو الموت خلال ٦ أسابيع من بداية العلاج والنتائج عن التأثيرات السمية للعلاج أو الداء الورمي نفسه أو لأسباب أخرى.

٦-٦- المراقبة والمتابعة Follow-up:

تمت مراقبة ومتابعة المرضى بعد انتهاء العلاج كمايلي:

١- استجواب يتضمن تقييم الحالة العامة ومتابعة تراجع التأثيرات السمية المسجلة سابقا أو استمرارها.

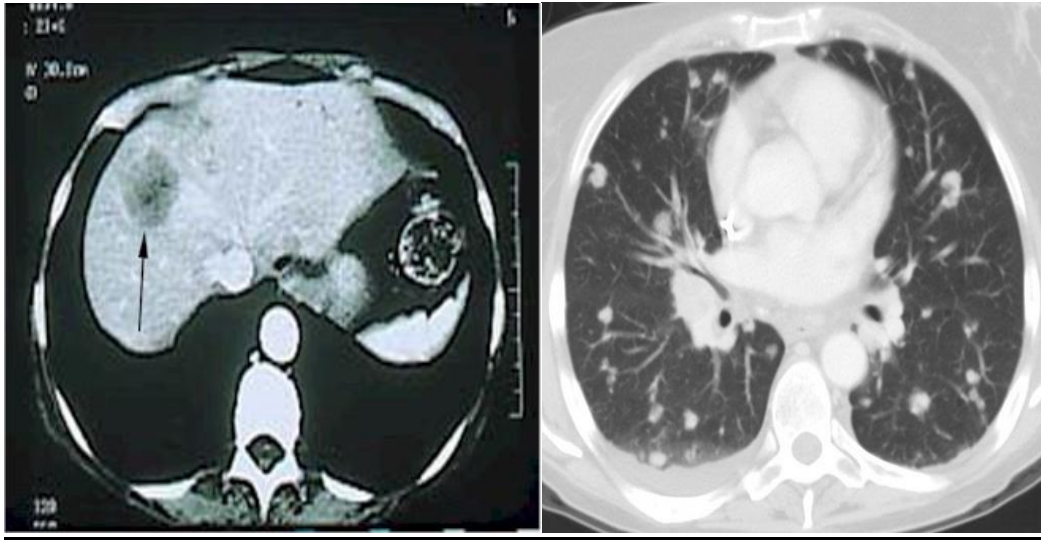
٢- فحص سريري كامل.

٣- تصوير طبقي محوري بطن وحوض لتحديد التغيرات في الآفات البدئية والنقائل.

٤- تصوير طبقي محوري للصدر في حال وجود نقائل رئوية وصورة صدر بسيطة في حال عدم وجودها.

٥- معايرة الواسمات الورمية ٩-١٩ CEA&CA.

علما أن الإجراءات ١ و ٢ تمت شهريا والإجراءات ٣ و ٤ و ٥ تمت كل ٣ أشهر.



٧ - النتائج (Results) :

٧-١ - صفات المرضى (Patients Characteristics):

عدد المرضى الإجمالي هو ٢٥ مريض وقد تم إجراء البحث بالكامل ضمن مشفى البيروني الجامعي، حيث تم البدء بقبول المرضى بتاريخ ٢٠٠٧/٩/٥ وحتى ٢٠٠٧/١٢/٢٠ واستمرت الدراسة حتى ٢٠٠٨/١٢/١٥.

تراوحت أعمار المرضى بين ٤١-٦٩ سنة و وسطي عمر المرضى المقبولين في الدراسة هو ٥٥ سنة وكان حوالي ثلثي المرضى من النساء مقابل ثلث المرضى من الرجال. وبينما كان معظم المرضى ذوو حالة عامة جيدة (٠ أو ١) حسب سلم ECOG، فإن حوالي نصف المرضى كان لديهم أكثر من نقيلة، أما بالنسبة لقيم الواسمات الورمية كانت قيم الـ CEA و الـ CA ١٩-٩ مرتفعة عند حوالي الثلثين من المرضى ، ويبين الجدول التالي الصفات العامة لمجمل مرضى الدراسة:

Table No. ١ Patient Characteristics		
CAPEOX (n=٢٥)		
	No of patients	(%)
Total number	٢٥	
Age (years)		
Median	٥٥	
Range	٤١-٦٩	
Sex		
Male	٧	٢٨
Female	١٨	٧٢
ECOG Performance Status		
٠	١٥	٦٠
١	٨	٣٢
٢	٢	٨
Number of Metastatic Sites		
١	١٠	٤٠
>١	١٥	٦٠
Primary tumor site		
Colon	١٧	٦٨

Rectum	٨	٣٢
Both	٠	٠
Tumor stage at initial diagnosis		
I	٢	٨
II	٦	٢٤
III	٢	٨
IV	١٥	٦٠
Tumor status		
Well diff	٠	٠
Moderately diff	١٨	٧٢
Poorly\undiff	٧	٢٨
undetermined	٠	٠
Previous treatment		
Surgery	١٨	٧٢
Chemotherapy	٢	٨
Radiotherapy	٠	٠
No therapy	٧	٢٨
Previous adjuvant treatment		
Chemo	٢	٨
No-chemo	٢٣	٩٢
Radio	٠	٠
No-radio	٢٥	١٠٠
Tumor markers		
↑ CEA	٢٥	١٠٠
↑ CA ١٩-٩	١٦	٦٤

