الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأورام

تقييم البقيا الخالية من التطور الورمي عند مرضى سرطان الكولون الأيمن النقيلي – دراسة مقارنة

بحث علمي أعد لنيل درجة الدراسات العليا

في اختصاص طبّ الأورام

إعداد طالب الدراسات العليا

ممدوح محمود الكردي

إشـــــراف

أ.د. آصف ديوب

٢٠٢٥ م

القرار الصادر عن لجنة الحكم

شكر وتقدير

فهرس المحتويات

الموضوع	رقم الصفحة
الملخص باللغة العربية	8
الجزء التمهيدي	10
المشكلة العلمية لمشروع البحث	10
هدف مشروع البحث	10
تصميم البحث وطرائقه	11
مكان وزمان البحث	12
الاعتبارات الأخلاقية	15
الموافقة المستنيرة	15
الباب الأول – القسم النظري	**16**
الفصل الأول: مقدمة ووبائيات	17
الفصل الثاني: سرطان الكولون (العوامل المؤهبة)	19
الفصل الثالث: سرطان الكولون (staging–**التصنيف**)	24
الفصل الرابع: سرطان الكولون (التصنيف الباثولوجي)	27
الفصل الخامس: سرطان الكولون (خطة العمل والعلاج لسرطان القولون غير النقيلي الغازي)	31
الفصل السادس: سرطان الكولون (تدبير المرض النقيلي)	35
الفصل السابع: سرطان الكولون (العلاج المساعد قبل الجراحة والتحويل إلى قابلية الاستئصال)	41
الفصل الثامن: سرطان الكولون :(العلاجات الهدفية في العلاج الجهازي)	46
الفصل التاسع: سرطان الكولون (الخط الأول في العلاج الجهازي)	51
الباب الثاني – القسم العملي	**55**
الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه	56

الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث	**57**
الفصل الثالث: الاستبيان	**58**
الفصل الرابع: الإحصاء الوصفي	**61**
الفصل الخامس: المناقشة وتحليل النتائج	**96**
الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية	**97**
الاستنتاجات والتوصيات	**100**
الملخص باللغة الإنجليزية **Abstract**	**103**
الباب الثالث – المراجع	**105**

جدول المخططات والجداول

المخططات	رقم الصفحة
مخطط بياني: يبين توزع مرضى البحث حسب جنس المريض	**61**
مخطط بياني: يبين توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية للمرضى	**62**
مخطط بياني: يبين توزع مرضى البحث حسب مكان الورم	**63**
مخطط بياني: يبين توزع مرضى البحث حسب مكان الولادة	**64**
مخطط بياني: يبين توزع مرضى البحث حسب العقد	**66**
مخطط بياني: يبين توزع مرضى البحث حسب النقائل البعيدة	**67**
مخطط بياني: يبين توزع مرضى البحث حسب حجم الورم	**68**
مخطط بياني: يبين توزع مرضى البحث حسب مكان الانتقالات	**69**
مخطط بياني: يبين توزع مرضى البحث حسب درجة السرطان	**71**
مخطط بياني: يبين توزع مرضى البحث حسب النمط النسيجي للسرطان	**72**
مخطط بياني: يبين توزع مرضى البحث حسب نوع الطفرة	**73**

مخطط بياني: يبين توزع مرضى البحث حسب نمط العلاج الجهازي	**74**
مخطط بياني: يبين توزع مرضى البحث حسب البقيا الخالية من التطور الورمي	**76**
مخطط بياني: تقييم العلاقة بين أنظمة العلاج والبقيا الخالية من التطور الورمي	**78**
الجداول	**رقم الصفحة**
جدول توزع مرضى البحث حسب جنس المريض	**61**
جدول توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية	**62**
جدول توزع مرضى البحث حسب مكان الورم	**63**
جدول توزع مرضى البحث حسب مكان الولادة	**64**
جدول توزع مرضى البحث حسب العقد الناحية	**65**
جدول توزع مرضى البحث حسب النقائل البعيدة	**66**
جدول توزع مرضى البحث حسب حجم الورم	**68**
جدول توزع مرضى البحث حسب مكان الانتقالات	**69**
جدول توزع مرضى البحث حسب درجة السرطان	**70**
جدول توزع مرضى البحث حسب النمط النسيجي للسرطان	**71**
جدول توزع مرضى البحث حسب نوع الطفرة	**72**
جدول توزع مرضى البحث حسب نمط العلاج الجهازي	**74**
جدول توزع مرضى البحث حسب البقيا الخالية من التطور الورمي	**75**
جدول تقييم العلاقة بين أنظمة العلاج والبقيا الخالية من التطور الورمي	**77**
المقارنة حسب جهة الإصابة والجنس بين دراستنا ودراسة weiss	**97**
المقارنة حسب عدد المرضى وجهة الإصابة والجنس و PFS بين دراستنا ودراسة shouki	**98**
المقارنة حسب عدد المرضى وجهة الإصابة والجنس واصابة البريتوان ودرجة التمايز و PFS بين دراستنا ودراسة kim	**99**

قائمة الاختصارات

EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
MRI	Magnetic Resonance Imaging
OS	Overall Survival
PD	Progression Disease
PDL-1	Programmed Death Ligand -1
PET-CT	Positron Emissin Tomography
PFS	Progression Free Survival
T N M	Tumor – Nodes – Metastases
MSI-H	Microsatellite Instability - High
MSS	Microsatellite Stability
dMMR	Deficient Mismatch Repair
RAS	Rat Sarcoma Virus
BRAF	B-Raf proto-oncogene,serine/threonine kinase
Her-2	Human epidermal growth factor receptor 2
NTRK	Neurotrophic Tyrosin Receptor Kinase
RET	Ret Proto-Oncogene

الملخص

خلفية البحث:

نتيجةً للانتشـار الكبير لسـرطان الكولون عالمياً فإنَّ سـرطان الكولون يعتبر من أكثر السـرطانات الآخذة لاهتمام الدراسـات العالمية، ونتيجة للاختلاف من ناحية التدبير والإنذار بين سـرطان الكولون في الجهة اليمنى وسرطان الكولون في الجهة اليسرى حسب ما ورد في الدراسات العالمية أتت فكرة هذا البحث، وعليه فإننا سنقوم بهذه الدراسة بالمقارنة بين مرضى سرطان الكولون النقيلي في جهتيه من ناحية التدبير المستخدم في كل جهة كما سـنركز في بحثنا هذا على تحديد البقيا الخالية من التطور الورمي عند هؤلاء المرضـى وعلاقة نوع العلاج بهذه البقيا بدراسة تحليلية حشدية راجعة.

الهدف من البحث:

هدف البحث الرّئيسيّ:

تحديد البقيا الخالية من التطور الورمي عند مرضى سرطان الكولون النقيلي بالمقارنة بين الطرفين الأيمن والأيسر المعالجين بالخط العلاجي الأول الحاوي على البيفاسيزوماب

أهداف البحث الثّانويّة:

تحديد وجود ونسـبة أهمّ العوامل الإنذاريّة عند مرضـى سـرطان الكولون النقيلي بالمقارنة بين الطرفين الأيمن والأيسر المعالجين بالخط العلاجي الأول الحاوي على البيفاسيزوماب

طريقة البحث:

سجلت بيانات مرضى سرطان الكواون الأيمن والأيسر النقيليين و سجلت الاستجابة على البروتوكول العلاجي المطبق في الخط الأول و تم متابعة المرضى مع تقييم سريري و مخبري في كل زيارة للمشفى و تقييم شعاعي كل ٣ أشـواط حسـب كل حالة،وكما تم تسـجيل السـميات الدموية لكل بروتوكول في حال حدوثها خلال فترة المعالجة .

نتائج البحث:

- ✓ لوحظ أن كل المرضـــى المراجعين لشـــعبة الهضـــم في مشـــفى البيروني الذين دخلوا في دراســـتنا كانوا بالمرحلة الانتقالية عند التشخيص ، مع شيوع النمط الغدي.
- ✓ لوحظ شيوع إصابة الذكور في المجموعتين.
- ✓ مرضى الدراسة راجعوا بقصة ألم بطني ونقص وزن ونقص شهية.
- ✓ معظم المرضى كانوا بحالة عامة جيدة عند التشخيص PS<2.
- ✓ تُعد النقائل الكبدية أشيع أماكن توضع للنقائل في مرضى دراستنا.
- ✓ كان متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي (٨,٣) شهراً لأورام الكولون الأيسر مقابل (٩,٧) شهراً لأورام الكولون الأيمن، وكانت الدراسة ذات دلالة إحصائية

الكلمات المفتاحية:

سرطان الكولون ، النمط الغدي ، النقيلي ، علاج جهازي ، بيفاسيزوماب ، الخط الأول .

التمهيد

مشكلة البحث:

ما هي البقيا الخالية من التطور الورمي عند مرضى سرطان الكولون الأيمن النقيلي مقارنةً بمرضى سرطان الكولون الأيسر النقيلي المعالجين بالخط العلاجي الأول الحاوي على البيفاسيزوماب؟

تساؤلات البحث:

– هل هنالك فرق هام إحصائيا في البقيا الخالية من التطور الورمي عند مرضى سرطان الكولون الأيمن النقيلي مقارنةً بمرضى سرطان الكولون الأيسر النقيلي المعالجين بالخط العلاجي الأول الحاوي على البيفاسيزوماب؟

– ما هي عوامل الخطورة المؤثّرة على البقيا الخالية من التطور الورمي عند مرضى سرطان الكولون الأيمن النقيلي مقارنةً بمرضى سرطان الكولون الأيسر النقيلي المعالجين بالخط العلاجي الأول الحاوي على البيفاسيزوماب؟

– هل هنالك علاقة ارتباط بين عوامل الخطورة والبقيا الخالية من التطور الورمي عند مرضى سرطان الكولون الأيمن النقيلي مقارنةً بمرضى سرطان الكولون الأيسر النقيلي المعالجين بالخط العلاجي الأول الحاوي على البيفاسيزوماب؟

الهدف من البحث:

تحديد البقيا الخالية من التطور الورمي عند مرضى سرطان الكولون النقيلي بالمقارنة بين الطرفين الأيمن والأيسر المعالجين بالخط العلاجي الأول الحاوي على البيفاسيزوماب وتحديد وجود ونسبة أهمّ العوامل الإنذاريّة.

أهمّيّة البحث:

هنالك نسب متزايدة في حدوث سرطان الكولون على مستوى العالم ، إنّ فهم علاقة توضع الورم في الكولون الأيمن أو في الكولون الأيسر مع استجابة المرضى للعلاج سيساعد في تدبير ومعالجة هؤلاء المرضى ، كما سيكون لنتائج هذا البحث تأثير مهم لإجراء المزيد من الأبحاث حول الآليّات الأساسيّة للسّرطان.

مسوغات البحث:

إن أغلب الدّراسات الّتي أجريت لدراسة سرطان الكولون كانت لمعرفة البقيا الخالية من التطور الورمي بعد العلاج في أحد الطرفين وذلك عند مرضى سرطان الكولون غير النقيلي ، تعدّ هذه الدّراسة الأولى في مشفى البيروني الجامعيّ التي ستدرس البقيا الخالية من التطور الورمي عند مرضى سرطان الكولون الأيمن النقيلي مقارنةً بمرضى سرطان الكولون الأيسر النقيلي المعالجين بالخط العلاجي الأول الحاوي على البيفاسيزوماب، لذلك ستجرى هذه الدّراسة لتحديد بقيا و إنذار سرطان الكولون النقيلي في الجهتين اليمنى واليسرى و من ثمّ مقارنتها مع الدّراسات العالميّة، والخروج باقتراحات من أجل دراسات قادمة مستقبليّة حول العلاج الأفضل و البقيا الكلّية لسرطان الكولون .

تصميم البحث و طرائقه:

تصميم الدراسة:

تقييم البقيا الخالية من التطور الورمي عند مرضى سرطان الكولون الأيمن النقيلي مقارنةً بمرضى سرطان الكولون الأيسر النقيلي المعالجين بالخط العلاجي الأول

دراسة حشدية راجعة لمرضى سرطان الكولون النقيلي من خلال استجواب المرضى المراجعين لعيادة سرطان الجهاز الهضمي في مشفى البيروني الجامعيّ ومن خلال العودة إلى أضابير المرضى في شعبة الهضم في مشفى البيروني الجامعيّ المقبولين خلال فترة الدّراسة (١-١-٢٠١٤ وحتى ٣١-١٢-٢٠٢١)

طريقة البحث:

سجلت بيانات المرضى و التشريح المرضي و مرحلة المرض و عدد النقائل و مكانها ،و سجلت الاستجابة على البرتوكول العلاجي المطبق في الخط الأول ،مع تقييم سريري و مخبري في كل زيارة للمشفى لتحري وجود سمية دوائية مرتبطة بالعلاج المطبق ، و تقييم شعاعي بإجراء طبقي ماسح للجسم كل ٣ أشواط .

جمهرة الدراسة:

جميع مرضى سرطان القولون النقيلي المراجعين لمشفى البيروني الذين يحققون معايير الاشتمال وغير مستبعدين بمعايير الاستبعاد والموافقون على المشاركة في الدراسة

مكان البحث:

مشفى البيروني الجامعيّ

زمان البحث:

بدءاً من تاريخ الموافقة وحتى سنة

معايير الاشتمال:

جميع المرضى المشخص لهم سرطان قولون نقيلي الذين يحققون المعايير التالية:

١. السرطان مثبت نسيجياً.
٢. التصنيف المرحلي: مرحلة رابعة سريرياً وشعاعياً.
٣. لم يتلقوا علاجاً كيمائياً سابقاً.
٤. حالة عامة حسب سلم الـ (ECOG): 0, 1, 2

معايير الاستبعاد :

١. كلّ حالة سرطان غير مثبت نسيجيّاً .

٢. وجود سرطان كولون غير نقيلي

٣. وجود مرض آخر مهدّد للحياة.

٤.وجود ورم بدئي آخر غير سرطان الكولون.

٥. حالة عامة حسب سلم الـ (ECOG): <٢.

الموارد المتاحة :

من مشفى البيروني الجامعي.

الدراسات المرجعيّة:

الدراسة ١: من بين ٥٣٨٠١ مريضاً، ٦٧٪ من مجمل المرضى كانوا مصابين بسرطان الكولون في الجهة اليمنى، كان المرضى المصابون بسرطان الجانب الأيمن نساءً متقدماتٍ بالعمر، وشُخِّصَ السرطان لديهم بمرحلة أكثر تقدمًا، وكانت لديهم أورام سيئة التمايز.

الدراسة ٢: من بين ٥٣ مريضًا تم علاجهم بالعلاج الثلاثي، ١١ منهم كانوا مصابين بسرطان الكولون الأيمن و ٤٢ كان لديهم سرطان كولون أيسر ،كان متوسط العمر في سرطان الجانب الأيمن ٤٦ سنة (معدل الأعمار ٢٤–٥٥) مقارنةً بـ ٥٣ سنة في الجانب الأيسر (معدل الأعمار ٣٢–٧٤) ،كان متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي ١٤ شهراً لأورام الكولون الأيمن مقابل ١٨ شهرًا لأورام الكولون الأيسر، وكان متوسط البقاء على قيد الحياة الكلي ٢١ شهرًا لأورام الكولون الأيمن مقابل ٢٩ شهرًا لأورام الكولون الأيسر.

الدراسة ٣: أدخل في هذه الدراسة ١٧٠ مريضاً (٢٣ مريض سرطان كولون أيمن مقارنة ب ١٤٧ مريض سرطان كولون أيسر) ،كان لدى مرضى سرطان الكولون الأيمن نسبة أعلى من طفرات BRAF مقارنة بمرضى سرطان الكولون الأيسر (٣٩,١% مقابل ٥,٤%) ،أورام سيئة التمايز (١٧,٤% مقابل ٣,٤%) ، إصابة البريتوان (٢٦,١% مقابل ٨,٨%) . وكان لدى مرضى سرطان الكولون الأيمن بقيا خالية من التطور الورمي أقل مقارنة بمرضى سرطان الكولون الأيسر (٢ شهرا مقابل ٥ شهرا) وبقيا إجمالية أقل (٤,١ شهراً مقابل ١٣ شهرا) .

أخلاقيات البحث:

- الالتزام بالسّرّيّة التّامّة للمعلومات.
- أخذ موافقة رئاسة شعبة الهضم في مشفى البيروني الجامعيّ للاطلاع على ملفات المرضى، والحصول على العينات والمعلومات اللازمة.

نص الموافقة المستنيرة:

عنوان البحث:

تقييم البقيا الخالية من التطور الورمي في مرضى سرطان الكولون الأيمن النقيلي مقارنة بمرضى سرطان الكولون الأيسر النقيلي المعالجين بالخط العلاجي الأول الحاوي على بيفاسيزوماب.

أنا الدّكتور ممدوح الكردي طالب دراسات عليا اختصاص طبّ أورام في كلية الطّبّ البّشريّ في جامعة دمشق.

إنّ موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا تعني تزويدنا بالمعلومات الخاصّة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، مع التأكيد على أنّ هذه البيانات ستبقى سريّة، ولا يمكن لأحد الاطّلاع عليها، كما سيتمّ ترميز المشاركين (إعطاؤهم أرقام دون ذكر أسماء)، إن المشارك لن يحصل على أيّة تعويضات أو مقابل ماديّ، كما أنّ رفض المشاركة ليس له أيّة تبعات، و المريض سينال حقه من العناية الطبيّة اللّازمة، وعليه فإنّ المشاركة ليست إلزاميّة ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها، ولك حق الانسحاب متى تشاء، يرجى تسجيل الاسم مع التّوقيع أسفل الاستمارة في حال الموافقة على المشاركة في البحث.