أما بالنسبة لمواقع الانتقالات فكان معظمها إلى الكبد ، وثاني أشيع موقع كان إلى العقد اللمفية، ويبين الجدول (٢) مواقع هذه الانتقالات ونسبتها:

Table No.٢: Sites of metastatic Disease

Site	No of patients	(%)
------	----------------	-----

Liver	٢٢	٨٨
Lung	٥	٢٠
Lymph Nods	١٠	٤٠
Colon /Rectum	٤	١٦
Peritoneum	٣	١٢
Bone	١	٤
Other	١ (spleen)	٤

، علما أن معظم المرضى أي بنسبة ٩٠% لم يتلقوا أي علاج كيميائي سابق سواء كمعالجة متممة أو غير ذلك حيث كان لديهم نقائل عند التشخيص مقابل ١٠% من المرضى عولجوا سابقا معالجة جراحية ومتممة وحصل لديهم نكس بانتقالات بعيدة.

٢-٧ - تقييم الفعالية:

تم تحديد أعداد ونسب المرضى المستجيبين على العلاج، وتحديد نوع الاستجابة تامة أو جزئية مع نسب المرضى الذين حدث لديهم ترقى، وتقدم المرض، وكذلك الذين حصل لديهم استقرار للمرض، مع تحديد المدة الوسطية لحدوث ترقى المرض (TTP) Time to Progression والمدة الوسطية للاستجابة Duration of response

بعد ٣ أشواط علاجية:

سجلت استجابة جزئية عند ١٣ مريض تراجعت لديهم النقائل الكبدية والعقدية وذلك على صورة الطبقي المحوري بنسبة ٦٠% وسجل انخفاض في عدد البؤر الانتقالية ، كما انخفضت الواسمات الورمية التي كانت مرتفعة دون أن يصل الى الطبيعي، بينما سجل ثبات في حجم الافات الانتقالية عند ٥ مرضى .

CAPEOX (٣ cycles)	No of patients	(%)
P.R (partial response)	١٣	٥٢
S.D(stable disease)	٥	٢٠
P.D(progressive disease)	٤	١٦
N.A(not assessable)	٣	١٢

بعد ٦ أشواط علاجية:

حدثت لدينا استجابة تامة عند ٣ مرضى من أصل ٢٥ مريض (بنقائل كبدية) بنسبة ١٢% ، حيث اختفت جميع البؤر الانتقالية على التصوير الطبقي المحوري للبطن والحوض الذي أجري في نهاية العلاج وعادت قيم ال-CA ١٩-٩ إلى المجال الطبيعي حيث كان ال-CEA ≥ ٤ نانوغرام/مل وال-CA ١٩-٩ ≥ ٣٠ نانوغرام/مل وكانت الحالة العامة جيدة جدا، أما بالنسبة للمدة الوسطية لحدوث ترقى المرض TTP فكانت ٧،٦ شهر بينما سجلت خمس حالات لمرض مستقر، كما حدث تقدم للمرض عند ٤ مرضى بنسبة ١٦%، حيث ازداد عدد وحجم النقائل الكبدية والعقدية واستمر ارتفاع الواسمات الورمية، ويبين الجدول التالي نتائج الفعالية :

Table : Efficacy data		
	CAPEOX	(n=٢٥)
	No of patients	(%)
Objective Response (CR+PR)	١٣	٥٢
Complete Response (CR)	٣	١٢
Partial Response (PR)	١٠	٤٠
Stable Disease (SD)	٥	٢٠
Tumor control (TC)	١٨	٧٢
Progressive Disease (PD)	٤	١٦
Median TTP (Months)	٧،٦	
Not assessable	٣	١٢

تمت متابعة الاستجابة وحدوث تقدم المرض من خلال الاستقصاءات الشعاعية وخاصة التصوير الطبقي المحوري للصدر والبطن والحوض من خلال مراقبة التغيرات في حجم وعدد النقائل وكذلك مراقبة التغيرات في منطقة الورم البدئي، و متابعة معايرة الواسمات الورمية وخاصة ال-CEA الذي لوحظ انخفاضه بشكل واضح في حالات الاستجابة حيث وصل عند ٩٠% من المرضى المستجيبين إلى قيم أقل من ٥ نانوغرام/مل، كما ترافقت ٦٠% من حالات النكس وتقدم المرض مع عودة ارتفاعه من جديد، بالإضافة إلى التقييم الدوري للحالة العامة للمرضى. كما توضح هذه النتائج فإننا نجد زيادة في نسب نتائج الفعالية المسجلة لدينا مع نتائج الدراسات العالمية (والذي سببه صغر حجم العينة) الواردة في الجدول التالي (J.C.O ٢٠٠٧, VOL ٢, No ٦):

Table ٤: randomized trials comparing Oxaliplatin in combination with either infusional FU or Capecitabine