الباب الأول
القسم النظري

الفصل الأول

مقدمة ووبائيات

يُعتبر سرطان القولون والمستقيم هو رابع السرطانات تشخيصاً وثاني أكثر أسباب الوفاة بالسرطان في الولايات المتحدة ، في عام ٢٠٢٤، من المتوقع حدوث ١٠٦٥٩٠ حالة جديدة من ســـرطان القولون و٤٦٢٢٠ حالة من سـرطان المسـتقيم.خلال نفس العام، من المتوقع أن يموت ٥٣٠١٠ شـخصًـا بسـبب سـرطان القولون والمسـتقيم سويةً. [١]

وعلى الرغم من هذه الأعداد المرتفعة، فقد انخفض معدل الإصـــابة بســرطان القولون والمســتقيم لكل ١٠٠ ألف شخص من ٦٠,٥ في عام ١٩٧٦ إلى ٤٦,٤ في عام ٢٠٠٥، ومؤخرًا إلى ٣٨,٧ في عام ٢٠١٦ . [٢,٣]

بالإضـافة إلى ذلك، انخفض معدل الوفيات الناجمة عن سـرطان القولون والمسـتقيم ، وانخفض حاليًا بنسـبة أكثر من ٥٠ %. [٣,٤]

ويُعتقد أن هذا التحسـن في معدل الإصـابة بسـرطان القولون والمسـتقيم والوفيات الناجمة عنه كانت نتيجة للوقاية من السـرطان والتشـخيص المبكر من خلال الفحص ووسـائل العلاج الحديثة، وتُظهِر البيانات الأخيرة اسـتمرار الانخفاض السريع في معدل الإصـابة بين الأشـخاص الذين تبلغ أعمارهم ٦٥ عامًا أو أكبر، مع انخفاض بنسـبة ٣,٣% سنوياً بين عامي ٢٠١١ و ٢٠١٦ .[٣]

وعلى العكس من ذلك، زاد معدل الإصـــابة بين الأشـــخاص الذين تقل أعمارهم عن ٦٥ عاماً، مع زيادة ســـنوية بنسـبة ١% بين الأشـخاص الذين تتراوح أعمارهم بين ٥٠ و٦٤ عاماً وزيادة سـنوية بنسـبة ٢% بين الأشـخاص الذين تقل أعمارهم عن ٥٠ عاماً.

كما أظهرت معدلات وفيات سرطان القولون والمستقيم بيانات متعلقة بالعمر، حيث انخفضت بنسبة ٣% سنوياً بين الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن ٦٥ عاماً، مقارنة بانخفاض سنوي بنسبة ٠,٦% بين الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين ٥٠ و٦٤ عاماً وزيادة سنوية بنسبة ١,٣% بين الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن ٥٠ عاماً. ٣

ويقدر العلماء أن معدلات الإصابة بسرطان القولون والمستقيم ستزداد بنسبة ٩٠,٠% و١٢٤,٢% على التوالي، للمرضى الذين تتراوح أعمارهم بين ٢٠ و٣٤ عاماً بحلول عام ٢٠٣٠. ٤

والسبب وراء هذه الزيادة غير معروف حالياً، وتشير إحدى الدراسات إلى أن سرطان القولون والمستقيم الذي يحدث لدى المرضى الذين تقل أعمارهم عن ٤٥ عاماً قد يكون مختلفاً سريرياً ومرضياً وجينياً عن سرطان القولون والمستقيم لدى البالغين الذين تزيد أعمارهم عن ٤٥ عاماً، على الرغم من عدم تأكيد ذلك على نطاق واسع ، وإذا كان السرطان في هذه الفئة العمرية مختلفاً، فستكون هناك حاجة إلى تطوير طُرُق علاجية محددة لهذه الفئة العمرية . ٥

في دراسة أجريت على مجموعة من ١٩٥٩ مريضاً مصابين بسرطان القولون والمستقيم النقيلي (mCRC) أظهر المرضى الذين أصيبوا بسرطان القولون والمستقيم النقيلي في سن أصغر من ٥٠ عامًا بقيا أسوأ و تأثيرات جانبية مميزة (AE)، والتي يعزوها المؤلفون جزئيًا إلى ملامح وراثية مميزة .٦

الفصل الثاني

سرطان القولون (العوامل المؤهبة)

عوامل الخطورة

يرتبط ما يقارب من ٢٠% من حالات سرطان القولون بالانتشار العائلي، ويكون أقارب الدرجة الأولى للمرضى الذين يعانون من أورام غدية في القولون والمستقيم أو سرطان القولون والمستقيم الغازي معرضين لخطر متزايد للإصابة بسرطان القولون والمستقيم. ٧-١١

تتضمن الاستعدادات الوراثية لسرطان القولون والمستقيم متلازمات وراثية محددة جيدًا، مثل متلازمة لينش (المعروفة أيضًا باسم سرطان القولون والمستقيم الوراثي غير البوليبي [HNPCC] ومرض البوليبات الغدي العائلي (FAP) . ١٢-١٤

تشير نتائج تجربة عشوائية إلى أن معظم الأفراد الذين ليس لديهم تاريخ شخصي للإصابة بسرطان القولون والمستقيم، والذين لديهم قريب من الدرجة الأولى مصاب بسرطان القولون والمستقيم تم تشخيصه قبل سن الخمسين عامًا أو قريبين من الدرجة الأولى مصابين بسرطان القولون والمستقيم تم تشخيصهما في أي عمر، بأنهم يجب أن يخضعوا لتنظير القولون كل ٦ سنوات .١٥

سرطان القولون والمستقيم مرض معقد، وقد أصدر الاتحاد الدولي مؤخرًا تصنيفًا جزيئيّاً، يحدد أربعة أنواع فرعية مختلفة:

- CMS1

(غير مستقر الميكروساتلايت {MSI})، ويضم الطفرة MSI ، غير مستقر الميكروساتلايت ، وله علاقة شديدة بالحالة المناعية.

- CMS2

ظهاري، غير مستقر كروموسومياً، مع نشاط ملحوظ لسُبُل WNT وMYC.

- CMS3

ظهاري، مع خلل أيضي (استقلابي) واضح.

- CMS4

ميزانشيمي، وفيه يحدث تنشيط بارز لعامل النمو المحول β، وغزو الخلايا الظهارية، وتكوين الأوعية الدموية.[١٦]

<u>متلازمة لينش</u>

متلازمة لينش هي الشكل الأكثر شيوعًا للاستعداد الوراثي للإصابة بسرطان القولون والمستقيم، حيث تمثل ٢% إلى ٤% من جميع حالات سرطان القولون والمستقيم. [١٢+١٣+١٧+١٨]

تنتج هذه المتلازمة الوراثية عن طفرات وراثية في جينات إصلاح عدم تطابق الحمض النووي (MMR) MLH1وMSH2 وMSH6 وPMS2

على الرغم من أن تحديد طفرة وراثية في جين MMR أمر ضروري لمتلازمة لينش، إلا أن المرضى يخضعون عادةً للتشخيص من خلال النظر في التاريخ العائلي وإجراء اختبار على أنسجة الورم المفحوصة.

يمكن إجراء أحد الاختبارين على عينات سـرطان القولون والمسـتقيم لتحديد الأفراد الذين قد يعانون من متلازمة لينش:

١) التحليل المناعي الكيميائي (IHC) لتعبير بروتين MMR، والذي غالباً ما ينقص بسبب الطفرة

٢) التحليل لـــ MSI، والذي ينتج عن نقص MMR ويتم اكتشافه كتغييرات في طول عناصر الحمض النووي المتكررة في أنسجة الورم الناتجة عن إدخال أو حذف نيكليوتيدات متكررة. ١٩

يُشار إلى أنّ اختبار جين BRAF يتم من خلال تحديد الطفرة عندما يُظهر IHC غياب تعبير MLH1 في الورم. يشـير وجود طفرة BRAF إلى أن تعبير MLH1 يتم عن طريق تلقيم راجع من خلال الميثيل الجسـدي لمنطقة التحفيز في الجين وليس من خلال طفرة جنسية .١٩

<u>دور فيتامين د في سرطان القولون والمستقيم</u>

أشارت الدراسات إلى أن نقص فيتامين د قد يساهم في حدوث سرطان القولون والمستقيم وأن مكملات فيتامين د قد تقلل من خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم. ٢٠+٢١

علاوة على ذلك، أظهرت العديد من الدراسـات أن انخفاض مسـتويات فيتامين د يرتبط بزيادة معدل الوفيات بين مرضى سرطان القولون والمستقيم.٢٢-٢٥

قامت مراجعة منهجية لخمس دراسات شملت ٢٣٣٠ مريضًا بسرطان القولون والمستقيم بمقارنة نتائج المرضى في أعلى وأدنى مستويات فيتامين د ووجدت بقاءً إجمالياً أفضل (OS نسبة الخطر [HR]، ٠,٧١؛ ٩٥% CI، ٠,٥٥-٠,٩١) ووفيات أقل بالمرض (HR، ٠,٦٥؛ ٩٥% CI، ٠,٤٩-٠,٨٦) في أولئك الذين لديهم مسـتويات أعلى من فيتامين د. ٢٦

وأفاد تحليل لاحق لنفس الدراســـة أن تأثير مكملات فيتامين د على معدل نكس الأورام الغدية في القولون يختلف بشــكل كبير بناءً على النمط الجيني لمســتقبل فيتامين د، مما يشــير إلى أن الأفراد الذين لديهم أليلات مســتقبل فيتامين د المحددة فقط قد يستفيدون من مكملات فيتامين د للوقاية من الأورام الغدية في القولون. [٢٧]

علاوةً على ذلك، لم تظهر أي دراســة حتى الآن بشــكل قاطع أن مكملات فيتامين د تعمل على تحســين النتائج لدى مرضــى ســرطان القولون والمســتقيم. وقد أفادت العديد من الدراســات أن المكملات لم تعمل على تحســين معدلات البقاء على قيد الحياة. [٢٨-٢٩-٣٠]

واظهرت دراسة SUNSHINE بوجود فترة خالية من التطور الورمي PFS أطول للمرضــى المصــابين بسـرطان القولون والمســتقيم النقيلي غير المعالجين ســابقاً الذين تلقوا فيتامين D بجرعات عالية مع العلاج الورمي مقارنة بأولئك الذين تلقوا جرعات منخفضة من فيتامين D مع العلاج الورمي (١٣,٠ مقابل ١١,٠ شهرًا). [٣١]

<u>عوامل الخطر الأخرى لسرطان القولون والمستقيم</u>

من المعروف جيدًا أن الأفراد المصــابين بالتهاب القولون القرحي وداء كرون معرضــون لخطر متزايد للإصــابة بسرطان القولون والمستقيم.[٣٢-٣٤]

تشــمل عوامل الخطر المحتملة الأخرى لتطور ســرطان القولون والمســتقيم: التدخين، واســتهلاك اللحوم الحمراء والمصنعة، واستهلاك الكحول، وداء السكري، وقلة النشاط البدني، والمتلازمة الاستقلابية، والسمنة / ارتفاع مؤشر كتلة الجسم (BMI). [٣٥-٣٨]

في الواقع، في مجموعة EPIC التي تضم ما يقرب من ٣٥٠,٠٠٠ مريض، كان لدى أولئك الذين التزموا بخمسة أمور لنمط الحياة الصــحي (الوزن الصــحي، والنشــاط البدني، وعدم التدخين، واســتهلاك الكحول المحدود، والنظام

الغذائي الصحي) خطر أقل للإصابة بسرطان القولون والمستقيم مقارنة بأولئك الذين التزموا بعامل واحد أو لم يلتزموا بتلك النشاطات، وتدعم دراسات كبيرة أُخرى الاستنتاج القائل بأن الالتزام بنمط الحياة الصحي يمكن أن يقلل من خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم.[٣٩-٤١]

علاوة على ذلك، فإن استخدام الأسبرين أو الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية (NSAIDs) قد يقلل أيضًا من خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم، على الرغم من أن الأدلة التي تدعم هذا الارتباط محدودة [٤٢-٤٧].

وتبدو العلاقة بين داء السكري وسرطان القولون والمستقيم معقدة. ففي حين أن داء السكري واستخدام الأنسولين قد يزيدان من خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم، فإن العلاج بالميتفورمين يبدو أنه يقلل من خطورة الإصابة، على الأقل لدى النساء. وتشير نتائج دراسة عشوائية صغيرة إلى أن تناول جرعة منخفضة من الميتفورمين لمدة عام واحد لدى مرضى غير مصابين بالسكري ومصابين بأورام غدية أو بوليبات في القولون والمستقيم تم استئصالها سابقاً قد يقلل من احتمالية الإصابة بأورام غدية أو بوليبات لاحقة، بالإضافة إلى ذلك، على الرغم من أن مرضى سرطان القولون والمستقيم السكريين يبدو أن تشخيصهم أسوأ من غير المصابين بالسكري، إلا أن مرضى سرطان القولون والمستقيم السكريين الذين عولجوا بالميتفورمين يكون لديهم احتمالية البقيا الكلية أعلى مقارنة بأولئك الذين لم يعالجوا بالميتفورمين. ومع ذلك، فإن البيانات المتعلقة بتأثيرات الميتفورمين على حدوث سرطان القولون والمستقيم والوفيات ليست مؤكدة تمامًا، حيث لم تُلاحِظ بعض الدراسات أي تأثير. [٤٨-٦٤]

الفصل الثالث

التصنيف (staging)

التصنيف

يعتمد تحديد مرحلة سرطان القولون على نظام TNM (الورم، العقد اللمفاوية، النقائل).

في الإصدار الثامن من دليل AJCC :

إن حجم الورم T في مرحلة سرطان القولون مهم جدًا في التنبؤ، لأن التحليلات أظهرت أن المرضى المصابين بأورام T4,N0 لديهم معدل بقاء أقل من أولئك المصابين بأورام .T1–2,N1–2. [٦٥]

الورم البدئيT	
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدئي
To	لا دليل على وجود الورم البدئي
Tis	كارسينوما ضمن الغشاء المخاطي (إصابة الصفيحة الخاصة بدون امتداد الإصابة للطبقة العضلية المخاطية)
T1	الورم يغزو تحت المخاطية (الورم يخترق الطبقة العضلية المخاطية ولكن لا يخترق الصفيحة الخاصة العضلية)
T2	الورم يغزو الصفيحة الخاصة العضلية
T3	الورم يغزو الصفيحة الخاصة العضلية ويصل للنسيج حول الكولون
T4	الورم يغزو وريقة البريتوان الحشوية أو يصل للأعضاء المجاورة T4a الورم يغزو وريقة البريتوان الحشوية (عن طريق انثقاب الكولون بالورم واستمرار الغزو الورمي بعد الانثقاب للبريتوان الحشوية) T4b الورم يغزو الأعضاء والبنى المجاورة مباشرة

العقد الناحية N	
سريريا :	
Nx	لا يمكن تقييم حالة العقد
No	عقد سليمة
N1	١–٣ عقد لمفاوية منطقية مصابة (الورم في العقد اللمفاوية > ٠,٢) أو وجود بقايا ورمية وكل العقد اللمفاوية القابلة للتحديد سلبية N1a عقدة لمفاوية منطقية وحيدة مصابة N1b ٢–٣ عقد لمفاوية منطقية مصابة N1c لا يوجد عقد لمفاوية مصابة ولكن يوجد بقايا ورمية في الطبقة تحت المصلية أو المساريقا أو النسيج حول الكولون غير البريتواني أو النسيج حول المستقيم
N2	٤ أو أكثر عقد لمفاوية منطقية مصابة N2a ٤–٦ عقد لمفاوية منطقية مصابة N2b ٧ أو أكثر عقد لمفاوية منطقية مصابة
النقائل البعيدةM	
M0	لا يوجد نقائل بعيدة بالتصوير
M1	يوجد نقيلة واحدة أو أكثر في مكان بعيد أو أعضاء أو نقائل بريتوانية تم تحديدها M1a نقائل لموقع واحد أو عضو واحد بدون وجود نقائل بريتوانية M1b نقائل لموقعين أو عضوين أو أكثر بدون وجود نقائل بريتوانية M1c نقائل للبريتوان لوحدها أو مع وجود نقائل لمواقع أو أعضاء أُخرى

التقييم التشريحي / المجموعات الإنذارية

American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging System for Colon Cancer 8th ed., 2017

Table 2. **Prognostic Groups**

	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1, T2	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
Stage IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
Stage IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Stage IVA	Any T	Any N	M1a
Stage IVB	Any T	Any N	M1b
Stage IVC	Any T	Any N	M1c

الفصل الرابع
سرطان الكولون التصنيف الباثولوجي

باثولوجياً :

عادةً ما يتم تحديد مرحلة سرطان القولون والمستقيم بعد الفتح الجراحي للبطن والفحص النسجي المرضي للعينة الجراحية، يُشير الرمزان " "p و" "yp المستخدمان في تحديد مرحلة TNM إلى "التصنيف تبعاً للتشريح المرضي" و"التصنيف الورمي تبعاً للتشريح المرضي بعد العلاج الجراحي"، على التوالي [٦٥]

الحواف – الهوامش

في سرطان القولون، تمثل الهوامش المحيطية للاستئصال الأنسجة الطبيعية الخارجية الأقرب إلى الانتشار الورمي.

يتم الحصول عليها جراحياً عن طريق الفتح الجراحي للحيز خلف الصفاق، يجب تحرير المنطقة المصابة خلف الصفاق لعزل الاحشاء، لا يجب اعتبار الطبقة المصلية الصفاقية هامشاً جراحياً، يجب تقييم الهوامش المحيطية في جميع أجزاء القولون غير المُحاطة بالصفاق. في أجزاء القولون التي تكون مُحاطَة بالكامل بالصفاق، مثل القولون المستعرض، فإن هامش استئصال المساريقا هو الهامش المحيطي الوحيد الذي له علاقة بالاستئصال.

خلال التقييم نُسُجيًّاً للعينة، من الصعب تمييز الخط الفاصل بين السطح المُحَاط بالصفاق والسطح غير المُحَاط بالصفاق. لذلك منَ الأفضل أن يحدد الجراح المنطقة من القولون غير المُحَاطة بالصفاق باستخدام كليبسات. [٦٥]

في دراسة أجريت على ٦٠٨ مريض مصاب بسرطان المستقيم، تبين أن الهامش الجراحي الإيجابي هو عامل إنذاري سلبي لكل من النكس الموضعي ومعدل البقيا، كان لدى المرضى الذين أجريت لهم جراحة مع حواف جراحية ورمية مصابة معدل نكس موضعي بنسبة ٣٨,٢%، في حين كان لدى أولئك الذين أجريت لهم جراحة مع حواف جراحية ورمية غير مصابة معدل نكس موضعي بنسبة ١٠%. [٦٦]

العقد اللمفاوية

من المهم الانتباه لعدد العقد اللمفاوية التي تم تقييمها في تقرير التشـريح المرضـي. أجرت دراسـة INT-0089 مقارنة بين مجموعتين: المرضـى إيجابيي العقد اللمفاوية المصـابة والمرضـى سلبيي العقد اللمفاوية المصـابة، وفي كلا الذراعين كانت الزيادة في عدد العقد اللمفاوية التي تم تجريفها ارتبطت بزيادة معدلات البقيا للمرضـى المصابين سواءً كانت العقد اللمفاوية إيجابية أو سلبية الإصابة. [٦٧]

وبغض النظر عن سـبب الارتباط بين عدد العقد اللمفاوية المُجرَّفة واحتمالية النكس اللاحقة، التوصـية هي بتجريف ما لا يقل عن ١٢ عقدة لمفاوية. [٦٥]

ومن الجدير بالذكر أن الأدلة تشـير إلى أنه قد يكون من الضـروري فحص عدد أكبر من العقد في بعض الظروف، وخاصة بالنسبة لأورام T4، لتوفير تقييم مناسب لتصنيف المرض.[٦٨]

بالنسـبة لسـرطان القولون في المرحلة الثانية (pN0)، يُوصـى بأن يعود أخصـائي التشـريح المرضـي إلى العينة ويفحص المزيد من أنسـجة العقد اللمفاوية المحتملة إذا تم فحص أقل من ١٢ عقدة في البداية. المرضـى الذين يُعتقد أنهم مصـابون بمرض N0 ولكن تم فحص أقل من ١٢ عقدة لديهم لم يتم تحديد مرحلة الورم بشـكل مثالي ويجب اعتبارهم معرضـين لخطر أعلى. كما يتم تقييم نسـبة العقد اللمفاوية الإيجابية إلى العدد الإجمالي للعقد اللمفاوية التي تم فحصها للتأثير المحتمل على التصنيف الورمي .[٦٩-٧٢]

خلصت مراجعة منهجية لـ ٣٣ دراسة شملت أكثر من ٧٥٠٠٠ مريض مصاب بسرطان القولون والمستقيم كانت العقد اللمفاوية لديهم مصابة إلى أن ارتفاع نسبة إصابة العقد اللمفاوية ارتبطت بشكل كبير بِـبُقيا إجمالية أقصر وبُقيا خالية من المرض أقل. [٧٣]

ارتبطت الفائدة المحتملة لتقييم العقدة اللمفاوية الحارسة لسرطان القولون في الغالب بتوفير معلومات أكثر دقة لإصابة العقد اللمفاوية من خلال الكشف عن المرض النقيلي الدقيق في العقدة الحارسة. [٧٤]

تعتبر الطبعة الثامنة من دليل تحديد مرحلة السرطان التابع لـ AJCC عدد من ١٠ إلى ٢٠ خلية ورمية، أو أن الورم يبلغ ٠,٢ مم على الأقل، ولكن قطره أصغر من ٢ مم، بمثابة نقائل مجهرية إلى العقد اللمفاوية .[٦٥]

وجدت إحدى الدراسات التي أجريت على ٣١٢ مريضًا مصابين بورم فيه pN0 أن تلوين الكيراتين السيتوكيني الإيجابي كان مرتبطاً بارتفاع خطر النكس الورمي .[٧٥]

ووجدت دراسة تحليلية أجريت عام ٢٠١٤ أيضًا أن وجود النقائل المجهرية يزيد من احتمالية النكس الورمي. [٧٦]

<u>Tumor Deposits – الرواسب الورمية:</u>

الرواسب، والتي تسمى أيضاً رواسب الورم خارج العقدة، أو الرواسب المحيطة بالورم، أو العقيدات القمرية، هي رواسب ورمية منفصلة غير منتظمة في الأنسجة الشحمية المحيطة بالقولون أو المستقيم والتي لا تظهر أي دليل على وجود عقد لمفاوية مصابة ضمنها، ولكنها توجد داخل التصريف اللمفاوي للورم الأولي.

لا يتم اعتبارها على أنها عقد لمفاوية أُصيبَت بالورم ويُعتقد أن معظم رواسب الورم هذه تنشأ من الغزو اللمفاوي الوعائي أو في بعض الأحيان غزو حول الأعصاب. [٧٧-٧٨]

يجب تسجيل عدد رواسب الورم في تقرير التشريح المرضي، لأنه ثبت أنها مرتبطة بانخفاض البقيا الخالية من الورم والبقيا الكلية. [٧٩-٨٠]

أظهر تحليل إحدى الدراسات أن المرضى الذين يعانون من أورام pN0 بدون رواسب ورمية كان لديهم معدل بقاء لمدة ٥ سنوات بنسبة ٩١,٥% مقارنة بمعدل بقاء لمدة ٥ سنوات بنسبة ٣٧,٠% للمرضى الذين يعانون من أورام pN0 مع رواسب ورمية ($P < .0001$). [٨١]

الغزو حول الأعصاب

أظهرت العديد من الدراسات أن وجود الغزو العصبي المحيطي يرتبط بتطور أسوأ بشكل ملحوظ. [٨٢]

وأظهرت دراسة راجعة لـ ٢٦٩ مريضًا تم استئصال أورام القولون والمستقيم لديهم أن معدل البقاء على قيد الحياة لمدة ٥ سنوات أكبر بأربعة أضعاف لدى المرضى الذين يعانون من أورام بدون غزو حول الأعصاب PNI مقارنة بالمرضى الذين غزت أورامهم البنى العصبية القريبة. [٨٣]

تبرعم الورم Tumor Budding

يتم تعريف تبرعم الورم على أنه وجود خلية واحدة أو مجموعة من أربع خلايا أو أقل من الخلايا السرطانية يتم الكشف عنها من خلال تلوين H&E عند الحافة القريبة للسرطان الغازي. يتم تقسيم التبرعم الورمي إلى ثلاث مستويات: منخفضة (٠-٤ براعم)، ومتوسطة (٥-٩ براعم)، ومرتفعة (≤١٠ براعم). [٨٤]

أظهرت العديد من الدراسات أن تبرعم الورم عالي الدرجة في سرطان القولون والمستقيم pT1 أو البوليبات الخبيثة يرتبط بزيادة خطر الإصابة بنقائل إلى العقد اللمفاوية. [٨٥-٨٩]

وقد دعمت الدراسات أيضًا تبرعم الورم كعامل تنبؤي مستقل لسرطان القولون في المرحلة الثانية، وجدت دراسة رجعية قامت بتقييم تبرعم الورم في ١٣٥ عينة من سرطان القولون في المرحلة الثانية أن تبرعم الورم ارتبط بنتائج أسوأ بالنسبة لمعدل البقيا على قيد الحياة.

كان معدل البقيا على قيد الحياة المرتبط بالورم ٨٩٪ لتبرعم الورم منخفض المستوى، و٧٣٪ للمستوى المتوسط، و٥٢٪ للمستوى العالي (P = .001).

قامت دراسة رجعية أُخرى بتقييم تبرعم الورم في ١٧٤ عينة من سرطان القولون في المرحلة الثانية، ووجدت أن تبرعم الورم مرتبط بشكل مستقل بمعدل البقيا الورمية؛ على وجه التحديد، كانت البقيا لمدة ٥ سنوات ٩٦٪ لتبرعم الورم منخفض المستوى مقارنة بـ ٩٢٪ للمستوى العالي لجميع المرضى. [٩٠-٩١]

الفصل الخامس

خطة العمل والعلاج لسرطان القولون غير النقيلي الغازي

يحتاج المرضى المصابون بسرطان القولون الغازي القابل للاستئصال إلى إجراء فحص شامل لتحديد المرحلة، بما في ذلك الخزعة، ومراجعة تقرير التشريح المرضي، والتنظير الكامل للقولون، وتعداد الدم الكامل، وتحاليل الكيمياء الحيوية، وقيمة CEA، وإجراء تصوير طبقي محوري ماسح للصدر والبطن والحوض. [٩٢]

يجب إجراء اختبار MMR/MSI عند التشخيص للمساعدة في اكتشاف متلازمة لينش وللمساعدة باتخاذ القرار العلاجي ويجب أن يتم إجراء الطبقي المحوري الماسح باستخدام حقن وريدي أو فموي.

إذا كان الطبقي المحوري للبطن والحوض غير كافٍ أو إذا كان الطبقي المحوري مع الحقن الوريدي غير مناسب، يمكن إجراء تصوير بالرنين المغناطيسي للبطن/الحوض مع الحقن بالإضافة إلى طبقي محوري ماسح للصدر بدون حقن.

يمكن للطبقي المحوري للصدر كشف النقائل الرئوية، والتي تحدث في حوالي ٤% إلى ٩% من مرضى سرطان القولون والمستقيم.[٩٣-٩٥]

أقرَّ العلماء أن فحص PET/CT ليس ضروريًا في البداية للتقييم قبل الجراحة. ويتم إجراء فحص PET/CT عادةً بدون حقن ولا يلغي إجراء ال PET/CT الحاجة إلى فحص CT مع حقن، ومع ذلك، إذا تم رؤية تبدلات في تصوير CT أو MRI والتي تعتبر مشبوهة ولكنها غير مؤكدة لوجود النقائل، فيمكن إجراء فحص PET/CT لتحديد طبيعة هذه التبدلات بشكل أدق، إذا كانت هذه المعلومات ستغير التدبير. لا يُنصح بفحص PET/CT لتقييم الآفات التي يقل حجمها عن السنتيمتر، لأنها تكون عادةً أقل من مستوى اكتشافPET/CT . [٩٦]

وقد أجرت دراسة مقارنة بين استئصال القولون والمفاغرة ثم استئصال القولون. وعلى الرغم من أن معدل الوفيات خلال ٣٠ يومًا كان متماثلًا بين المجموعتين، إلا أن مجموعة التحويل كانت أقل عرضـــة لإجراء فغر قولون دائم. وقد ثبت أن تحديد مكان الفغر قبل الجراحة ووضع علامات على الموقع يحسن النتائج، وبالتالي يوصى به للمرضى الذين من المتوقع أن يقوموا بالفغر بعد الجراحة.[٩٧-١٠٠]

العلاج قبل الجراحة للورم الكولوني القابل للاستئصال

في حال إصـــابة العقد اللمفاوية الواضـــح أو T4b الســـريري، من الممكن إعطاء العلاج المســـاعد باســـتخدام FOLFOX أو CAPEOX قبل الجراحة.[١٠١]

تم تقسيم مائة وخمسين مريضًا مصابين بأورام T3 أو T4 بشكل عشوائي على الشكل التالي:

القسم الأول: ثلاث مرات من العلاج قبل الجراحة (FU/LV/oxaliplatin)، ثم الجراحة، وتسع مرات إضافية من نفس العلاج بعد الجراحة.

القسم الثاني: جراحة مع ١٢ دورة من نفس العلاج بعد الجراحة.

أدى العلاج قبل الجراحة إلى خفض كبير بالمرحلة مقارنة بالعلاج بعد الجراحة مع سمية مقبولة. [١٠٢]

كانت النتيجة الأولية للداء المتبقي أو الناكس لمدة عامين ١٦,٩% مع العلاج الكيميائي المســـاعد قبل الجراحة مقارنة بـــــ ٢١,٥% في المجموعة المقارنة، وهو ما يمثل معدل نكس أقل بنســبة ٢٨% مع العلاج الكيميائي المســاعد قبل الجراحة وأظهرت مجموعة العلاج الكيميائي المســاعد قبل الجراحة انخفاضًــا ملحوظًا في T وN وتراجع الورم نسيجياً.

كان الاســتئصــال أكثر اكتمالًا من الناحية النســيجية مع العلاج الكيميائي المســاعد مقارنة بالمجموعة المقارنة ٩٤% مقابل ٨٩%؛ (P < .001)، تدعم هذه النتائج جدوى العلاج المساعد كخيار علاجي لسرطان القولون. [١٠٣]

بالنسـبة لمجموعة المرضـى الذين لديهم dMMR/MSI-H، أظهرت دراسـات NICHE وNICHE-2 معدلات عالية من الاســـتجابة النســـيجية للعلاج المناعي قبل الجراحة في ســـرطانات القولون في المرحلة المبكرة قبل

الاستئصال، أفاد ملخص لدراسة NICHE-2 بوجود نتائج جيدة لدى ١٠٧ مريض مصاب بسرطان القولون غير النقيلي dMMR عولجوا باستخدام ipilimumab بالإضافة إلى nivolumab . ١٠٤-١٠٥

في المجموعة التي أعطيت مثبطات نقاط التفتيش المناعية ، لوحظ أن ١٠٦ (٩٩%) من المرضى لديهم استجابة نسيجية (باثولوجية) للورم ، بما في ذلك ٩٥% استجابات باثولوجية تامة و٤% استجابات جزئية. وفي متابعة متوسطة لمدة ١٣ شهرًا، لم يتم الإبلاغ عن أي حالات نكس للورم، وتم الإبلاغ عن تأثيرات جانبية للأدوية (مثبطات نقاط التفتيش المناعية) من الدرجة ٣-٤ في ٣% من المرضى، وفي حين يعتبر العلاج الكيميائي المساعد قبل الجراحة باستخدام FOLFOX أو CAPEOX خيارًا من قبل لجنة NCCN لمرض cT4b dMMR/MSI-H، فمن المهم ملاحظة أن نتائج تجربة FOxTROT أفادت بفائدة قليلة من العلاج الكيميائي المساعد قبل الجراحة للمرضى المصابين بأورام dMMR، مما يجعل العلاج بمثبطات نقاط التفتيش هو العلاج المفضل في هذه الحالة. ١٠٦

<u>عدم استقرار الميكروساتلايت</u>

يعد عدم استقرار الميكروساتلايت من المعلومات الهامة التي يجب مراعاتها عند اتخاذ القرار فيما إذا كان ينبغي استخدام العلاج الكيميائي المتمم في المرضى المصابين بورم المرحلة الثانية.

يمكن أن يؤدي تحور جينات MMR أو تعديلات هذه الجينات (على سبيل المثال، الميثلة) إلى نقص بروتين MMR وعدم استقرار الميكروساتلايت. ١٠٧

يتم تصنيف الأورام التي تظهر وجود MSI على أنها إما MSI-H أو (MSI-L) MSI-Low، اعتمادًا على مدى عدم الاستقرار في الجينات التي تم اختبارها، في حين يتم تصنيف الأورام التي لا تحتوي على هذه الخاصية على أنها MSS.

المرضى الذين يعانون من أورام تم تحديد إصابتهم بحالة dMMR هم من الناحية البيولوجية مثل أولئك الذين يعانون من حالة MSI-H. ١٠٨

وقد تم الإبلاغ عن حدوث طفرات MMR الجســـدية في حوالي ١٩% من أورام القولون والمســـتقيم، بينما أبلغ آخرون عن فرط ميثيل جســـدي لجين MLH1، والذي يرتبط بتعطيل جين MLH1، فيما يصـــل إلى ٥٢% من أورام القولون.[١٠٩-١١٠]

أظهرت البيانات من تجربة PETACC-3 أن عينات الورم التي تم تصنيفها على أنها MSI-H أكثر شيوعاً في الأورام ذات المرحلة الثانية مقارنة بالأورام ذات المرحلة الثالثة (٢٢% مقابل ١٢% على التوالي؛ P < 0.0001). [١١١]

وفي دراسة أخرى كبيرة، كانت نسبة الأورام في المرحلة الرابعة التي تم وصفها بأنها MSI-H 3.5% فقط. [١١٢] تشـــير هذه النتائج إلى أن أورام (dMMR) MSI-H لديها احتمالية أقل للنقائل، في الواقع، تظهر أدلة قوية أنه في المرضـى المصـابين بالورم في المرحلة الثانية، فإن نقص التعبير عن بروتين MMR أو حالة الورم MSI-H هو علامة تنبؤية لنتيجة أكثر إيجابية. [١١٣-١١٤-١١٥]

الفصل السادس
تدبير المرض النقيلي

يصاب ما يقارب من ٥٠% إلى ٦٠% من المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم بسرطان القولون والمستقيم بنقائل من ورم القولون والمستقيم، ويعاني ٨٠% إلى ٩٠% من هؤلاء المرضى من إصابات كبدية نقيلية غير قابلة للاستئصال ١١٣-١١٥

يتطور المرض النقيلي في أغلب الأحيان بشكل متتابع بعد العلاج من سرطان القولون والمستقيم الموضعي، حيث يكون الكبد هو الموقع الأكثر شيوعًا للإصابة. ١١٦

ومع ذلك، يعاني ما بين ٢٠% إلى ٣٤% من مرضى سرطان القولون والمستقيم من نقائل كبدية متزامنة عند التشخيص لأول مرة .١١٧-١١٩

تشير بعض الأدلة إلى أن النقائل الكبدية من أورام القولون والمستقيم المتزامنة البدئية ترتبط بحالة مرضية تنبؤية أسوأ من النقائل الكبدية من القولون أو المستقيم المتزامنة التي تحدث بشكل لاحق بعد الإصابة البدئية، في دراسة راجعة أجريت على ١٥٥ مريضاً خضعوا لاستئصال الكبد بسبب النقائل الكبدية من ورم القولون ، كان لدى المرضى المصابين بنقائل الكبد المتزامنة البدئية مواقع إصابة كبدية أكثر ونقائل ثنائية الفص أكثر مقارنة بالمرضى الذين تم تشخيصهم بنقائل كبدية بشكل لاحق بعد الإصابة البدئية . ١٢٠

وقد تم تقدير أن أكثر من نصف المرضى الذين يموتون بسبب سرطان القولون والمستقيم لديهم نقائل في الكبد عند تشريح الجثة، حيث تكون النقائل الكبدية هي سبب الوفاة في معظم المرضى. ١٢١

العلاج الجراحي للنقائل من أورام القولون والمستقيم

أظهرت الدراسات التي أجريت على مرضى مختارين خضعوا لجراحة لإزالة النقائل الورمية في الكبد الناشئة من أورام القولون والمستقيم أن الشفاء ممكن في هذه الفئة ويجب أن يكون الهدف شفائي لعدد كبير من هؤلاء المرضى.[١٢٢]

وقد أظهرت تحليلات إحدى الدراسات أن المرضى الذين يعانون من نقائل معزولة ورمية في الكبد لديهم معدل بقاء إجمالي لمدة ٥ سنوات يصل إلى ٧١% بعد الاستئصال، وبالتالي، فإن القرارات المتعلقة بتحمل المريض للجراحة، وطريقة اختيار جراحة النقائل الناجمة عن أورام القولون والمستقيم هي نقاط أساسية في تدبير نقائل الكبد الناشئة عن أورام القولون والمستقيم. [١٢٣-١٢٦]

تنتشر أورام القولون والمستقيم أحيانًا إلى الرئة، وتنطبق معظم توصيات العلاج التي تمت مناقشتها في تدبير النقائل الكبدية المنتقلة من أورام القولون والمستقيم أيضاً على علاج النقائل الرئوية الناشئة من أورام القولون والمستقيم. [١٢٧-١٢٨]

وجدت دراسة شملت ٣٧٨ مريضاً أن استئصال النقائل الرئوية أدى إلى بقيا خالية من النكس لمدة ٣ سنوات بنسبة ٢٨% وبقيا كلية لمدة ٣ سنوات بنسبة ٧٨%. [١٢٧]

الأدلة التي تدعم استئصال النقائل خارج الكبد لدى مرضى سرطان القولون والمستقيم النقيلي محدودة.