Study	regimen	No of patients	RR(%)	PFS/TTP (months)	TTF (months)	OS (months)	Main G ^{3/4} toxicity
United states TREE	CapOx	٤٨	٢٧	٥,٩	٤,٤	١٧,٢	Diarrhea,HFS,neuropathy
	bFOL	٥٠	٢٠	٦,٩	٤,٩	١٧,٩	Diarrhea,neutropenia
	mFOLFOX	٤٩	٤١	٨,٧	٦,٤	١٧,٦	Diarrhea,neutropenia
Spain TTD	XELOX	١٧١	٣٧	٨,٩	٦,٠	١٨,١	Paresthesia,diarrhea,HFS
	FUOX	١٧١	٤٦	٩,٥	٦,٩	٢٠,٨	Diarrhea,paresthesia
France	XELOX	١٤٤	٣٩	٩,١	NA	١٩,٥	Diarrhea
	FOLFOX٦	١٤٠	٤٦	٩,٧	NA	١٨,٨	Neutropenia,neuropathy
NO ١٦٩٦٦	XELOX	٣١٧	NA	٧,٣	NA	١٧,١	HFS
	FOLFOX٤	٣١٧	NA	٧,٧	NA	١٧,٥	Neutropenia,diarrhea
B.U.H trial	CAPEOX	٢٥	٥٢	٧,٦	NA	NA	HFS

٧-٣- التأثيرات السمية ومراقبة سلامة المرضى:

توزعت التأثيرات السمية التي سجلت على الدرجات الأولى والثانية والثالثة بشكل عام.

- أهم ما سجل بالنسبة لبروتوكول ال CAPEOX كانت التأثيرات السمية العصبية (خدر،نمل،حس حرق) وذلك عند ٨٥% من المرضى وكان معظمها من الدرجة الأولى والثانية بنسبة ٧٠% بينما كانت ١٥% للدرجة الثالثة، تسريب ال-Oxaliplatin لمدة ٦ ساعات بدلا من ساعتين، إضافة إلى إعطاء سلفات المغنيزيوم وكربونات الكالسيوم وأدى ذلك إلى إنقاص نسبة حدوث الخدر والنمل عند ٦٠% من هؤلاء المرضى، كما سجلت حالات من الغثيان والإقياء والتعب العام كانت بمعظمها من الدرجة الأولى والثانية بنسبة ٦٥% ، أما بالنسبة لتساقط الأشعار فلم تسجل أي حالة تساقط شعر بشكل تام ، أما فيما يتعلق بالتأثيرات السمية الدموية فقد سجلت حالات فقر دم من الدرجة الأولى عند ٥ مرضى، كما حدث هبوط صفيحات عند مريضين بنسبة ٨% وكان من الدرجة الأولى، أما بالنسبة لهبوط تعداد الكريات البيض والمعدلات فقد سجلت عند مريضين فقط وكانت من الدرجة الأولى ، بينما لم تسجل أي حالة من الدرجتين الثالثة والرابعة، بدون أن تترافق مع أخماج فعالة أو ترفع حروري أو أية أعراض أخرى،

ومن الجدير بالذكر أنه تم تسجيل ثلاث حالات وفاة (حالتى وفاة مفاجئة غير محددة السبب و حالة وفاة بسبب صمة رئوية عند مريض مشخص له خثار وريدي عميق) ضمن مرضى الدراسة الذين تمت متابعتهم ، ونبين عدد المرضى ونسب التأثيرات السمية الدموية للبروتوكول المتبع في الجدول التالي:

Table: Toxicity Data(Hematologic toxicity)			CAPEOX	(n=٢٥)
	No of patients	(%)	No of patients	(%)
	G١\٢		G٣\٤	
Anemia	٥	٢٠	٠	٠

Thrombocytopenia	٢	٨	٠	٠
Leukopenia	٢	٨	٠	٠
Neutropenia	٢	٨	٠	٠

أما بالنسبة إلى درجات التأثيرات السمية غير الدموية التي سجلت فيمكن تلخيص أهمها بالجدول التالي:

Table: Toxicity Data (non-hematologic)

	CAPEOX		(n=٢٥)	
	No of patients G١\٢	(%)	No of patients G٣\٤	(%)
C.N.S				
Fatigue	٨	٣٢	٣	١٢
Asthenia	٨	٣٢	٢	٨
Weakness	٨	٣٢	٣	١٢
Paresthesia	١٣	٥٢	٣	١٢
P.s neuropathy	١٣	٥٢	٣	١٢
Headache	٥	٢٠	٠	٠
G.I				
Nausea	١٧	٦٨	٢	٨
Vomiting	٨	٣٢	٢	٨
Diarrhea	٣	١٢	٢	٨
Constipation	٣	١٢	٠	٠
Mucositis	٥	٢٠	٢	٨
Stomatitis	٥	٢٠	٢	٨
Anorexia	١٠	٤٠	٢	٨
Abdominal pain	١٠	٤٠	٠	٠
Hyperbilirubinemia	٠	٠	٠	٠
Taste perversion (dysgeusia)	٠	٠	٠	٠
Abnormal LFTs	٥	٢٠	٢	٨

(transaminase increase)				
Dyspepsia	٢	٨	٠	٠
DERM				
Dermatitis	٢	٨	٠	٠
Hand+foot syn	٥	٢٠	٣	١٢
Injection site reaction	٢	٨	٠	٠
Rash	٢	٨	٠	٠
Alopecia	٢	٨	٠	٠
C.V				
Edema	٠	٠	٠	٠
Thromboembolic events	٣	١٢	٠	٠
Epistaxis	٠	٠	٠	٠
G.U				
Serum creatinine	٢	٨	٠	٠
PULM				
Pulmonary fibrosis	٠	٠	٠	٠
Dyspnea	٠	٠	٠	٠
Cough	٢	٨	٠	٠
OTHER				
Fever	٠	٠	٠	٠
Hypersensitivity reactions	٥	٢٠	٠	٠