في دراسة للمرضى الذين خضعوا لاستئصال مشترك سويةً للنقائل الكبدية وخارج الكبدية، كان معدل البقاء على قيد الحياة لمدة ٥ سنوات عند المرضى الذين لديهم نقائل خارج الكبد أقل من المرضى الذين ليس لديهم نقائل خارج الكبد، وشهد جميع المرضى تقريبًا الذين خضعوا لاستئصال النقائل خارج الكبد نكس الورم .[١٢٩-١٣٠]

تشير البيانات إلى أنه يمكن إجراء تكنيك جراحي لعلاج النقائل الكبدية الناكسة المعزولة في الكبد، ومع ذلك، في دراسة راجعة، تبين أن معدل البقاء على قيد الحياة لمدة ٥ سنوات ينخفض مع كل جراحة لاحقة بقصد العلاج، وكان وجود نقائل خارج الكبد في وقت الجراحة مرتبطاً بإنذار سيئ. ١٣١-١٣٢

يمكن علاج المرضى الذين يعانون من ورم الكولون الأولي القابل للاستئصال والنقائل المتزامنة القابلة للاستئصال من خلال الاستئصال البدئي أو اللاحق، وبالنسبة للمرضى الذين يعانون من نقائل غير قابلة للاستئصال وورم أولي غير ساد بشكل حاد، نادرًا ما يكون الاستئصال التلطيفي للورم الأولي ضرورياً، والعلاج الجهازي هو المناورة الأولية المفضلة.١٣٣

العلاجات الموضعية للنقائل

العلاج الأساسي للمرضى الذين يعانون من نقائل قابلة للاستئصال هو الاستئصال الجراحي. في السابق، تم استخدام الاستئصال الموجه بالتصوير عند المرضى غير القابلين للجراحة ولكن يُشار أيضًا إلى أنّ النقائل الصغيرة يمكن علاجها مع حواف حرة، بالاشتراك مع الجراحة أو بمفردها، طالما يمكن علاج النقائل الموجودة. ١٣٤-١٣٦

يعد العلاج الإشعاعي المُجسَّم خيارًا معقولًا للمرضى الذين لا يمكن استئصال نقائلهم. ١٣٧- ١٣٨

في المرضى الذين يعانون من نقائل إلى الكبد فقط ولا يمكن استئصالها أو علاجها، يمكن القيام بخيارات علاجية أخرى مفيدة عن طريق الشرايين الكبدية .١٣٩

الحقن عن طريق الشريان الكبدي

إن وضع بورت شرياني كبدي أو زرع مضخة أثناء التدخل الجراحي على الكبد ثم الحقن اللاحق للعلاج الكيميائي الموجه إلى نقائل الكبد من خلال الشريان الكبدي (HAIC) يُعتَبر خياراً علاجياً (category 2B)

في دراسة عشوائية للمرضى الذين خضعوا لجراحة الكبد، تبين أن إعطاء فلوكسوريدين مع ديكساميثازون من خلال HAIC و إعطاء 5-FU عن طريق الوريد مع أو بدون LV كان مفضّل على إعطاء علاج كيميائي جهازي بنفس الأدوية، وذلك فيما يتعلق بالبقيا الكلية لمدة عامين بالنسبة للنقائل الكبدية. ١٤٠-١٤١

وقد أظهرت العديد من التجارب السريرية الأخرى تحسنًا كبيرًا في الاستجابة أو المدة التي يحدث فيها تطور النقائل الورمية في الكبد عند مقارنة HAIC بالعلاج الكيميائي الجهازي، على الرغم من أن معظمها لم تظهر فائدة HAIC في التأثير على البقيا الكلية، وتشير نتائج بعض الدراسات أيضًا إلى أن HAIC قد يكون مفيدًا في تحويل الورم من حالة غير قابلة للاستئصال إلى حالة قابلة للاستئصال. ١٤٢-١٤٣

تصميم النقائل الورمية بالحقن الشرياني

- التصميم الكيميائي بالحقن الشرياني:

يتضمن التخثير الكيميائي بالحقن الشرياني للنقائل الكبدية إجراء قثطرة الشريان الكبدي لتوصيل العلاج الكيميائي للنقائل الذي يؤدي لإغلاق الشريان المروي للورم.١٤٤

قارنت تجربة عشوائية بين توصيل جزيئات الدواء المحملة بالإيرينوتيكان (DEBIRI) عبر الشرايين وأفادت بزيادة البقيا الإجمالية (٢٢ مقابل ١٥ شهرًا)؛ لـ DEBIRI عند مقارنتها بـ FOLFIRI الجهازي. ١٤٥

وقد تمت أيضًا دراسة حبيبات الدوكسوروبيسين المغلفة؛ وتأتي البيانات التي تدعم فعاليتها من العديد من التجارب السريرية في سرطان الخلايا الكبدية (HCC). ١٤٦

- التصميم بالإشعاع:

أظهرت تجربة عشوائية أجريت على ٤٤ مريضاً أن التصميم الإشعاعي مع العلاج الكيميائي الجهازي يمكن أن يؤخر وقت تطور النقائل لدى المرضى المصابين بسرطان الكولون والمستقيم النقيليين في الكبد بعد التطور الورمي في العلاج الأولي (٢,١ شهرًا مقابل ٤,٥ شهرًا) .١٤٧

أدى علاج نقائل الكبد باستخدام التصميم الإشعاعي باستخدام الإيتريوم-٩٠ في دراسة متعددة المراكز في المرحلة الثانية إلى متوسط بقيا خالية من التطور الورمي يبلغ ٢,٩ شهراً للمرضى الذين يعانون من أورام بدئية في الكولون والمستقيم والذين كانوا معندين على العلاج التقليدي .١٤٨

- استئصال الورم بالتخثير:

يعد الاستئصال هو العلاج الأساسي الموضعي للنقائل الورمية القابلة للاستئصال. ومع ذلك، يمكن أيضاً اعتبار المرضى الذين يعانون من نقائل قليلة في الكبد أو الرئة قابلين للعلاج بالتخثير، وخاصة في الحالات التي قد لا تكون مثالية للاستئصال.[١٤٩-١٥٠]

- العلاج الإشعاعي الخارجي الموجه إلى الكبد أو الرئة:

يمكن اعتبار العلاج الإشعاعي الخارجي الموجه إلى موقع النقائل مفيداً في حالات محددة حيث يكون لدى المريض عدد محدود من النقائل، بما في ذلك الكبد أو الرئة؛ أو يكون المريض يعاني من أعراض؛ أو في إطار تجربة سريرية. يجب استخدامه في حالات محددة للغاية ولا ينبغي استخدامه بدلاً من الاستئصال الجراحي، تشمل التقنيات الممكنة: العلاج الإشعاعي المطابق ثلاثي الأبعاد (CRT)، والعلاج الإشعاعي التجسيمي SBRT ، والعلاج الإشعاعي متوسط الشدة IMRT، والذي يستخدم تخطيط العلاج الشعاعي بمساعدة الكمبيوتر لتركيز الإشعاع على موقع الورم وتقليل السمية المحتملة للأنسجة السليمة. [١٥١-١٥٢]

في المرضى الذين يعانون من نقائل محددة في الكبد أو الرئة والتي لا تستجيب للاستئصال الكامل أو التخثير، يمكن القيام بالعلاج الإشعاعي التجسيمي SBRT كعلاج موضعي في المراكز ذات الخبرة.[١٥٣]

- النقائل البريتوانية (الصفاقية) :

حوالي ١٧% من مرضى سرطان القولون والمستقيم النقيلي يعانون من نقائل إلى الصفاق، مع وجود ٢% منهم في الصفاق كموقع وحيد للنقائل، عادةً ما يكون لدى المرضى المصابين بنقائل الصفاق فترة بقيا خالية من التطور الورمي ومدة بقيا إجمالية أقصر من أولئك الذين لا يعانون من إصابة الصفاق، الهدف من علاج معظم النقائل البطنية/الصفاقية هو علاج تلطيفي وليس علاجاً شافياً ، ويتكون في المقام الأول من العلاج الجهازي مع الجراحة المسكنة أو الستينتات (الشبكات) إذا لزم الأمر حين الشك بوجود انسداد. [١٥٤-١٥٦]

ومع ذلك، إذا أمكن تحقيق استئصال R0، فقد يُجرَى الاستئصال الجراحي لنقائل الصفاق المعزولة في المراكز ذات الخبرة، ويحذر العلماء من أن استخدام بيفاسيزوماب في المرضى الذين لديهم شبكات (ستينت) في الكولون أو المستقيم يرتبط بزيادة خطر انثقاب الأمعاء.[١٥٧-١٥٨]

- تحديد قابلية الاستئصال:

يتفق الخبراء على أن المرضى الذين تم تشخيصهم بسرطان الكولون والمستقيم النقيلي القابل للاستئصال يجب أن يخضعوا لتقييم مسبق من قبل فريق متعدد الاختصاصات، بما في ذلك الاستشارة الجراحية (أي مع جراح كبد ذي خبرة في الحالات التي تحتوي على نقائل الكبد) لتقييم حالة قابلية الاستئصال، وتكون معايير تحديد مدى ملاءمة المريض لاستئصال النقائل هي احتمال تحقيق الاستئصال الكامل لجميع النقائل الواضحة مع هوامش جراحية سلبية والحفاظ على نسيج كبدي كافٍ.[١٥٩-١٦١]

عندما يكون حجم الكبد المتبقي غير كافٍ استنادًا إلى التصوير الطبقي المحوري، يمكن إجراء تخثير عن طريق الوريد البابي قبل الجراحة للنقائل الكبدية للحفاظ على نسيج كبدي كافٍ، وتجدر الإشارة إلى أن الحجم وحده نادرًا ما يكون مضاد استطباب لاستئصال الورم.

تختلف قابلية الاستئصال بشكل أساسي في المراحل النهائية التي تركز بشكل أكبر على التدابير التلطيفية .[١٦٢-١٦٣]

لا ينبغي إجراء الاستئصال إلا إذا كانت الإزالة الكاملة لجميع النقائل المعروفة ممكنة بشكل كامل {استئصال(R0)}، لأنه لم يتم إثبات أن الاستئصال الجزئي أو تقليل الحجم يكون مفيداً في هذه الحالات {استئصال (R1/R2)}. [١٦٤]

الفصل السابع

العلاج المساعد قبل الجراحة والتحويل إلى قابلية الاستئصال:

من غير المرجح أن يحقق المرضى الذين يعانون من عدد كبير من النقائل في الكبد أو الرئة استئصال R0 بناءً على الاستجابة المتوقعة للعلاج، حيث أن احتمال القضاء التام على النقائل عن طريق العلاج الجهازي لوحده هو احتمال منخفض.

يجب اعتبار هؤلاء المرضى مصابين بنقائل غير قابلة للاستئصال وليست نقائل يمكن أن تصبح قابلة للاستئصال بعد العلاج، ومع ذلك، في بعض الحالات المحددة خصيصاً، يمكن تحويل المرضى المصابين بورم أظهر استجابة كبيرة للعلاج قبل الجراحة من حالة ورمية غير قابلة للاستئصال إلى حالة ورمية قابلة للاستئصال.[١٦٥]

يمكن استخدام أي نظام علاجي جهازي فعّال في محاولة لتحويل حالة الورم غير القابل للاستئصال لدى المريض إلى حالة مرضية قابلة للاستئصال، وذلك لأن الهدف ليس القضاء على النقائل على وجه التحديد، بل الحصول على التصغير الأمثل لحجم النقائل المرئية، ومن النقاط المهمة التي يجب وضعها في الاعتبار أن الأنظمة العلاجية الكيميائية القائمة على إيرينوتيكان وأوكساليبلاتين قد تسبب التهاب الكبد الشحمي وإصابة الجُزُر الكبدية على التوالي .[١٦٦-١٧١]

يمكن الجمع بين أنظمة العلاج الكيميائي مع بيفاسيزوماب أو مع سيتوكسيماب أو بانيتوموماب لعلاج ورم KRAS/NRAS/BRAF الغير طافر وغير القابل للاستئصال المتزامن. بالإضافة إلى ذلك، يمكن اعتبار مثبطات نقاط التفتيش لعلاج الورم الذي يحمل حالة عدم استقرار ميكروساتلايت (dMMR) /(MSI–H) أو الورم الذي يحمل طفرة إيجابية POLE/POLD1 كعلاجات بديلة لأنظمة العلاج الكيميائي.

عند التخطيط للعلاج الجهازي للمرضى الذين يعانون من مرض غير قابل للاستئصال في البداية، يوصي الخبراء بإعادة التقييم الجراحي بعد شهرين من بدء العلاج، وأن يخضع المرضى الذين يستمرون في تلقي العلاج الجهازي لإعادة التقييم الجراحي كل شهرين بعد ذلك. [١٧٢،١٧٣]

بيفاسيزوماب كعلاج مساعد قبل الجراحة لعلاج النقائل من أورام القولون والمستقيم

أدت فعالية بيفاسيزوماب مع العلاج الكيميائي في علاج النقائل غير القابلة للاستئصال إلى دراسة استخدامه مع هذه الأنظمة العلاجية في مرحلة ما قبل الجراحة، ومع ذلك، لم يتم تقييم سلامة إعطاء بيفاسيزوماب قبل الجراحة مع الأنظمة العلاجية القائمة على 5-FU بشكل كافٍ.

أشارت المعلومات من تجربتين سريريتين عشوائيتين لـــ ١١٣٢ مريضاً يتلقون العلاج الكيميائي مع أو بدون بيفاسيزوماب كعلاج أولي لسرطان الكولون والمستقيم النقيلي إلى أن معدل حدوث مضاعفات التئام الجروح قد زاد لمجموعة المرضى الذين خضعوا لإجراء جراحي كبير أثناء تلقي نظام علاجي يحتوي على بيفاسيزوماب مقارنة بالمجموعة التي تتلقى العلاج الكيميائي وحده أثناء الخضوع لجراحة كبرى (١٣%مقابل ٣,٤%).

ومع ذلك، عندما تم إعطاء العلاج الكيميائي بالإضافة إلى بيفاسيزوماب أو العلاج الكيميائي وحده قبل الجراحة، كان معدل حدوث مضاعفات التئام الجروح في مجموعتي المرضى منخفضاً (١,٣% مقابل ٠,٥%؛)

وجدت تجربة HEPATICA أن معدلات البقيا الكلية كانت أعلى لدى المرضى الذين تلقوا CAPEOX بالإضافة إلى بيفاسيزوماب من أولئك الذين تلقوا CAPEOX وحده بعد استئصال نقائل الكبد، ولكن لم يمكن استخلاص أي استنتاجات بخصوص البقيا الخالية من الورم. [١٧٤،١٧٥]

من ناحية أخرى، أظهرت دراسة عشوائية مزدوجة التعمية، أجريت على ١٤٠٠ مريض، باستخدام دواء CAPEOX أو FOLFOX مع أو بدون دواء بيفاسيزوماب، عدم وجود أي فائدة على الإطلاق من حيث معدل الاستجابة أو تراجع الورم عند إضافة دواء بيفاسيزوماب. [١٧٦-١٧٨]

العلاج قبل الجراحة الحاوي على سيتوكسيماب وبانيتوموماب لعلاج النقائل

تم الحصـــول على نتائج إيجابية أحدث للتجارب الســـريرية العشـــوائية التي تقيم FOLFIRI أو FOLFOX أو FOLFOXIRI بالاشـتراك مع مثبطات مسـتقبلات عامل نمو البشـرة (EGFR) بغرض تحويل الورم غير القابل للاستئصال إلى ورم قابل للاستئصال.

على سبيل المثال، في تجربة CELIM، تم توزيع المرضى عشوائيًا لتلقي سيتوكسيماب مع FOLFOX-6 أو FOLFIRI، أظهرت البيانات أنه في كلا ذراعي العلاج زادت قابلية الاستئصال من ٣٢% إلى ٦٠% بعد العلاج الكيميائي في المرضى المصابين بأورام KRAS exon 2 الغير طافر مع إضافة سيتوكسيماب، وأظهر التحليل النهائي لهذه التجربة أن متوســـط البقاء الإجمالي للمجموعة بأكملها كان ٣٥,٧ شـــهراً ، مع عدم وجود فرق بين الذراعين.[١٧٩،١٨٠]

مثبطات نقاط التفتيش في العلاج قبل الجراحة المساعد في علاج المرض النقيلي

على الرغم من عدم وجود بيانات في هذا الســـياق، فإن الآراء تعتبر dostarlimab – pembrolizumab nivolumab، كعلاج وحيد أو بالاشـــتراك مع ipilimumab، خيارات مفضـــلة للعلاج المســـاعد قبل الجراحة لسرطان الكولون والمستقيم الإيجابي لطفرة dMMR/MSI-H أو POLE/POLD1 القابلة للاستئصال.

وعلى الرغم من عدم وجود بيانات من التجارب الســـريرية تدعم هذا العلاج، فقد أفادت بعض التجارب بوجود اسـتجابة ملحوظة لبيمبروليزوماب ونيفولوماب عند اسـتخدامهما كعلاج مسـاعد قبل الجراحة لسـرطان الكولون والمستقيم المتقدم dMMR mCRC.

وهذا يشـكل مصـدر قلق لأي نظام علاجي يسـتخدم كعلاج مسـاعد في حالة سـرطان الكولون والمسـتقيم النقيلي القابل للاسـتئصـــال، وتجب الإشـــارة إلى أن الخطر ربما يكون أعلى مع العلاج المناعي مقارنة بخيارات العلاج الكيميائي التقليدية.[١٨١-١٨٣]

العلاج الجهازي للمرض المتقدم أو النقيلي

إن العلاج الحالي لسرطان الكولون والمستقيم النقيلي المنتشر يتضمن العديد من الأدوية، إما كأنظمة مجتمعة أو كعنصـــر مفرد، ويعتمد اختيار العلاج على مراعاة الهدف العلاجي ، ونوع وتوقيت العلاج الســـابق، والطفرات الموجودة في الورم، والتأثيرات السمية المختلفة للأدوية المكونة.

على سـبيل المثال، إذا تم إعطاء أوكسـاليباتين كجزء من نظام العلاج الأولي ولكن تم إيقافه بعد ١٢ أسـبوعًا أو قبل ذلك بسبب تراكم السمية العصبية، فإن الاستمرار في بقية نظام العلاج لا يزال يعتبر علاجاً أولياً. [١٨٤]

إعادة العلاج/إعادة التحدي

نظرًا لقلة الخيارات الفعّالة في خطوط العلاج اللاحقة، فقد كان هناك اهتمام كبير بإمكانية إعادة اســـتخدام علاج جهازي تم استخدامه كخط علاجي سابق.

كانت معظم الدراسـات التي أفادت بهذه الملاحظة رجعية، حيث قدمت تفاصـيل عن التجارب في إعادة اسـتخدام العلاج الكيميائي أو العلاجات المستهدفة (على سبيل المثال، مثبطات مستقبلات عامل نمو البشرة) وخلصت إلى أن خِيار إعادة العلاج كان ممكنًا، استنادًا إلى بيانات الاستجابة والسمية الحاصلة سابقاً.

لذلك، إلى أن تتوفر بيانات أقوى، يرى العلماء أنه بالنســـبة للمرضـــى الذين توقفوا عن العلاج لســـبب آخر غير التطور الورمي (على سبيل المثال، استخدام الدواء كعلاج مساعد، أو السمية التراكمية، أو انقطاع العلاج، أو رغبة المريض)، فإن إعادة إعطاء هذا العلاج ممكن أن يكون خياراً. ومع ذلك، نتيجة نقص الأدلة، لا يُنصـــح بإعادة العلاج بعد حصول النكس الورمي على أحد الأنظمة العلاجية.[١٨٥-١٨٧]

الصيانة

يتزايد الاهتمام باستخدام أسلوب العلاج الصياني بعد العلاج الأولي لسرطان القولون والمستقيم النقيلي غير القابل للاسـتئصـال، ويتضـمن هذا الأسـلوب إعطاء أحد أدوية الخط الأول، يليه علاج أقل كثافة حتى حصـول النكس الورمي في المرضى الذين استجاب مرضهم بشكل جيد للعلاج الأولي.

كانت دراسة CAIRO3 عبارة عن دراسة عشوائية متعددة المراكز لتقييم العلاج الصياني باستخدام الكابيسيتابين/بيفاسيزوماب مقابل المراقبة في ٥٥٨ مريضاً مصاباً بسرطان الكولون والمستقيم النقيلي والذين حدث لديهم ثبات في الورم أو تحسنت إصابتهم بعد العلاج بالخط الأول باستخدام بيفاسيزوماب /CAPEOX ، وبعد التطور الورمي الأول، كان من المقرر أن تتلقى كلتا المجموعتين بيفاسيزوماب /CAPEOX مرة أخرى حتى النكس الورمي الثاني ، بعد متابعة متوسطة لمدة ٤٨ شهرًا، كانت نتائج الـ PFS أفضل بشكل ملحوظ في الذراع الصياني (٨,٥ مقابل ١١,٧ شهراً) مع تلقي ٥٤% من المرضى بيفاسيزوماب /CAPEOX للمرة الثانية للنكس الورمي .١٨٨

الفصل الثامن
العلاجات الهدفية في العلاج الجهازي

نظرًا لأن دور الأدوية الهدفية لعلاج سرطان الكولون والمستقيم المتقدم أو النقيلي أصبح بارزاً بشكل واضح، فقد وسعت لجنة NCCN توصياتها فيما يتعلق باختبار الطفرات الهدفية.

حاليًا، يوصى بتحديد حالة الطفرات KRAS/NRAS وBRAF، بالإضافة إلى تضخيم HER2 وحالة MSI/MMR(إذا لم يتم إجراؤها سابقاً) للمرضى المصابين بسرطان الكولون والمستقيم النقيلي.

يمكن إجراء الاختبار الجيني كاختبار فردي أو كجزء من اختبار NGS، ويتمتع اختبار NGS بميزة القدرة على التقاط التغيرات الجينية النادرة ، مثل (RET) (NTRK) ويمكن إجراؤها باستخدام خزعة من الأنسجة الورمية أو من الدم.[١٨٩]

لا ينبغي إجراء اختبار الطفرات الجزيئي بعد العلاج الكيميائي السام التقليدي حيث نادرًا ما يتم ملاحظة طفرات جزيئية كبيرة، بالنسبة للمرضى الذين يعانون من أورام تحتوي في البداية على طفرات جزيئية مؤهلة للعلاج الهدفي، يجب إعادة الاختبار الجزيئي خلال العلاج لتحديد إمكانية التحوّل أو التبدُّل في هذه الطفرة التي ممكن أن تحدد العلاج لاحقاً في المستقبل ، ووجدت دراسة أجريت على عينات بلازما من مرضى مصابين بسرطان الكولون والمستقيم الذين لديهم RAS/BRAF/EGFR من النمط غير الطافر الذين تلقوا مثبطات EGFR مقارنة بأولئك الذين تلقوا العلاج الكيميائي أن أولئك الذين تلقوا العلاج المستهدف كانوا أكثر عرضة للإصابة بطفرات مكتسبة (٤٦٪) من أولئك الذين تلقوا العلاج الكيميائي السام (٩٪).[١٩٠]

<u>طفرات NRAS /KRAS</u>

يقع طريق MAPK لـ RAS/RAF/MEK/ERK في نفس طريق EGFR؛ وقد ثبت الآن أن الطفرات في مكونات هذا المسار تشكل علامات تنبؤية سلبية قوية، مما يؤثر بشكل أساسي على فعالية هذه العلاجات، وقد أظهرت مجموعة كبيرة من الدراسات أن الأورام التي تحتوي على طفرة في الإكسونات ٢ أو ٣ أو ٤ من جينات KRAS أو NRAS غير حساسة بشكل أساسي لعلاج cetuximab أو panitumumab . [١٩١-١٩٣]

لذلك، توصـــي اللجنة بشـــدة بتحديد النمط الجيني للورم (ســـواء كان ورماً أولياً أو نقائل) باســـتخدام RAS (KRAS/NRAS) في جميع المرضى المصابين بسرطان القولون والمستقيم النقيلي.

لا ينبغي علاج المرضـــى المصـــابين بأورام معروفة بطفرات KRAS أو NRAS باسـتخدام سـيتوكسـيماب أو بانيتوموماب، سـواء بمفردهما أو بالاشـتراك مع عوامل أخرى مضـادة للسـرطان، لأن فرص الاسـتفادة من هذه الأدوية معدومة تقريبًا وبذلك سنعرض المريض للتأثيرات السمية ولزيادة التكلفة فقط، الاستثناء الوحيد من ذلك هو إعطاء سـيتوكسـيماب أو بانيتوموماب بالاشـتراك مع سـوتوراسـيب أو أداجراسـيب لعلاج الأورام التي تحمل طفرة KRAS G12C. [١٩٤]

تعد طفرات KRAS من الطفرات الباكرة في تكوين سـرطان الكولون والمسـتقيم، وبالتالي توجد علاقة وثيقة للغاية بين حالة الطفرة في الورم الأولي والنقائل، ولهذا السبب، يمكن إجراء تحديد النمط الجيني لـــ RAS على عينات مأخوذة ســـابقاً إما من الورم الأولي أو النقائل ولا يجب الحصـــول على خزعات جديدة فقط لغرض تحديد النمط الجيني لـ RAS إلا إذا كانت العينة المأخوذة سابقاً من الورم الأولي أو النقائل غير متوفرة. [١٩٥-١٩٦]

<u>طفرة BRAF V600E</u>

على الرغم من أن الطفرات في RAS تشـير إلى عدم الاسـتجابة لمثبطات EGFR، فإن العديد من الأورام التي تحتوي على RAS من النوع الغير طافر لا تزال لا تســتجيب لهذه العلاجات، لذلك، تناولت الدراســات العوامل التي تأتي بعد RAS كعوامل حيوية إضـــافية محتملة يمكن التنبؤ بها للاســـتجابة لـــــ cetuximab أو panitumumab. يتميز ما يقارب من ٥% إلى ٩% من ســـرطان القولون والمســـتقيم بطفرة محددة في جين BRAF (V600E)،ويقتصر إجراء طفراتBRAFعلى الأورام التي لا تحتوي على طفرات RAS. [١٩٧- ١٩٨]

يحدث تنشيط المنتج البروتيني لجين BRAF غير المتبدل في مسار بروتين KRAS المنشط في مسار EGFR ، ويُعتقد أن منتج بروتين BRAF نشـط بشـكل دائم، وبالتالي يتجاوز تثبيط EGFR بواسـطة cetuximab أو panitumumab. [١٩٩-٢٠٠].

بشـــكل عام، يعتقد الخبراء أن الأدلة تشـــير بشـــكل متزايد إلى أن طفرة V600E BRAF تزيد الاســـتجابة لـ panitumumab أو cetuximab، كعامل مفرد أو بالاشتراك مع العلاج الكيميائي السام للخلايا، وذلك في حال إعطاء هذه الأدوية كجزء من الأدوية المثبطة للـ BRAF.

إذا تم اكتشـــاف أنّ الورم فيه كل من MSI-H/dMMR و BRAF V600E، فإن الخط الأول في العلاج هو مثبطات نقاط التفتيش ويمكن استخدام الأدوية الهدفية لطفرات BRAF في خط لاحق من العلاج. ٢٠١

التضخيم/الإفراط في التعبير HER2

HER2 هو جزء في عائلة المســـتقبلات على ســـطح الخلية مثل EGFR ، وقد تم توجيه العلاجات تجاه هذه المستقبلات بنجاح في سرطان الثدي في كل من المراحل المتقدمة و العلاج المساعد قبل الجراحة.

نادرا ما نلاحظ وجود تضخيم HER2 في CRC (حوالي ٣ ٪ بشكل عام) ، ولكن الانتشار أعلى في أورام نوع RAS-WT / BRAF حيث تكون موجودة بنسبة (٥ ٪ - ١٤ ٪).

تمت التوصية بإجراء اختبار HER2 في CRC، وأُدخِلَت الأدوية الهدفية للـ HER-2 كخيارات علاج لاحقة في المرضـى الذين يعانون من الأورام التي فيها تضـخيم HER 2، بناءً على هذا ، أوصـت NCCN بإجراء اختبار تضخيم HER-2 لجميع مرضى أورام الكولون النقيليين.

الأدلة الموجودة لا تدعم الدور الإنذاري لـــ HER2 Overexpression و بالإضـافة إلى دورها كعلامة تنبؤية للعلاج الهدفي للـــ HER2 ، تشير النتائج الأولية إلى أنّ فرط التعبير عن HER2 يُعتَبَر علامة تنبؤية تشير إلى مقاومة أورام الكولون للأجسام المضادة أحادية النسيلة التي تستهدف EGFR .

على سبيل المثال، في مجموعة من ٩٨ مريضـاً مع RAS/BRAF -Wild type mCRC كان متوسـط PFS على العلاج بدون مثبطات EGFR متساوياً بغض النظر عن حالة HER-2 ، في العلاج مع مثبطات EGFR ، PFS كان أقصر بكثير في أولئك الذين يعانون من تضخيم HER2 مقارنة مع أولئك الذين ليس لديهم تضخيم HER2 . ٢٠٢-٢٠٤

حالة dMMR/MSI-H

إنّ النسبة المئوية لأورام الكولون والمستقيم في المرحلة الرابعة التي تكون فيها (dMMR) MSI-H من ٣,٥ ٪ إلى ٥ ٪ في التجارب السريرية

تحتوي أورام dMMR آلاف الطفرات، والتي يمكن أن تشفر البروتينات محولةً إياها لأهداف للنظام المناعي في الجسم ومع ذلك ، فإن روابط الموت المبرمج ١ و ٢ (PD-L1) و (PD-L2) الموجودة على سطح الخلايا السرطانية يمكن أن تقمع الاستجابة المناعية عن طريق الارتباط بمستقبلات (PD-1) الموجودة على سطح خلايا T المفعّلة ، هذه العملية تستثني المضيف من الاستجابة المناعية الحاصلة، والعديد من الأورام تُظهر على سطح خلاياها PD-L1 وبالتالي تهرب من الجهاز المناعي، لذلك افترض الباحثون أن أورام dMMR قد تكون حساسة لمثبطات PD-1 وبعد ذلك، تم تأكيد هذه الفرضية في التجارب السريرية، مما أدى إلى إضافة توصيات لمثبطات نقاط التفتيش في الأورام التي تحوي dMMR/MSI-H .

توصي مرشدات NCCN لسرطان الكولون بإجراء اختبار MMR أو MSI لجميع المرضى الذين لديهم تاريخ شخصي للإصابة بسرطان الكولون أو المستقيم.

وبالإضافة إلى دوره كعلامة تنبؤية لاستخدام العلاج المناعي في حالة سرطان القولون والمستقيم المتقدم، يمكن أن تساعد حالة MMR/MSI أيضًا في تحديد الأفراد المصابين بمتلازمة لينش، وإمكانية إعطاء مثبطات نقاط التفتيش في العلاج المساعد للمرضى المصابين بالورم في المرحلة الثانية القابلين للاستئصال، ومن المهم ملاحظة أنه لا يوجد حالياً دور لاختبار PD-L1 في سرطان القولون والمستقيم، وأن اختبار PD-L1 غير موصى به. ٢٠٥

طفرات POLE/POLD1

تشفر جينات البوليميراز، POLE وPOLD1، البروتينات التي تصحح الأخطاء التي تحدث أثناء انتساخ الحمض النووي، تؤدي التغييرات الجينية داخل نطاق نوكلياز هذه البروتينات إلى فقدان وظيفتها ، مما يؤدي إلى اكتساب طفرات لاحقة ، وقد عُثِرَ على تبدلات جينية من POLE أو POLD1 في داء البوليميراز المرتبط بتصحيح البوليميراز (PPAP)، والذي يؤدي لأورام غدية وحدوث سرطان الكولون والمستقيم عند بعض المرضى.

تحدث الطفرات المرضية الجسدية لـــ POLE في حوالي ٢-٨% من المرضى المصابين بسرطان الكولون والمستقيم الذين لديهم MSS/pMMR بينما تكون الطفرات المرضية الجسدية لـ POLD1 نادرة للغاية. ٢٠٦-٢٠٧ على غرار dMMR/MSI-H، فإن سرطان الكولون والمستقيم مع الطفرات المرضية POLE/POLD1 لُوحِظَ في المرحلة الثانية/الثالثة، ويرجع ذلك على الأرجح إلى الاستجابة المناعية القوية، وهذا الارتباط يكون أقوى بالنسبة للورم في المرحلة الثانية ، ونظراً لأن الطفرات المرضية POLE/POLD1 تسبب أيضاً نمطاً ظاهرياً طافراً في سرطان الكولون والمستقيم، فقد تم طرح نظرية مفادها أن سرطان الكولون والمستقيم pMMR مع الطفرات المرضية POLE/POLD1 قد يستفيد أيضًا من العلاج بمثبطات نقاط التفتيش.٢٠٨

طفرة NTRK

تشفر ثلاثة جينات NTRK بروتينات مستقبلات تروبوميوزين كيناز (TRK)، يحدث التعبير عن TRK في المقام الأول في الجهاز العصبي حيث تساعد هذه الكينازات في تنظيم الألم وإدراك الحركة وإدراك الوضعية والشهية والذاكرة، تؤدي طفرات جين NTRK إلى فرط التعبير عن بروتين TRK، مما يؤدي إلى إشارات محفزّة بشكل دائم، وقد قدرت الدراسات أن حوالي ٠,٢% إلى ١% من سرطان القولون والمستقيم فيها طفرات جين NTRK .

ووجدت دراسة أجريت على ٢٣١٤ مريض من سرطان القولون والمستقيم، كان ٠,٣٥% منها مصاباً بطفرات NTRK، أن طفرات NTRK كانت مقتصرة على السرطانات التي كانت من النوع غير الطافر لسرطانات KRAS وNRAS و BRAF ، وعلاوة على ذلك، كانت غالبية سرطانات القولون والمستقيم التي تحمل طفرات NTRK تعاني أيضًا من dMMR، وبالتالي مثبطات NTRK هي خيارات علاجية للمرضى المصابين بسرطان القولون والمستقيم إيجابيي طفرات جين NTRK ٢٠٩-٢١٠

طفرات RET

RET هو مستقبل تيروزين كيناز عابر للغشاء الجليكوبروتيني يلعب دورًا مهمًا في التوازن الخلوي في العديد من أنواع الأنسجة المختلفة، بما في ذلك الأنسجة العصبية، والأنسجة المكونة للدم.

تؤدي طفرات جينات RET إلى تحفيز دائم ومستقل عن مسار RET ، ترتبط طفرات جينات RET بالعديد من الأورام الصلبة بما في ذلك سرطان الغدة الدرقية وسرطان الرئة غير صغير الخلايا، وكذلك في مجموعة فرعية صغيرة (<١%) من سرطان الكولون والمستقيم.

سيلبيركاتينيب هو مثبط RET انتقائي نوعي، وهو خيار علاجي للمرضى المصابين بسرطان القولون والمستقيم النقيلي إيجابيي طفرة RET. ٢١١-٢١٣

الفصل التاسع
الخط الأول في العلاج الجهازي

FOLFOX كخط علاجي أول

إن إضافة دواء بيفاسيزوماب هو أحد الخيارات عندما يتم اختيار نظام FOLFOX كعلاج أولي، كما هو الحال مع إضافة دواء بانيتوموماب أو سيتوكسيماب للمرضى المصابين بورم يتميز بوجود KRAS exon−2 من النوع الغير طافر. ٢١٤

فيما يتعلق بعلاج المرض النقيلي باستخدام الأنظمة العلاجية المحتوية على دواء بيفاسيزوماب أو العلاج الكيميائي بدون دواء بيولوجي، فإن الرأي هو أنه يمكن استخدام نظامي FOLFOX و CAPEOX ويمكن التبديل بينهما ، وتدعم النتائج المستمدة من دراسة مجموعة مرضى تحوي أكثر من ٢٠٠٠ مريض تكافؤ هذه الأنظمة في النتائج .٢١٥

CAPEOX كخط علاجي أول

تمت دراسة تركيبة الكابيسيتابين والأوكساليبلاتين، المعروفة باسم CAPEOX أو XELOX كخط علاجي أول لمرضى سرطان الكولون والمستقيم النقيلي، وفي تجربة عشوائية قارنت بين CAPEOX و FOLFOX شملت ٢٠٣٤ مريضاً، أظهرت الأنظمة بقيا خالية من التطور الورمي مماثلة تقريباً ٨ و ٨,٥ شهرًا على التوالي، وتم تحديد CAPEOX كنظام مكافئ لنظام FOLFOX كخط علاجي أول للورم النقيلي،كما أظهرت نتائج الدراسات أن CAPEOX و FOLFOX لهما استجابة متماثلة لمرضى سرطان القولون والمستقيم النقيلي. ٢١٦-٢١٧

FOLFIRI كخط علاجي أول

بيّنت التجارب فعالية متماثلة لـ FOLFOX وFOLFIRI من خلال دراسة تلقى فيها المرضى إما FOLFOX أو FOLFIRI كخط علاجي أولي ثم تلقوا النظام العلاجي الآخر عند حصول نكس أو تطور ورمي .[٢١٨]

حصلنا على معدلات استجابة متماثلة وبقيا خالية من التطور الورمي عند استخدام هذه الأنظمة كخط أول.