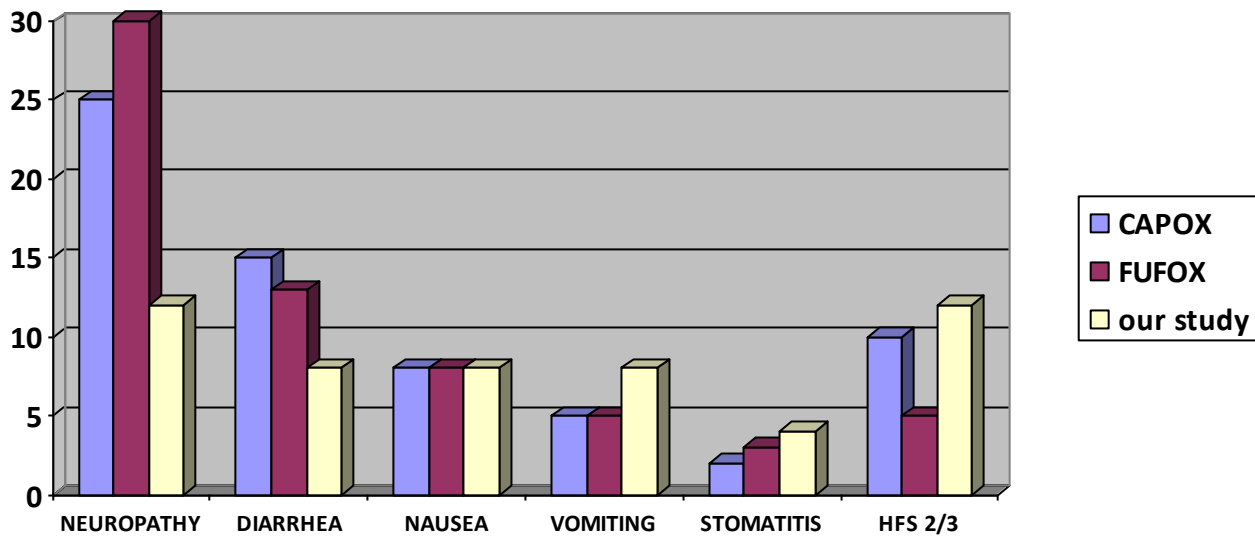
٨- المناقشة:

يمكن القول أن النتائج التي حصلنا عليها من هذه الدراسة تظهر أن البروتوكول يتمتع بفعالية واضحة في علاج سرطان الكولون والمستقيم الانتقالي، حيث تظهر هذه النتائج أن نسب الاستجابة

الموضوعية لدينا هي أعلى قليلا من النسب المسجلة في الدراسات العالمية الأخرى، ويمكن أن نعزو ذلك إلى صغر حجم العينة في هذا البحث .
و عند مقارنة النتائج مع نتائج الخططين المستعملين حاليا :

Table No.١٥: Efficacy data			
	Folfox٤(٢٠)	Folfiri(٢٠)	Capeox(٢٥)
	N / (%)	N / (%)	N/(%)
Overall Response (CR+PR)	١٤(٧٠)	١٠(٥٠)	١٣(٥٢)
Complete Response (CR)	٣(١٥)	٠(٠)	٣(١٢)
Partial Response (PR)	١١(٥٥)	١٠(٥٠)	١٠(٤٠)
Stable Disease (SD)	٢(١٠)	٦(٣٠)	٥(٢٠)
Progressive Disease (PD)	٤(٢٠)	٤(٢٠)	٤(١٦)
Disease free survival	٨,٤	٧,٢	٧,٦

نلاحظ أن نسبة الاستجابة الموضوعية (جزئية + تامة) هي أعلى في الـ Folfox٤ بنسبة ٧٥% مقابل ٥٠% في الـ Folfiri، و ٥٢% في الـ Capeox مع وجود استجابة تامة عند ١٥% في الـ Folfox٤ مقابل عدم وجود أي حالة استجابة في الـ Folfiri، و ١٢% للـ Capeox. كما سجل استقرار المرض عند ٣٠% من مرضى الـ Folfiri مقابل ١٠% عند مرضى الـ Folfox٤، و ٢٠% للـ Capeox، أما بالنسبة للفترة الخالية من تقدم المرض فقد كانت ٨,٤ شهر في الـ Folfox٤ مقابل ٧,٢ شهر في الـ Folfiri و ٧,٦ شهر للـ Capeox هي مشابهة للنسب المسجلة في الدراسات العالمية.
أما فيما يتعلق بالتأثيرات الجانبية فقد كان من الواضح زيادة عدد الحالات التي سجلت فيها التأثيرات السمية العصبية .



من الجدير بالذكر عدم تسجيل حالات تثبيط نخاعي شديد عند المرضى الموضوعين على ال-CAPEOX وهي لم تسجل في الدراسات العالمية بهذه النسبة، علماً أن أشيع التأثيرات الجانبية المسجلة كانت: الغثيان- الإقياء- نقص الشهية- التعب العام- السمية العصبية (خدر ونمل مع حس حرق)- الإسهال- التناذر الراجحي الأحمصي - فقر الدم- التثبيط النقوي.

نستطيع القول أن تحمل العلاج كان مقبولا عند الغالبية العظمى من المرضى مع ملاحظة تسجيل ثلاث حالات تناذر راجحي أحمصي $G3/4$ مما اضطرنا الى تخفيض جرعة الكابيسيتابين بمقدار ٢٥%، و ثلاث حالات خثار وريدي عميق احتاجت الى معالجة مميعة .

ولكن يبقى القول أخيراً أن هذه النتائج بالرغم من قربها من نتائج الدراسات العالمية فإن صغر حجم العينة المدروسة وقصر فترة المتابعة تبقى من الأمور التي تؤثر على دقة النتائج المسجلة رغم أن المتابعة كانت قريبة جداً وبدون انقطاع لمعظم المرضى.

٩- الخلاصة:

لعقود طويلة كان الفلور (٥-FU) حجر الأساس في علاج ال-MCRC وهو يطبق بالطريق الجهازى و يعطى عادة مع ال Leucovorin الذي يساعد على ارتباط الدواء بال T.S مما يساعد على تثبيط اصطناع ال DNA. كما تم خلال هذه الفترة اختبار العديد من نظم اعطاء ال-FU/LV مع فعالية مضادة للورم واحدة لكن مع اختلاف بالتأثيرات السمية، فعند اعطائه دفش وريدي على خمسة أيام متتالية كل ٤-٥ أسابيع فإنه يؤدي الى نقص عدلات و التهاب مخاطية الفم، أما نظام الدفش الوريدي الاسبوعي فيؤدي الى إسهالات، و التسريب الوريدي على ٤٨ ساعة كل اسبوعين يسبب تناذر ال HFS.

الكابيسيتابين وهو طليعة دواء يطبق فمويا و يمتص بشكل كامل عبر الامعاء و يتعرض الى ثلاث مراحل استقلاب أنزيمية ليصبح ٥-FU داخل الخلية، ومن أشيع اختلاطاته التناذر الراجحي الاخمصي . و قد أجريت دراسات أظهرت بأن الكابيسيتابين مقارنة بال ٥-FU/LV ذو فعالية متساوية في علاج MCRC أو كمعالجة متممة.

إضافة ال Oxaliplatin أو Irinotecan إلى ال ٥-FU/LV (FOLFIRI, FOLFOX) قد حسن من متوسط البقيا لدى مرضى MCRC من ١٢ شهر إلى أكثر من ١٦ شهر و بإضافة ال Bevacizumab تحسن متوسط البقيا إلى أكثر من ٢٠ شهر.

تم اختبار ال XELODA كبديل عن تسريب الفلور مع اللوكوفرين بالمشاركة مع ال Oxaliplatin أو مع ال Irinotecan (Xeliri, Xelox) في دراسة phase II مع نتائج مشابهة للتي نحصل عليها بتطبيق ال FOLFIRI, FOLFOX .

إذ تم إجراء خمس دراسات عالمية تقارن فعالية ال XELOX مع بروتوكولات مختلفة لل Oxaliplatin مع ٥-FU/LV عند مرضى MCRC غير معالجين سابقا و كانت نتائج اثنين منها (اسبانية Diaz-Rubio et al و أخرى ألمانية Porchen et al) تشير الى أن فعالية هذا النظام لا تقل و إنما تجاري نتائج ال FOLFOX اعتمادا على ال TTP كنقطة نهاية أولية (journal of clinical oncology –volume ٢ –number ٦- NOV,DEC ٢٠٠٧.....).

في الدراسة الإسبانية ٣٤٢ مريض تم توزيعهم عشوائيا لتلقي XELOX أو FUOX وكانت النتائج كالتالي :

m.T.T.P لصالح FUOX (٩,٥ شهر Vs ٨,٩ شهر) مع (P=٠.١٥٣)
m.O.S لصالح FUOX (٢٠,٨ شهر Vs ١٨,١ شهر) مع (P=٠.١٤٥)
إنما دون فارق إحصائي هام .

و في الدراسة الألمانية ٤٧٦ مريض تم توزيعهم عشوائيا بذات الطريقة و كانت النتائج أيضا ذات اختلاف غير مهم احصائيا على الشكل التالي :

m.T.T.P (٨,٠ شهر Vs ٧,١ شهر) مع (P=٠.١١٧)
m.O.S (١٨,٨ شهر Vs ١٧,٣ شهر) مع (P=٠.٢٦)

و بالتالي إذا كان لل XELODA+Oxaliplatin فعالية مشابهة و مساوية لل ٥-FU Oxaliplatin+infusional في معالجة MCRC فما هي المعايير الأخرى التي يجب النظر اليها عند مقارنة النظامين السابقين:

١- تحمل الدواء (COMPARATIVE TOLERABILITY)

٢- رغبة المريض (PATIENTS CONVENIENCE)

٣- التكلفة (COST)

في دراسة Phase III حول استخدام الكابيسيتابين كعنصر وحيد في علاج ال MCRC فإن له الافضلية من ناحية التأثيرات الجانبية مقارنة بالفلور ،أما عند مشاركته مع الاوكزيبيلاتين فإن تأثيراته مشابهة للفلور.

كما أن المعالجة بالكابيسيتابين هي المفضلة و بشكل كبير لدى المرضى إذ أن تناول الدواء فمويا يقلل من زيارات المرضى للمشفى و إقامتهم فيها من أجل تلقي الدواء بالتسريب الوريدي (و تجنب تكاليف غرف الإقامة و التسريب العالية و التي بددت التكلفة العالية للأدوية المستخدمة)، كما أن الفاصل بين الدورات العلاجية أكبر و ينتهي العلاج بفترة أقصر .