وقد جاء دعم إضافي لهذا الاستنتاج من نتائج تجربة قارنت بين فعالية وسمية أنظمة FOLFOX وFOLFIRI في مرضى سرطان القولون والمستقيم غير المعالجين سابقاً، وأظهرت أنه لم يتم ملاحظة أي اختلافات في معدل الاستجابة أو البقيا الخالية من التطور الورمي أو البقيا الإجمالية بين ذراعي العلاج. [٢١٩]

بيفاسيزوماب كخط علاجي أول:

بيفاسيزوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة بشري يرتبط ويمنع فعالية VEGF، وهو عامل يلعب دوراً مهماً في تكوين الأوعية الدموية للورم. [٢٢٠]

أظهرت النتائج المأخوذة من العديد من الدراسات العشوائية أن إضافة بيفاسيزوماب إلى FU/LV-5 في الخط العلاجي الأول أدى إلى تحسين البقاء الإجمالي لدى المرضى المصابين بسرطان الكولون والمستقيم النقيلي غير القابل للاستئصال مقارنة بأولئك الذين يتلقون هذه الأنظمة العلاجية بدون بيفاسيزوماب. [٢٢١-٢٢٢]

قد يؤدي استخدام بيفاسيزوماب إلى التأثير على التئام الجروح ، ومع ذلك ،عندما تم إعطاء العلاج الكيميائي بالإضافة إلى دواء بيفاسيزوماب أو العلاج الكيميائي وحده بعد الجراحة، مع وجود فارق بين الجراحة وإعطاء دواء بيفاسيزوماب لمدة ٦ أسابيع على الأقل، كان معدل حدوث مضاعفات التئام الجروح في مجموعتي المرضى منخفضاً (١,٣% مقابل ٠,٥%) ، وبالمثل، أظهرت نتائج تجربة لمرضى يعانون من نقائل كبدية قابلة للاستئصال عدم وجود زيادة في النزيف أو مضاعفات الجروح عندما تم إيقاف دواء بيفاسيزوماب في نظام CAPEOX قبل ٥ أسابيع من الجراحة. [٢٢٣]

سيتوكسيماب أو بانيتوموماب كخط علاجي أول في الأورام KRAS/NRAS الغير طافرة:

سيتوكسيماب وبانيتوموماب عبارة عن أجسام مضادة وحيدة النسيلة موجهة ضد EGFR وبالتالي تمنع تحفيز الإشارة في السبيل الخاص بها، بانيتوموماب عبارة عن جسم مضاد وحيد النسيلة بشري صافي، في حين أن سيتوكسيماب عبارة عن جسم مضاد وحيد النسيلة هجين.

تمت دراسة سيتوكسيماب وبانيتوموماب بالاشتراك مع FOLFIRI وFOLFOX كخيارات علاجية أولية لعلاج سرطان القولون والمستقيم النقيلي.

لم تجد تجربة PLANET–TTD التي قارنت بين المرضى الذين عولجوا ببانيتوموماب بالإضافة إلى FOLFOX أو FOLFIRI أي اختلافات كبيرة في الفعالية بين النظامين. [٢٢٤-٢٢٥]

يجب إعطاء دواء سيتوكسيماب أو بانيتوموماب فقط للمرضى الذين كانت أورامهم البدئية في الجانب الأيسر من القولون (زاوية الطحال إلى المستقيم)، وتشير الأدلة أيضاً إلى أن جهة الإصابة تنبئ بمقدار الاستجابة لمثبطات مستقبلات عامل نمو البشرة في خطوط العلاج اللاحقة، ويمكننا إعطاء جميع المرضى المصابين بأورام من النوع غير الطافر RAS/BRAF بانيتوموماب أو سيتوكسيماب في خطوط العلاج اللاحقة إذا لم يتم إعطاء أي منهما سابقاً. [٢٢٦-٢٢٧]

العلاج المناعي باستخدام مثبطات نقاط التفتيش للأورام إيجابية الطفرة dMMR/MSI–H أو POLE/POLD1 كخط علاجي أول :

قامت دراسة KEYNOTE–177 العشوائية بتقييم استخدام pembrolizumab مقارنة بالعلاج الكيميائي مع أو بدون bevacizumab أو cetuximab لـ ٣٠٧ مريض مصاب بسرطان القولون والمستقيم النقيلي MSI–H/dMMR كخط علاجي أول.

وُجِد أن متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي أطول مع pembrolizumab مقارنة بالعلاج الكيميائي (١٦,٥ مقابل ٨,٢ شهرًا) وكان معدل الاستجابة الإجمالي الإجمالي ٤٣,٨% مع pembrolizumab مقابل ٣٣,١%

مع العلاج الكيميائي. وقد وُصِفَت تأثيرات سمية مرتبطة بالعلاج من الدرجة ≤ ٣ في ٢٢% من المرضى الذين عولجوا بـ pembrolizumab مقارنة بـ ٦٦% من أولئك الذين عولجوا بالعلاج الكيميائي.

بناءً على هذه البيانات، يوصي الخبراء باستخدام دواء بيمبروليزوماب؛ أو دوستارليماب–جي إكسلي؛ أو نيفولوماب، بمفرده أو بالاشتراك مع إبيليموماب، كخيارات علاجية في الخطوط الأولى للمرضى المصابين بسرطان الكولون والمستقيم النقيلي المتقدم، بغض النظر عما إذا كان العلاج الجهادي المكثف موصى به أم لا. ٢٣٠-٢٢٨

الباب الثاني

القسم العملي

الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه

هنالك نسب متزايدة في حدوث سرطان الكولون على مستوى العالم، إنّ فهم علاقة توضع الورم في الكولون الأيمن أو في الكولون الأيسر مع استجابة المرضى للعلاج سيساعد في تدبير ومعالجة هؤلاء المرضى، كما سيكون لنتائج هذا البحث تأثير مهم لإجراء المزيد من الأبحاث حول الآليّات الأساسيّة للسّرطان.

إن أغلب الدّراسات الّتي أجريت لدراسة سرطان الكولون كانت لمعرفة البقيا الخالية من التطور الورمي بعد العلاج في أحد الطرفين وذلك عند مرضى سرطان الكولون غير النقيلي ، تعدّ هذه الدّراسة الأولى في مشفى البيروني الجامعيّ التي ستدرس البقيا الخالية من التطور الورمي عند مرضى سرطان الكولون الأيمن النقيلي مقارنةً بمرضى سرطان الكولون الأيسر النقيلي المعالجين بالخط العلاجي الأول الحاوي على البيفاسيزوماب، لذلك ستجرى هذه الدّراسة لتحديد بقيا و إنذار سرطان الكولون النقيلي في الجهتين اليمنى واليسرى و من ثمّ مقارنتها مع الدّراسات العالميّة، والخروج باقتراحات من أجل دراسات قادمة مستقبليّة حول العلاج الأفضل و البقيا الكلّية لسرطان الكولون.

الفصل الثاني

المرضى وطرق البحث

نمط الدراسة:

دراسة حشدية راجعة لمرضى سرطان الكولون النقيليين الأيمن والأيسر من خلال استجواب المرضى المراجعين لعيادة أورام جهاز الهضم في مشفى البيروني الجامعيّ ومن خلال العودة إلى أضابير المرضى في شعبة الهضم في مشفى البيروني الجامعيّ المقبولين خلال فترة الدّراسة (١-١-٢٠١٤ وحتى ٣١-١٢-٢٠٢١).

طريقة البحث:

سجلت بيانات المرضى و التشريح المرضي و مرحلة المرض و عدد النقائل و مكانها، وسجلت الاستجابة على البرتوكول العلاجي المطبق في الخط الأول ، و تقييم شعاعي بإجراء طبقي ماسح للجسم كل ٣ أشواط ، وتم تقسيم المرضى إلى ذراعين:

الذراع الأول: وشملت ٣٦ مريض كانوا مصابين بسرطان الكولون الأيسر

الذراع الثاني: وشملت ٣٧ مريض كانوا مصابين بسرطان الكولون الأيمن

استمارة البحث:

تم اعتماد استمارة البحث المرفقة مع هيكل البحث لجمع البيانات.

معايير الاستبعاد:

١. كلّ حالة سرطان غير مثبت نسيجيّاً.
٢. وجود سرطان كولون غير نقيلي
٣. وجود مرض آخر مهدّد للحياة.
٤.وجود ورم بدئي آخر غير سرطان الكولون.

الفصل الثالث

استبيان البحث

أدوات البحث:

الاستمارة الخاصّة ببحث تقييم البقيا الخالية من التطور الورمي في سرطان الكولون الأيمن النقيلي مقارنة بسرطان الكولون الأيسر النقيلي المعالجين بالخط العلاجي الأول

البيانات الشّخصيّة

- رقم الملف في المشفى:
- رقم الملف في شعبة الهضم :
- تاريخ القبول في المشفى :
- تاريخ الميلاد : / / /
- عمر المريض عند التشخيص:
- الجنس: ذكر أنثى
- مكان الولادة:
- السّكن الحالي:
- الوضع العائلي: متزوج ☐ أعزب ☐ متزوج سابقا ☐
- عدد الأولاد عند التّشخيص:
- التّدخين: نعم ☐ لا ☐ كم باكيت / سنة: .....
- تناول الكحول: نعم ☐ لا ☐ الكمية: .....
- الوزن: ..... الطّول: ..... مساحة وزن الجسم: .....
- السّوابق المرضيّة:

.....

- السوابق الجراحيّة:

.....

- السّوابق الدّوائيّة:

.....

- السّوابق العائليّة:

.....

- الأصل العرقيّ: عربي سرياني تركماني كردي شركسي أوروبي أفريقي غيرها

- وجود قصّة عائليّة للسّرطان: نعم ☐ لا ☐ نوعه ☐

☒ البيانات المتعلّقة بسرطان الكولون :

- التصنيف المرحلي للورم: 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐

تصنيف حجم الورم T :

- X ☐ Tis ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐
- تصنيف العقد N :
- X ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
- تصنيف النقائل البعيدة M : 0 ☐ 1 ☐
- مكان الانتقالات: عظم ☐ كبد ☐ رئة ☐ دماغ ☐ أخرى ☐
- درجة السّرطان G : X ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
- النّمط النّسيجي للسّرطان: Other ☐ ADK ☐ SCC ☐ Mucinous ☐
- EGFR : ايجابي ☐ سلبي ☐ غير مجرى ☐ نوع الطفرة ☐
- VEGFR : ايجابي ☐ سلبي ☐ غير مجرى ☐ نوع الطفرة ☐
- BRAF : ايجابي ☐ سلبي ☐ غير مجرى ☐ نوع الطفرة ☐
- RAS : ايجابي ☐ سلبي ☐ غير مجرى ☐ نوع الطفرة ☐
- HER-2 : ايجابي ☐ سلبي ☐ غير مجرى ☐ نوع الطفرة ☐
- MMR/MSI: ايجابي ☐ سلبي ☐ غير مجرى ☐ نوع الطفرة ☐

❖ التدبير لسرطان الكولون الانتقاليّ:

- العلاج الكيماويّ: نعم ☐ لا ☐
- نوع العلاج الكيماويّ: .....
- العلاج الشّعاعيّ: نعم ☐ لا ☐
- العلاج الهدفي: نعم ☐ لا ☐

- نوع العلاج الهدفي:

✓ **التقييم الأوّل**: تاريخه:.....

✓ طبقي محوري ☐ ايكو بطن و صورة صدر ☐ واسمات ورميّة ☐

✓ وجود استجابة عند التقييم الأوّل: نعم ☐ لا ☐

✓ نوع الاستجابة: تامّة ☐ جزئيّة ☐ ثبات ☐

✓ **التقييم الثاني**: تاريخه:.....

✓ طبقي محوري ☐ ايكو بطن و صورة صدر ☐ واسمات ورمية ☐

✓ وجود استجابة عند التقييم الثاني: نعم ☐ لا ☐

✓ نوع الاستجابة: تامّة ☐ جزئيّة ☐ ثبات ☐

❖ البقيا الخالية من التطوّر الورميّ (بالأشهر): .....

❖ البقيا الكلّيّة (بالأشهر): .....

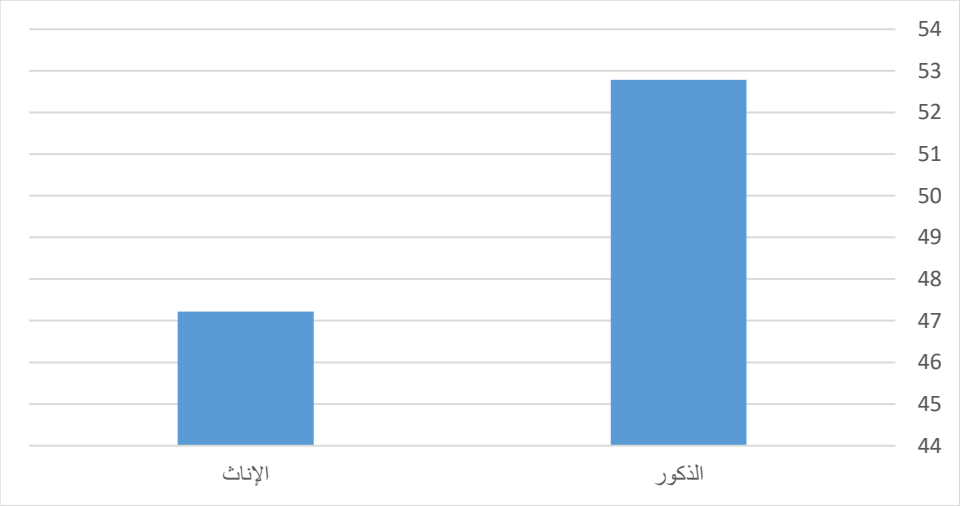
الفصل الرابع : الإحصاء الوصفي

أولًا: وصف العينة (الكولون الأيسر):

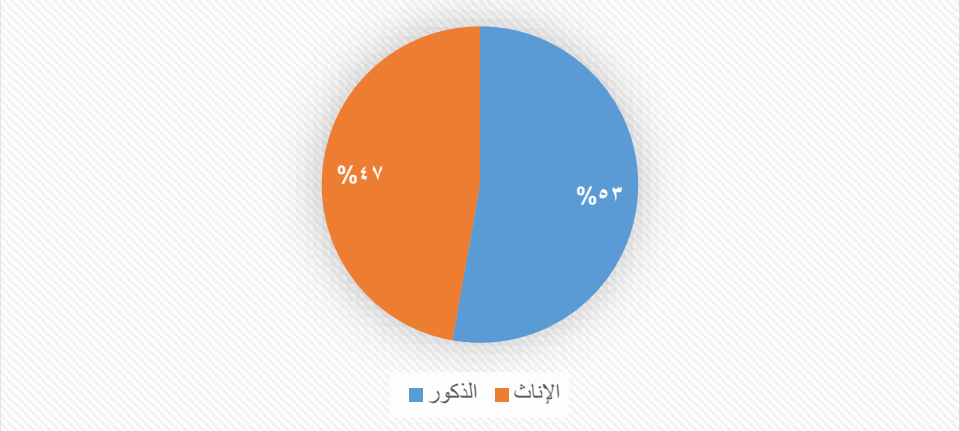
تألفت عينة البحث من ٣٦ مريض، بلغت نسبة الذكور ٥٢,٧٨%(١٩ ذكر) وبلغت نسبة الإناث ٤٧,٢٢% (١٧ أنثى)

	الذكور	الإناث
العدد	19	17
النسبة المئوية	52.78%	47.22%

جدول (١) توزع مرضى البحث حسب جنس المريض



مخطط بياني١: يبين توزع مرضى البحث حسب جنس المريض بشكل أعمدة



مخطط بياني٢: يبين توزع مرضى البحث حسب جنس المريض بشكل دائري

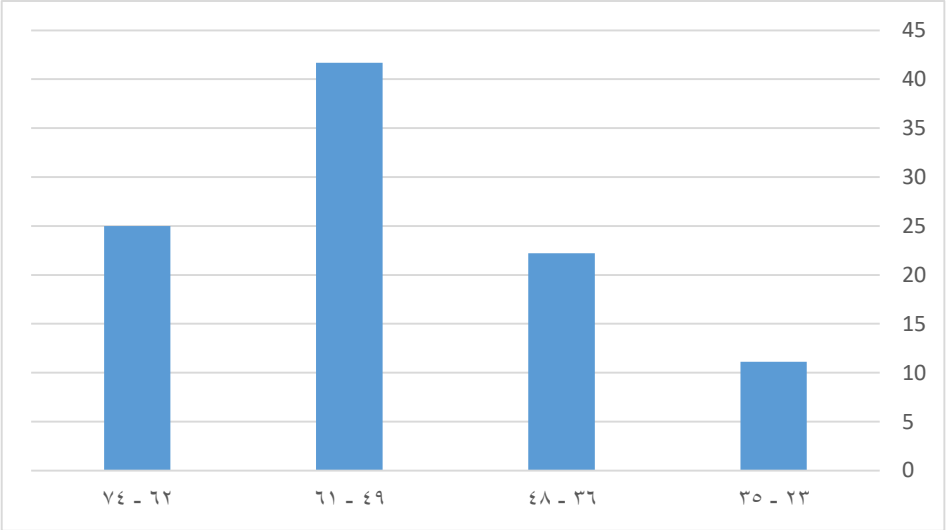
- الفئات العمرية للمرضى:

❖ تراوحت أعمار المرضى بين 23 سنة و74 سنة بمتوسط حسابي 50.03 سنة.

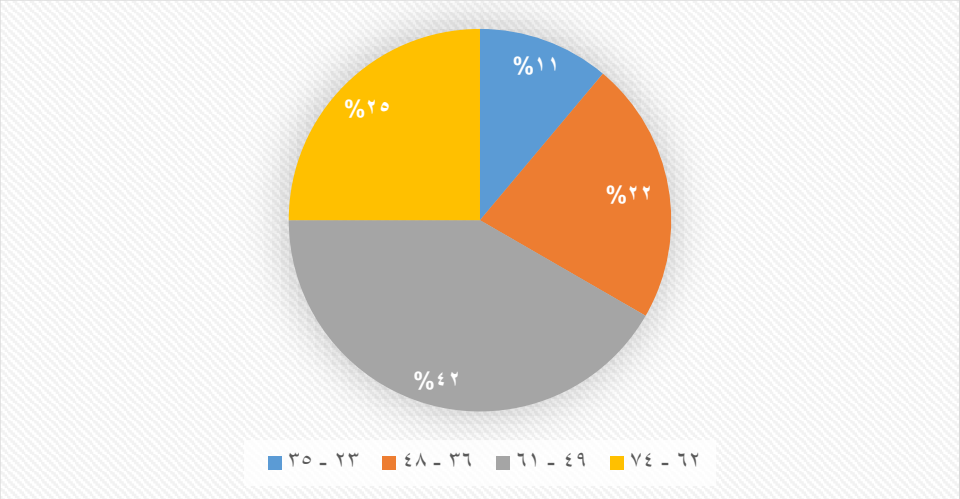
حيث بلغت نسبة المرضى الذين يبلغون من العمر ٢٣– ٣٥ سنة ١١,١% ، والذين يبلغون من العمر ٣٦–٤٨ سنة ٢٢,٢% ، والذين يبلغون ٤٩–٦١ سنة ٤١,٧ % ، ، والذين يبلغون من العمر ٦٢– ٧٤ سنة ٢٥%

الفئات العمرية	23 – 35	36 – 48	49 – 61	62 – 74
التكرار	4	8	15	9
النسبة المئوية	11.1%	22.2%	41.7%	25%

جدول (٢) توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية



مخطط بياني٣: يبين توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية بشكل أعمدة



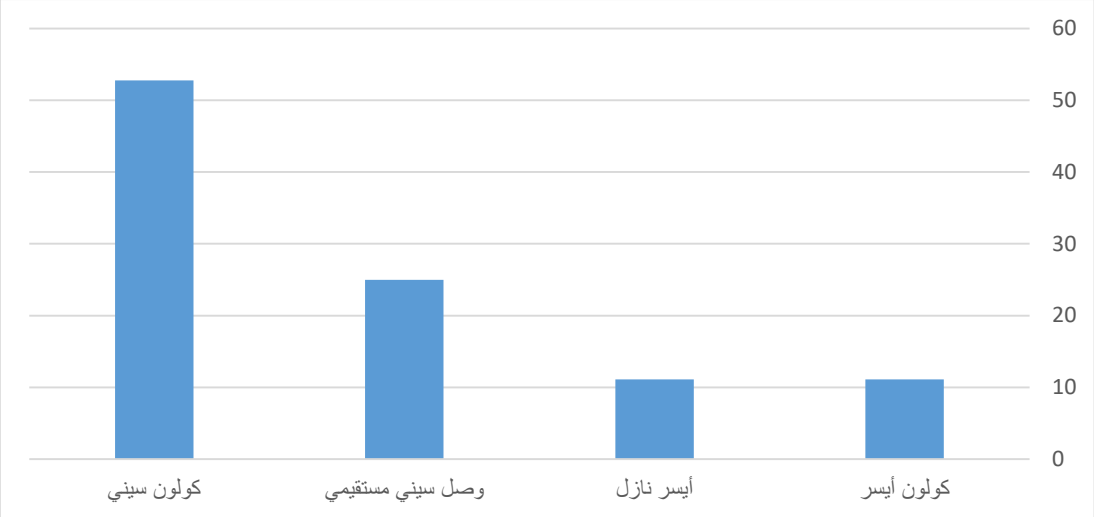
مخطط بياني٤: يبين توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية بشكل دائري

- مكان الورم:

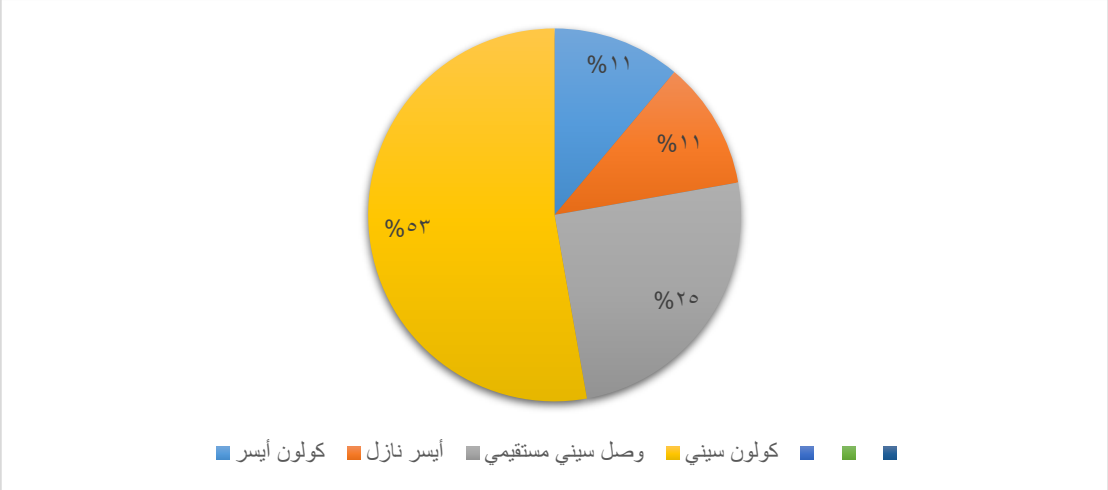
❖ 11.1% من المرضى إصابتهم بمنطقة الكولون الأيسر ، في حين كان 11.1% منهم إصابتهم أيسر نازل، 25% لديهم وصل سيني مستقيمي، و52.8% في الكولون سيني.

مكان الورم	عدد الحالات	النسبة المئوية
كولون أيسر	4	11.1%
أيسر نازل	4	11.1%
وصل سيني مستقيمي	9	25%
كولون سيني	19	52.8%
المجموع	36	100%

جدول (٣) توزع مرضى البحث حسب مكان الورم



مخطط بياني٥: يبين توزع مرضى البحث حسب مكان الورم بشكل أعمدة



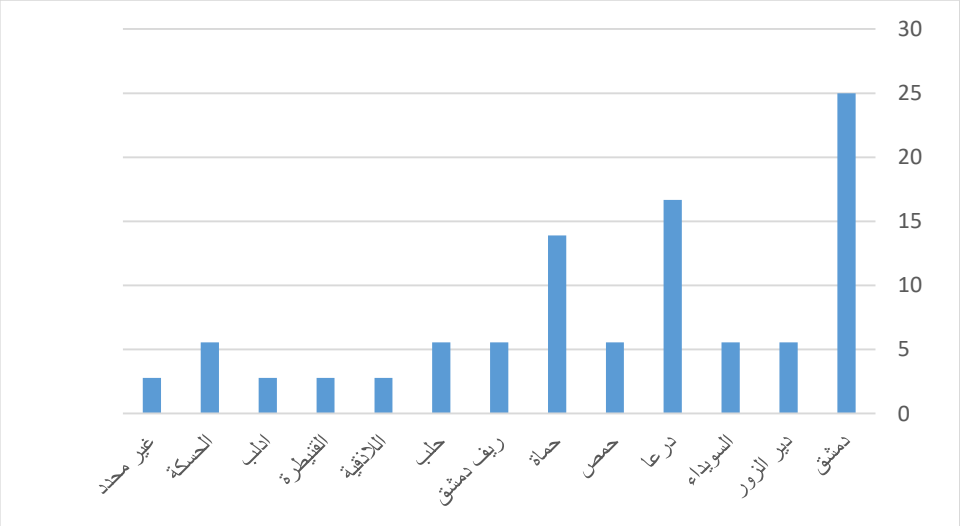
مخطط بياني٦: يبين توزع مرضى البحث حسب مكان الورم بشكل دائري

- مكان الولادة:

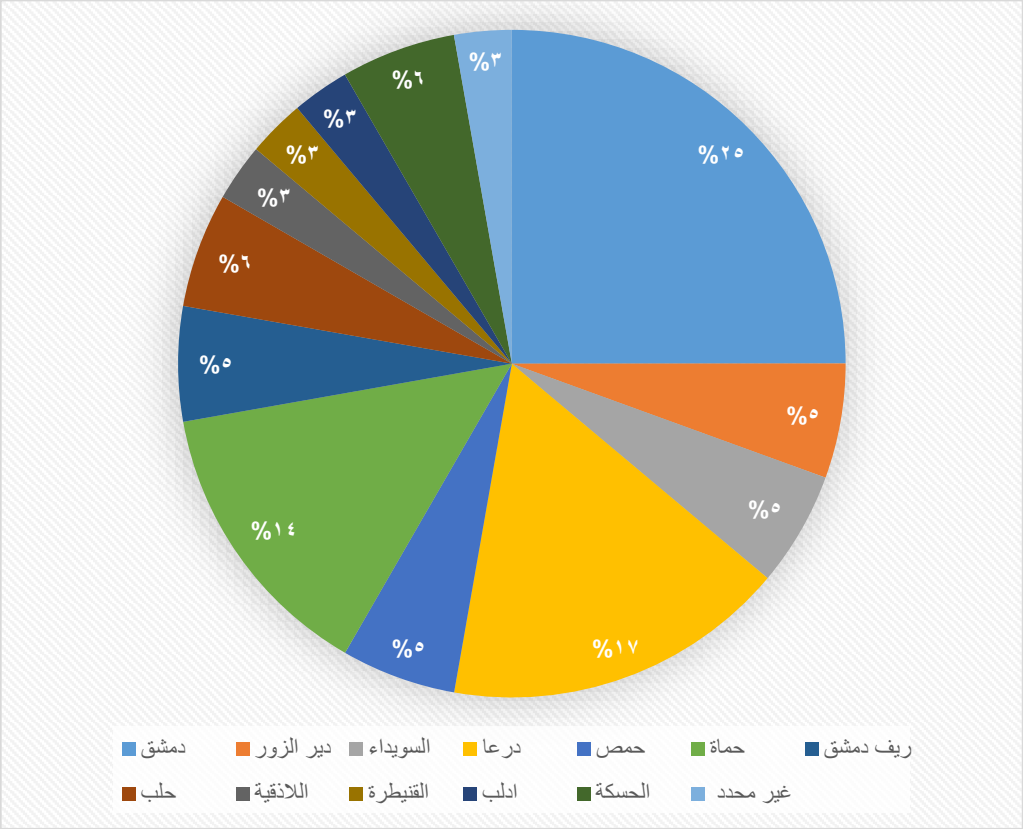
❖ 25% من المرضـــى من محافظة دمشــق، في حين كان 5.6% منهم من محافظة دير الزور، و5.6% من محافظة الســـويداء، 16.7% من محافظة درعا، و5.6% من محافظة حمص ، و13.9% من محـافظـة حمـاة،5.6% من محـافظـة ريف دمشـــق،5.6% من محـافظـة حلـب، 2.8%من محـافظـة اللاذقيـة،28 % من محـافظـة القنيطرة،2.8 % من محـافظـة ادلب،5.6% من محافظة الحسكة، 2.8 % غير محدد من أي مدينة.

المدينة	عدد الحالات	النسبة المئوية
دمشق	9	25%
دير الزور	2	5.6%
السويداء	2	5.6%
درعا	6	16.7%
حمص	2	5.6%
حماة	5	13.9%
ريف دمشق	2	5.6%
حلب	2	5.6%
اللاذقية	1	2.8%
القنيطرة	1	2.8 %
ادلب	1	2.8%
الحسكة	2	5.6%
غير محدد	1	2.8%
المجموع	36	100%

جدول (٤) توزع مرضى البحث حسب مكان الولادة



مخطط بياني٧: يبين توزع مرضى البحث حسب مكان الولادة بشكل أعمدة



مخطط بياني٨: يبين توزع مرضى البحث حسب مكان الولادة بشكل دائري

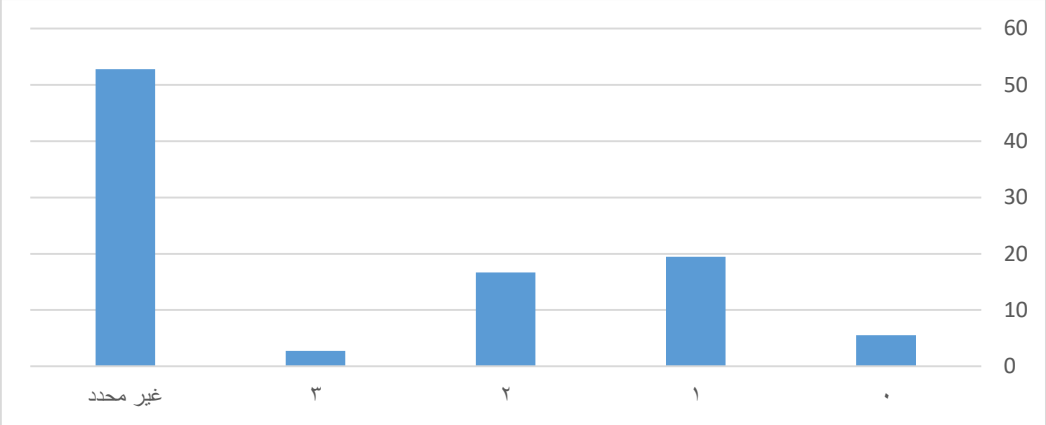
- العقد الناحية N:

٥,٦ % من المرضى لديهم العقد من النوع ٠ ، ١٩,٤% من المرضى لديهم العقد من النوع ١ ، ١٦,٧% من المرضى لديهم العقد من النوع ٢ ، ٢,٨% من المرضى لديهم العقد من النوع ٣

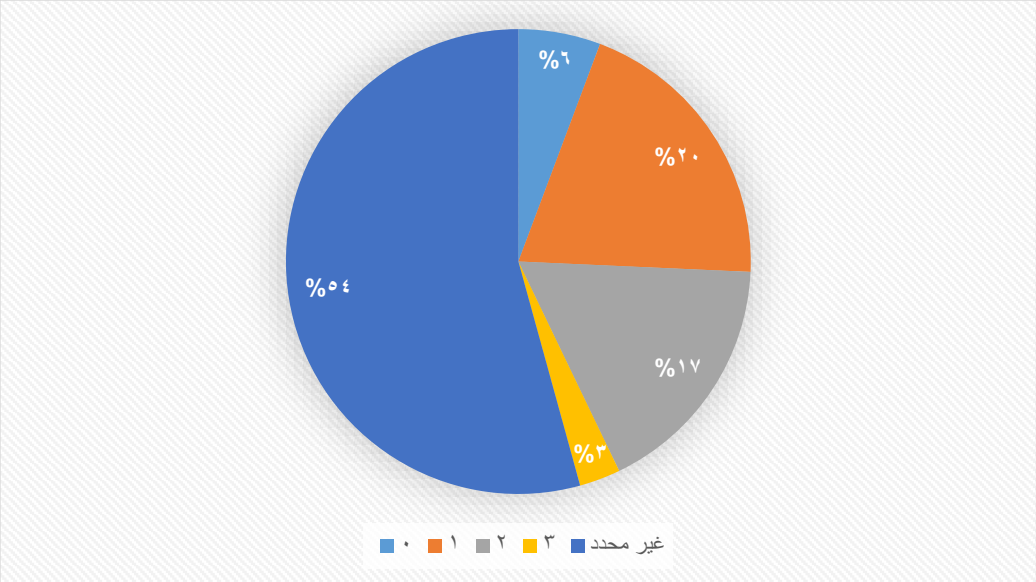
٥٢,٨% من المرضى لديهم العقد غير محددة

العقد الناحية	عدد الحالات	النسبة المئوية
0	2	5.6%
1	7	19.4%
2	6	16.7%
3	1	2.8%
غير محدد	19	52.8%
المجموع	36	100%

جدول (٥) توزع مرضى البحث حسب العقد الناحية



مخطط بياني٩: يبين توزع مرضى البحث حسب العقد بشكل أعمدة



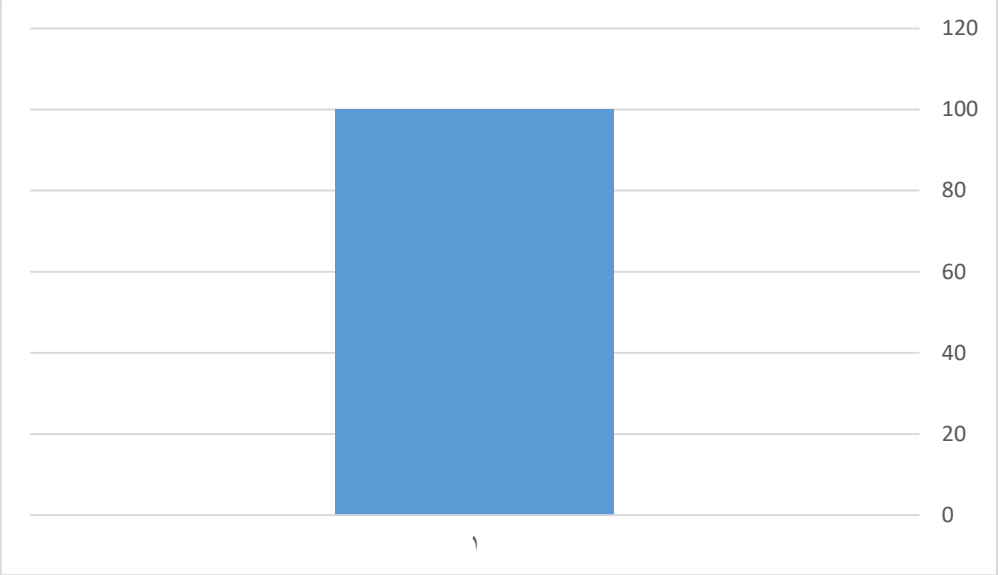
مخطط بياني١٠: يبين توزع مرضى البحث حسب العقد بشكل دائري