. أثبتت دراستنا فعالية الخط العلاجي ال CAPEOX كخط أول في علاج سرطان الكولون والمستقيم الانتقالي وذلك من حيث نسبة الاستجابة الموضوعية والاستجابة التامة والفترة الخالية من تقدم المرض، مع العلم أن التكلفة المادية أعلى في هذا البروتوكول إضافة إلى أن التأثيرات الجانبية المسجلة مقبولة ، إذ أن هذا النظام هو الأفضل من ناحية جودة الحياة QOL لهؤلاء المرضى و هو الأكثر رغبة من قبلهم .

١٠- التوصيات:

- ١- العمل على اختيار البروتوكول المناسب لكل مريض على حدة وذلك حسب الحالة العامة للمريض حيث يمكن استخدام دواء ال-Oxaliplatin في حال عدم وجود اضطرابات عصبية وخاصة أعراض الاعتلال العصبي، والقدرة على تحمل نفقات العلاج العالية.
- ٢- العمل على متابعة هذه الدراسة وذلك بالاستمرار بمراقبة المرضى المراجعين للمشفى بالوسائل المخبرية والشعاعية اللازمة للوصول إلى معلومات أدق فيما يتعلق بالفترة الخالية من تقدم المرض، ومدة الاستجابة، والبقيا المتوسطة الكلية.
- ٣- العمل على إجراء دراسات سريرية على عدد أكبر من المرضى وذلك لتوثيق وتأكيد ودعم النتائج المستخلصة من هذه الدراسة ومقارنتها مع الدراسات العالمية.
- ٤ - ينصح بتجنب التعرض للبرودة عند المرضى الموضوعين على العلاج بـ Oxaliplatin بسبب تحريض أعراض الاعتلال العصبي الحسي بسبب هذا التعرض .
- ٥- تجنب التعرض للحرارة لتخفيف من التناذر الراجي الاخمصي للكابيسيتابين .
- ٦- العمل على توحيد نظام العلاج الخاص بالمشفى وذلك فيما يتعلق بإجراءات التشخيص والمعالجة والمتابعة فيما بعد للوصول إلى أفضل نتيجة ممكنة وأفضل عناية للمريض.
- ٧- التأكيد على أهمية إجراءات المسح و التقصي لكشف الحالات باكرا .
- ٨- أهمية جهاز ال PET-scan لكشف النقائل الورمية و تحديد طريقة العلاج المناسبة لكل مريض بعد تحديد المرحلة بشكل دقيق.
- ٩ - قد يكون من المفيد اثبات وجود النقائل الورمية نسيجيا لتجنب الخطأ في تحديد المرحلة مما قد يؤدي الى قرارات علاجية خاطئة .

References

١. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. **Global cancer statistics**. CA Cancer J Clin ١٩٩٩;٤٩:٣٣.
٢. Rickert RR, Auerbach O, Garfinkel L, Hammond EC, Frasca JM. **Adenomatous lesions of the large bowel: an autopsy survey**. Cancer ١٩٧٩;٤٣:١٨٤٧.

٣. DiSario JA, Foutch PG, Mai HD, Pardy K, Manne RK. **Prevalence and malignant potential of colorectal polyps in asymptomatic, average-risk men.** Am J Gastroenterol ١٩٩١;٨٦:٩٤١.
٤. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. **Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer.** Veterans Affairs Cooperative Study Group ٣٨٠. N Engl J Med ٢٠٠٠;٣٤٣:١٦٢.
٥. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. **Cancer statistics ١٩٩٨.** CA Cancer J Clin ١٩٩٨;٤٨:٦.
٦. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, et al. **Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC.** Nat Genet ١٩٩٧;١٧:٧٩.
٧. Weber TK, Chin HM, Rodriguez-Bigas M, et al. **Novel hMLH¹ and hMSH^٢ germline mutations in African Americans with colorectal cancer.** JAMA ١٩٩٩;٢٨١:٢٣١٦.
٨. Wilmink AB. **Overview of the epidemiology of colorectal cancer.** Dis Colon Rectum ١٩٩٧;٤٠:٤٨٣.
٩. Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V. **The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma.** Cancer ١٩٩٧;٨٠:١٩٣.
١٠. Obrand DI, Gordon PH. **Continued change in the distribution of colorectal carcinoma.** Br J Surg ١٩٩٨;٨٥:٢٤٦.
١١. Fleshner P, Slater G, Aufses AH Jr. **Age and sex distribution of patients with colorectal cancer.** Dis Colon Rectum ١٩٨٩;٣٢:١٠٧.
١٢. Devita Jr, Vincent T. **Cancer Principles & Practice of Oncology**, a Wolters Kluwer Company, ٢٠٠٥; ١٠٦١:١١٠٣.
١٣. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. **A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer.** N Engl J Med ١٩٩٤;٣٣١:١٦٦٩.
١٤. Rozen P, Fireman Z, Figer A, et al. **Family history of colorectal cancer as a marker of potential malignancy within a screening program.** Cancer ١٩٨٧;٦٠:٢٤٨.
١٥. Singh PN, Fraser GE. **Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population.** Am J Epidemiol ١٩٩٨;١٤٨:٧٦١.
١٦. Slattery ML, Potter J, Caan B, et al. **Energy balance and colon cancer—beyond physical activity.** Cancer Res ١٩٩٧;٥٧:٧٥.
١٧. Potter JD. **Colorectal cancer: molecules and populations.** J Natl Cancer Inst ١٩٩٩;٩١:٩١٦.
١٨. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. **Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women.** N Engl J Med ١٩٩٠;٣٢٣:١٦٦٤.

۱۹. Burnstein MJ. **Dietary factors related to colorectal neoplasms.** Surg Clin North Am ۱۹۹۳;۷۳:۱۳.
۲۰. Howe GR, Aronson KJ, Benito E, et al. **The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of ۱۳ case-control studies.** Cancer Causes Control ۱۹۹۷;۸:۲۱۰.
۲۱. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. **Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women.** N Engl J Med ۱۹۹۹;۳۴۰:۱۶۹.
۲۲. Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, et al. **Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network.** N Engl J Med ۲۰۰۰;۳۴۲:۱۱۰۶.
۲۳. Wargovich MJ. **New dietary anticarcinogens and prevention of gastrointestinal cancer.** Dis Colon Rectum ۱۹۸۸;۳۱:۷۲.
۲۴. Bostick RM, Fosdick L, Wood JR, et al. **Calcium and colorectal epithelial cell proliferation in sporadic adenoma patients: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial.** J Natl Cancer Inst ۱۹۹۰;۸۷:۱۳۰۷.
۲۵. Burkitt DP. **Epidemiology of cancer of the colon and rectum.** ۱۹۷۱. Dis Colon Rectum ۱۹۹۳;۳۶:۱۰۷۱.
۲۶. Kikendall JW, Bowen PE, Burgess MB, et al. **Cigarettes and alcohol as independent risk factors for colonic adenomas.** Gastroenterology ۱۹۸۹;۹۷:۶۶۰.
۲۷. Rosenberg L, Werler MM, Palmer JR, et al. **The risks of cancers of the colon and rectum in relation to coffee consumption.** Am J Epidemiol ۱۹۸۹;۱۳۰:۸۹۰.
۲۸. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. **Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals.** Ann Intern Med ۱۹۹۴;۱۲۱:۲۴۱.
۲۹. Rosenberg L, Louik C, Shapiro S. **Nonsteroidal antiinflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma.** Cancer ۱۹۹۸;۸۲:۲۳۲۶.
۳۰. Stein W, Farina A, Gaffney K, et al. **Characteristics of colon cancer at time of presentation.** Fam Pract Res J ۱۹۹۳;۱۳:۳۰۰.
۳۱. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. **How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location.** Am J Gastroenterol ۱۹۹۹;۹۴:۳۰۳۹.
۳۲. Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. **Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma.** Dis Colon Rectum ۱۹۹۱;۳۴:۷۹۴.
۳۳. Stotland BR, Siegelman ES, Morris JB, Kochman ML. **Preoperative and postoperative imaging for colorectal cancer.** Hematol Oncol Clin North Am ۱۹۹۷;۱۱:۶۳۰.
۳۴. Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, et al. **Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors.** Science ۱۹۹۲;۲۵۶:۱۰۲.

35. Smith-Ravin J, England J, Talbot IC, Bodmer W. **Detection of c-Ki-ras mutations in fecal samples from sporadic colorectal cancer patients.** Gut 1990;37:81.
36. Eguchi S, Kohara N, Komuta K, Kanematsu T. Mutations of the p53 gene in the stool of patients with resectable colorectal cancer. Cancer 1996;77:1707.
37. Nollau P, Moser C, Weinland G, Wagener C. **Detection of K-ras mutations in stools of patients with colorectal cancer by mutant-enriched PCR.** Int J Cancer 1996;66:332.
38. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF: **Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): A meta-analysis.** Radiology 2002;223(3):748-756.
39. Sheafar DH, Pualson EK, Simmons CM, Delong DM, Nelson RC: **Abdominal percutaneous interventional procedures: Comparison of CT and US guidance.** Radiology 1998;207(3):700-710.
40. Yu J, Zhong S: **intraoperative ultrasound for hepatic neoplasm during surgery.** Chin Med Sci J 1999;24(3):170-173.
41. Staren ED, Gambla M, Deziel DJ, et al: **Intraoperative ultrasound in the management of liver neoplasms.** Am Surg 1997;63(7):591-596.
42. Cozzi PJ, McCall L, Jorgensen JO, Morris DL: **Laparoscopy vs open ultrasound of the liver: An in vitro study.** HPB Surgery 1996;10:87-89.
43. Kamel IR, Choti MA, Horton KM, et al: **Surgically staged focal liver lesions: Accuracy and reproducibility of dual-phase helical CT for detection and characterization.** Radiology 2003;227(3):702-707.
44. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, et al: **Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: Addition value for diagnostic imaging and patient management.** J Nucl Med 2003;44(8):1200-1209.
45. Johnson CD, Ahlquist DA. **Computed tomography colonography (virtual colonoscopy): a new method for colorectal screening.** Gut 1999;44:301.
46. American Joint Committee on Cancer. **Colon and rectum.** Philadelphia: Lippincott-Raven, 2002:113.
47. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. **Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement** 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979.
48. Liefers GJ, Tollenaar RA, Cleton-Jansen AM. **Molecular detection of minimal residual disease in colorectal and breast cancer.** Histopathology 1999;34:380.
49. Winawer SJ. **Follow-up after polypectomy.** World J Surg 1991;15:20.
50. Lee MG, Hanchard B. **Management of colonic polyps by colonoscopic polypectomy.** West Indian Med J 1991;40:81.

၁၁. Canter RJ, Williams NN. **Surgical treatment of colon and rectal cancer.** Hematol Oncol Clin North Am ၂၀၀၂;၁၆:၉၀၇.
၁၂. Benson AB ၃rd, Choti MA, Cohen AM, et al. **NCCN practice guidelines for colorectal cancer.** Oncology ၂၀၀၂;၁၄:၂၀၃.
၁၃. Libutti SK, Forde KA. **Surgical considerations III: bowel anastomosis.** In: Cohen A, Weaver S, eds. Cancer of the colon, rectum and anus. New York: McGraw-Hill, ၁၉၉၀:၄၄၀.
၁၄. Feliciotti F, Paganini AM, Guerrieri M, et al. **Results of laparoscopic vs open resections for colon cancer in patients with a minimum follow-up of ၅ years.** Surg Endosc ၂၀၀၂;၁၆:၁၁၀၈.
၁၅. Patankar SK, Larach SW, Ferrara A, et al. **Prospective comparison of laparoscopic vs. open resections for colorectal adenocarcinoma over a ten-year period.** Dis Colon Rectum ၂၀၀၃;၄၆:၆၀၁.
၁၆. Nivatvongs S. **Surgical management of early colorectal cancer.** World J Surg ၂၀၀၂;၂၄:၁၀၀၂.
၁၇. NIH consensus conference. **Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer.** JAMA ၁၉၉၀;၂၆၄:၁၄၄၄.
၁၈. Wolmark N, Fisher B, Rockette H, et al. **Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP Protocol C-၁၁.** J Natl Cancer Inst ၁၉၈၈;၈၀:၃၀.
၁၉. Moertel C, Fleming T, Macdonald J, et al. **Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma.** N Engl J Med ၁၉၉၀;၃၂၂.
၂၀. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald J, et al. **Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report.** Ann Intern Med ၁၉၉၀;၁၂၂:၃၂၁.
၂၁. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald J, et al. **Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Duke's B colon cancer.** J Clin Oncol ၁၉၉၀;၈:၂၉၃၆.
၂၂. **Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer.** Lancet ၁၉၉၀;၃၄၀:၉၃၉.
၂၃. Andre T, Boni C, Mouredji-Bardint L, et al. **Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer.** N Engl J Med ၂၀၀၄;၃၅၀:၂၃၄၃.
၂၄. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. **Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C၈၉၈၀၃).** Proc Am Soc Clin Oncol ၂၀၀၄;၃၀:၁၁(abst).
၂၅. Herlyn M, Steplewski Z, Herlyn D, Koprowski H. **Colorectal carcinoma-specific antigen: detection by means of monoclonal antibodies.** Proc Natl Acad Sci U S A ၁၉၇၉;၇၆:၁၄၃၈.
၂၆. Haller D, Catalano P, Macdonald J. **Fluorouracil (FU), leucovorin (LV) and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer: five-year final report of INT-၁၀၈၉.** Proc Am Soc Clin Oncol ၁၉၉၈;၁၇:၂၀၆a(abst).

٦٧. Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. **Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial.** J Clin Oncol ١٩٩٦;١٤:٢٢٧٤.
٦٨. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, Philips JA, Fryer JG. **A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study.** J Clin Oncol ١٩٨٩;٧:٤٢٥.
٦٩. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, Philips JA, Fryer JG. **A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study.** J Clin Oncol ١٩٨٩; ٧:٤٢٥
٧٠. Poon M, O'Connell M, Wieand H, et al. **Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer.** J Clin Oncol ١٩٩١;٩:١٩٦٧.
٧١. Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, et al. **Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study.** J Clin Oncol ٢٠٠٠;١٨:١٣٣٧.
٧٢. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. **Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study.** J Clin Oncol ٢٠٠١;١٩:٤٠٩٧.
٧٣. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. **Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in ٦٠٥ patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study.** J Clin Oncol ٢٠٠١;١٩:٢٢٨٢.
٧٤. Extra JM, Espie M, Calvo F, et al. **Phase I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer.** Cancer Chemother Pharmacol ١٩٩٠;٢٥:٢٩٩.
٧٥. Raymond E, Chaney SG, Taamma A, Cvitkovic E. **Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies.** Ann Oncol ١٩٩٨;٩:١٠٥٣.
٧٦. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. **Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer.** J Clin Oncol ٢٠٠٠;١٨:٢٩٣٨.
٧٧. Grothey A, Deschler B, Kroening H, et al. **Phase III study of bolus ٥-fluorouracil (٥-FU)/ folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose ٢٤h ٥-FU infusion/FA + oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer (ACRC).** Am Soc Clin Oncol ٢٠٠٢;١٢٩a.
٧٨. Goldberg RM. **N٩٧٤١: a phase III study comparing irinotecan to oxaliplatin-containing regimens in advanced colorectal cancer.** Clin Colorectal Cancer ٢٠٠٢;٢:٨١.

٧٩. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. **Cetuximab (C٢٢٥) alone or in combination with irinotecan (CPT-١١) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (MCRC).** American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. ٢٠٠٣;٢٥٢.

٨٠. **Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer.** N Engl J Med ١٩٩٧;٣٣٦:٩٨٠.

٨١. Kapiteijn E, Marijne CAM, Nagtegaal ID, et al. **Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer.** N Engl J Med ٢٠٠١;٣٤٥:٦٣٨.

٨٢. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. **Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-٠١.** J Natl Cancer Inst ١٩٨٨;٨٠:٢١.

٨٣. Balslev IB, Pederson M, Tegljaerg PS, et al. **Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid: a randomized multicenter study.** Cancer ١٩٨٦;٥٨:٢٢.

٨٤. **Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum.** Lancet ١٩٩٦;٣٤٨:١٦١٠.