- **النقائل البعيدة M:**

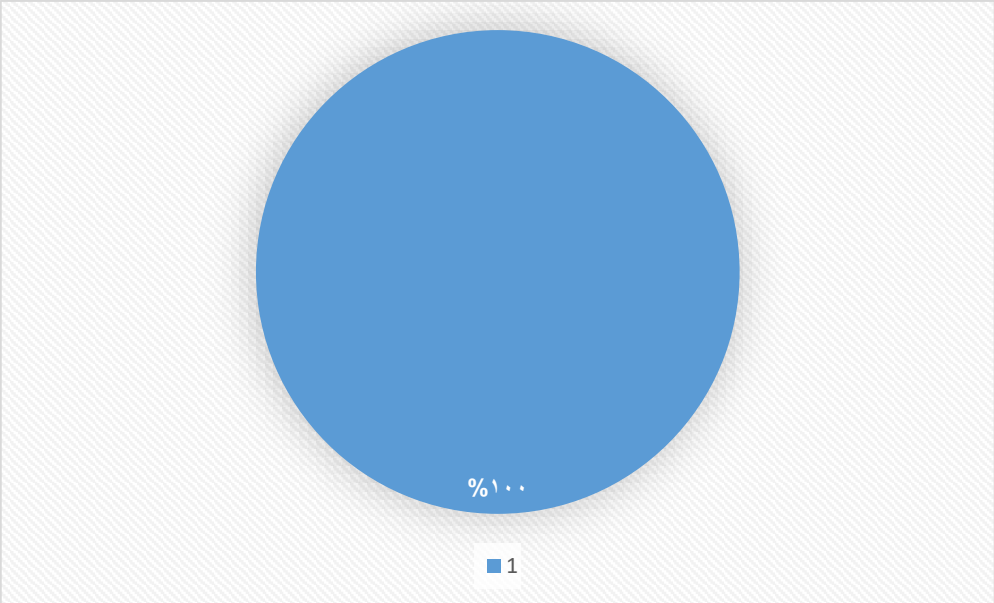
١٠٠% من المرضى لديهم نقائل من النمط ١

Mالنقائل البعيدة	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	36	100%

جدول (٦) توزع مرضى البحث حسب النقائل البعيدة



مخطط بياني١١: يبين توزع مرضى البحث حسب النقائل البعيدة بشكل أعمدة



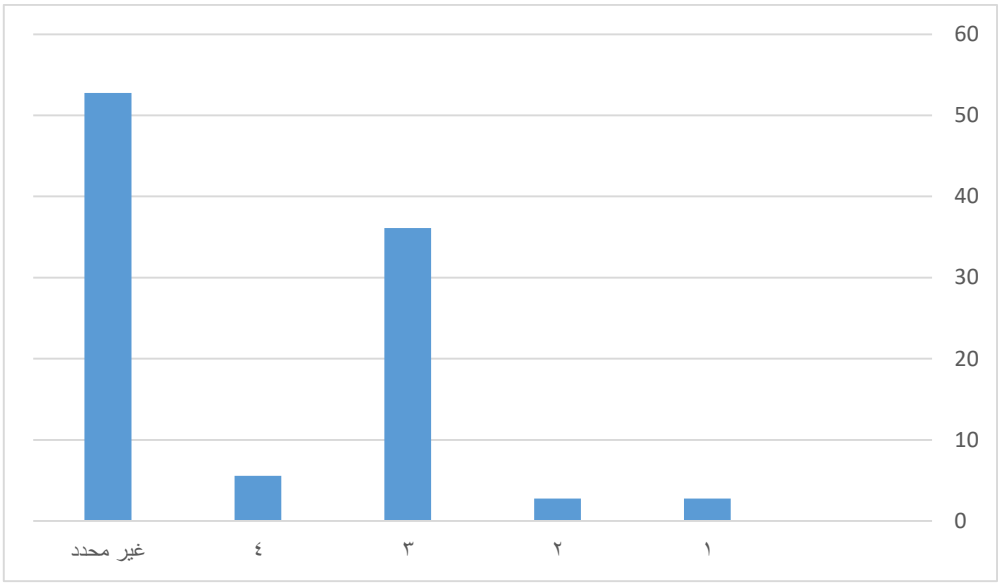
مخطط بياني١٢: يبين توزع مرضى البحث حسب النقائل البعيدة بشكل دائري M

- حجم الورم T:

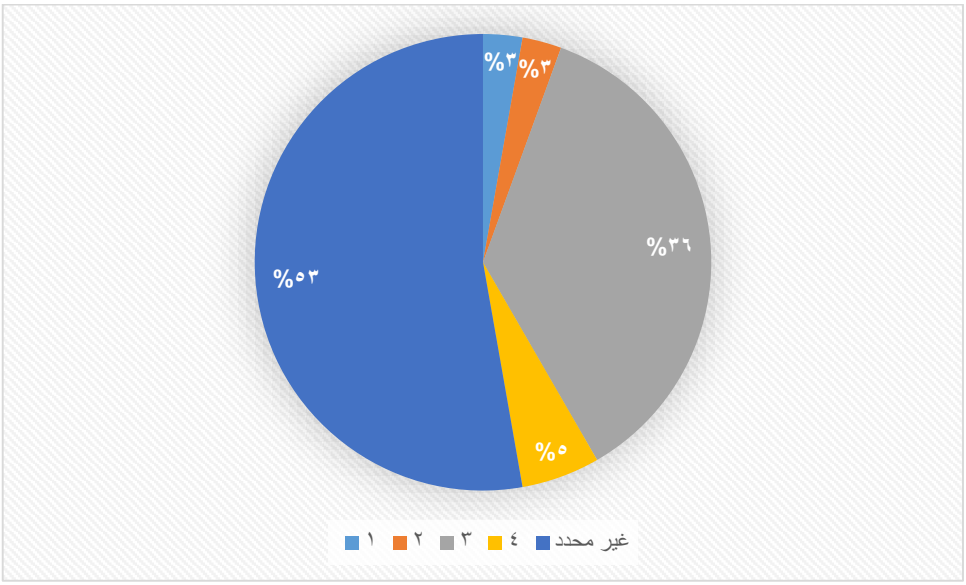
٢,٨% من المرضـــى حجم الورم لديهم من النوع ١، ٢,٨% من المرضـــى حجم الورم لديهم من النوع ٢، ٣٦,١% من المرضـــى حجم الورم لديهم من النوع ٣، ٥,٦% من المرضـــى حجم الورم لديهم من النوع ٤، بينما ٥٢,٨ % من المرضى حجم الورم لديهم غير محدد.

حجم الورم	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	1	2.8%
2	1	2.8%
3	13	36.1%
4	2	5.6%
غير محدد	19	52.8%
المجموع	36	100%

جدول (٧) توزع مرضى البحث حسب حجم الورم



مخطط بياني١٣: يبين توزع مرضى البحث حسب حجم الورم بشكل أعمدة



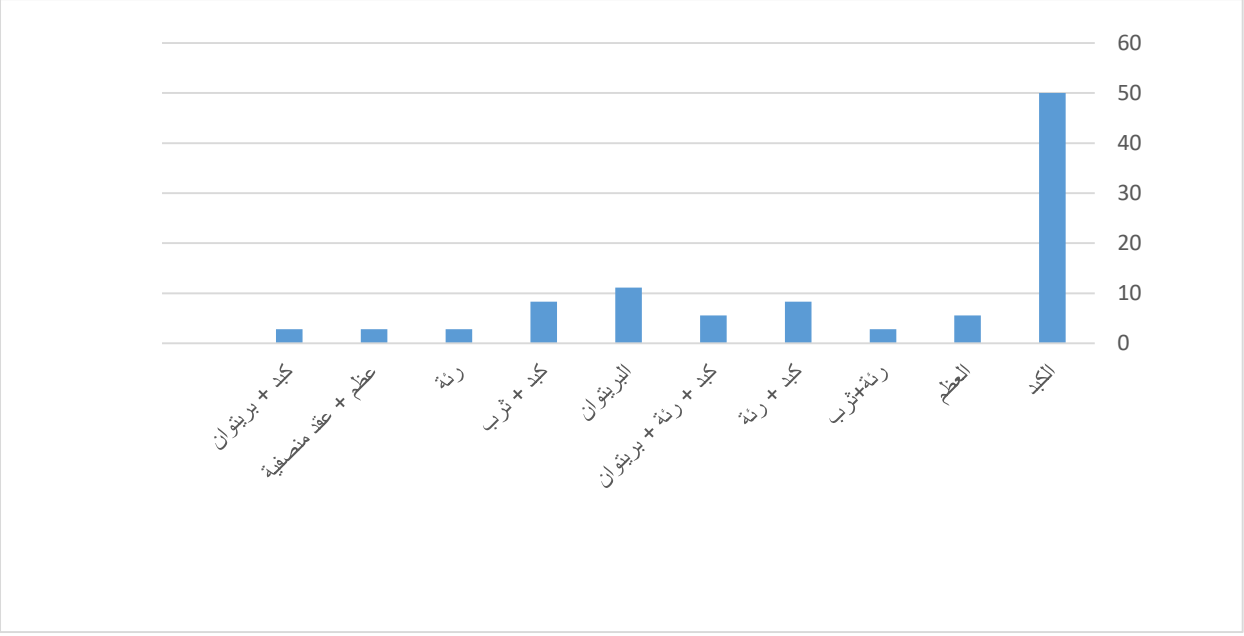
مخطط بياني ١٤: يبين توزع مرضى البحث حسب حجم الورم بشكل دائري

- مكان الانتقالات:

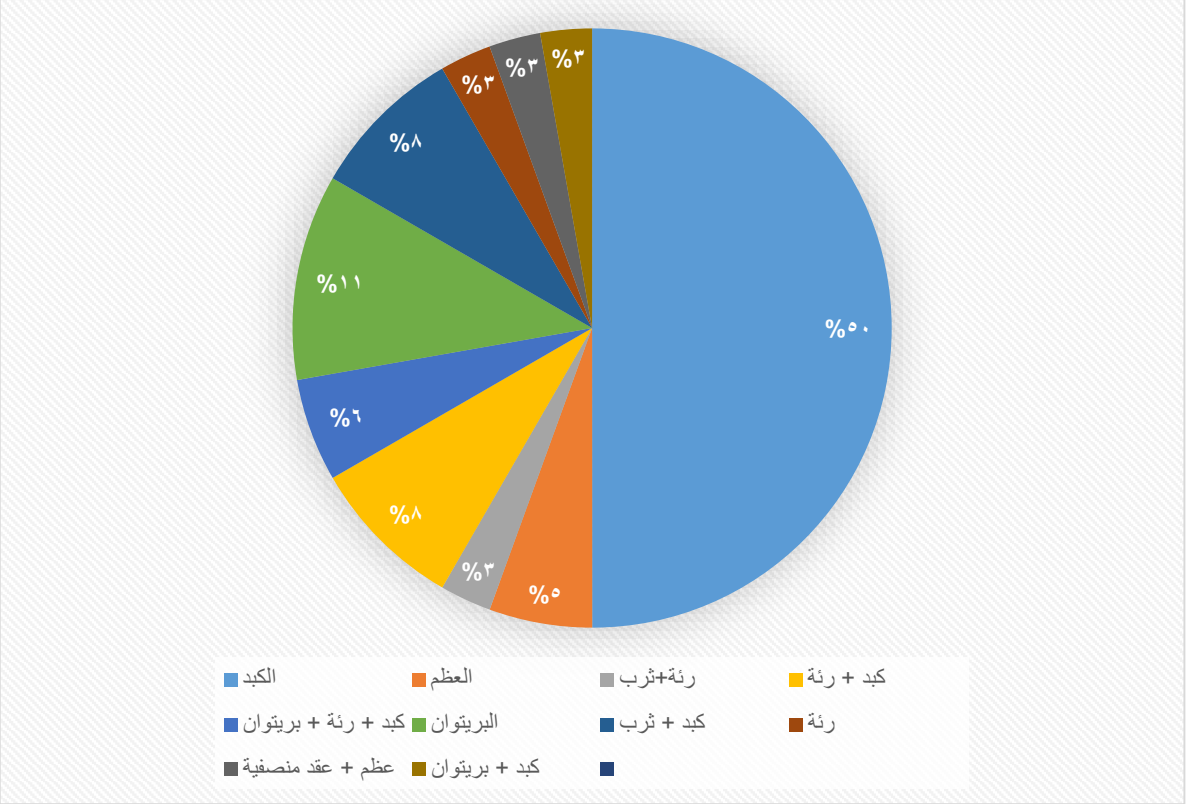
❖ 50% من المرضـــى مكان الانتقال لديهم في الكبد، في حين كان 5.6% منهم لديهم انتقال في العظم،2.8% لديهم انتقال إلى الرئة والثرب، و8.3% لديهم انتقال إلى الكبد والرئة، و5.6% لديهم انتقال إلى الكبد والرئة والبريتوان، و11.1% لديهم انتقال إلى البريتوان، و8.3% لديهم انتقال إلى الكبد والثرب،2.78% لديهم انتقال إلى الرئة،2.8 % لديهم انتقال إلى الكبد والبريتوان،2.8 % لديهم انتقال إلى العظم والعقد المنصفية.

مكان الانتقالات	عدد الحالات	النسبة المئوية
الكبد	18	50%
العظم	2	5.6%
رئة+ثرب	1	2.8%
كبد + رئة	3	8.3%
كبد + رئة + بريتوان	2	5.6%
البريتوان	4	11.1%
كبد + ثرب	3	8.3%
رئة	1	2.8%
عظم + عقد منصفية	1	2.8%
كبد + بريتوان	1	2.8%
المجموع	36	100%

جدول (٨) توزع مرضى البحث حسب مكان الانتقالات



مخطط بياني١٥: يبين توزع مرضى البحث حسب مكان الانتقالات بشكل أعمدة



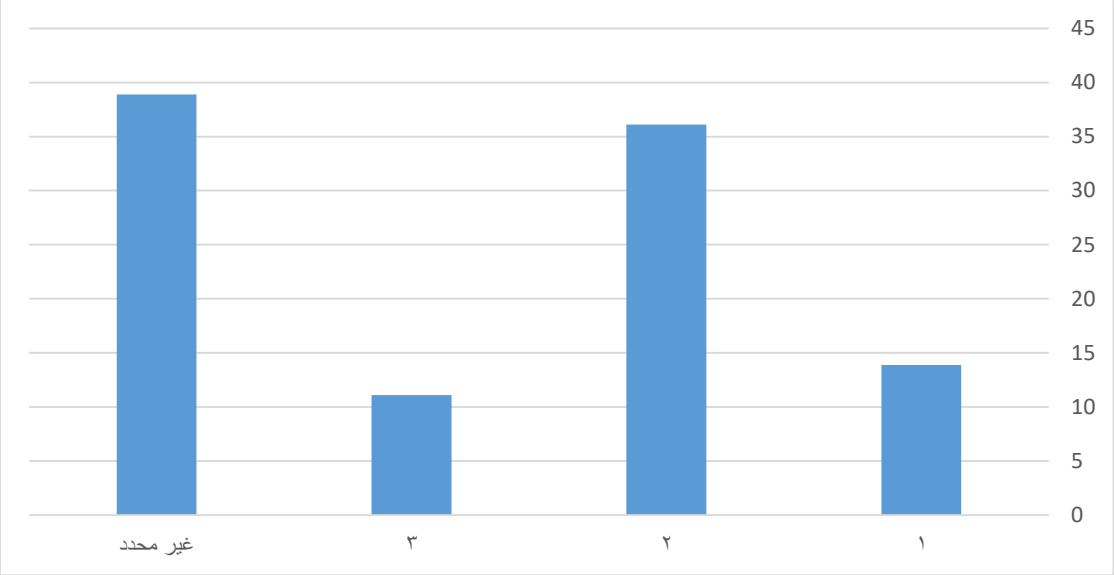
مخطط بياني١٦: يبين توزع مرضى البحث حسب مكان الانتقالات بشكل دائري

- درجة السرطان:

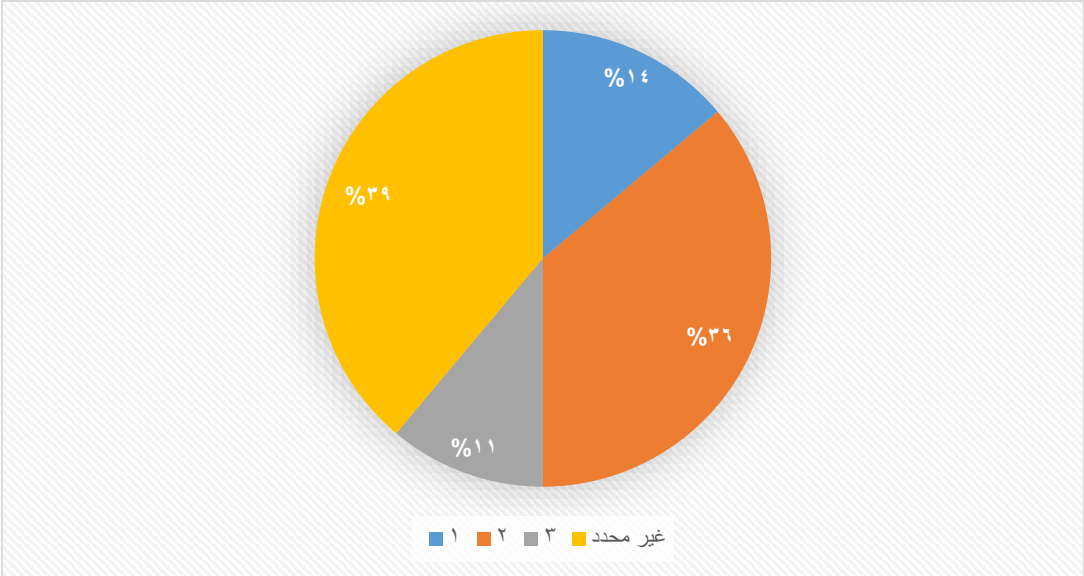
❖ 13.9% منهم لديه الدرجة الأولى،36.1% لديه الدرجة الثانية، و11.1% لديه الدرجة الثالثة، و38.9% الدرجة غير محددة لديهم.

درجة السرطان	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	5	13.9%
2	13	36.1%
3	4	11.1%
غير محدد	14	38.9%
المجموع	36	100%

جدول (٩) توزع مرضى البحث حسب درجة السرطان



مخطط بياني١٧: يبين توزع مرضى البحث حسب درجة السرطان بشكل أعمدة



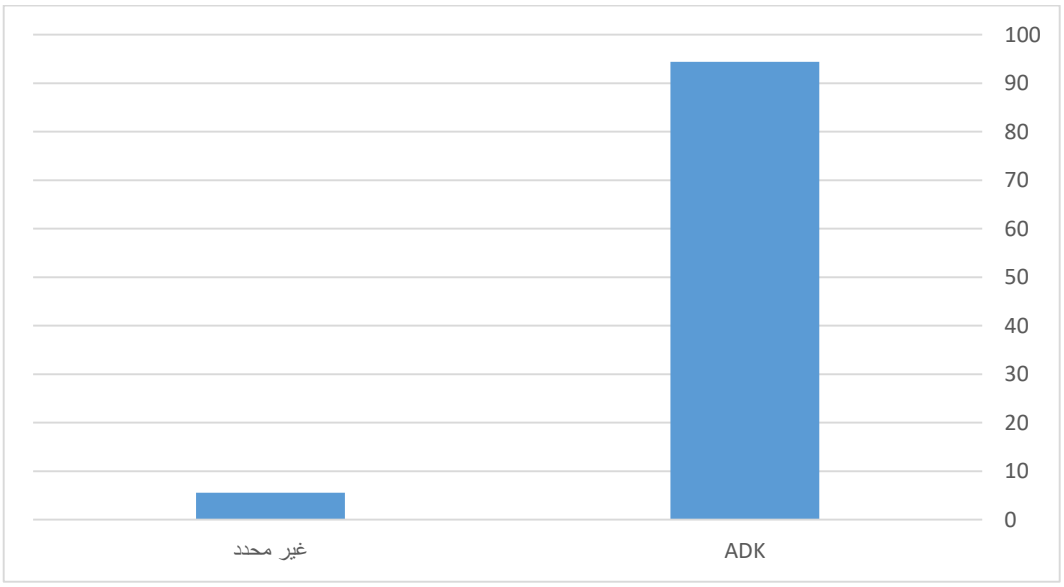
مخطط بياني١٨: يبين توزع مرضى البحث حسب درجة السرطان بشكل دائري

- النمط النسيجي للسرطان:

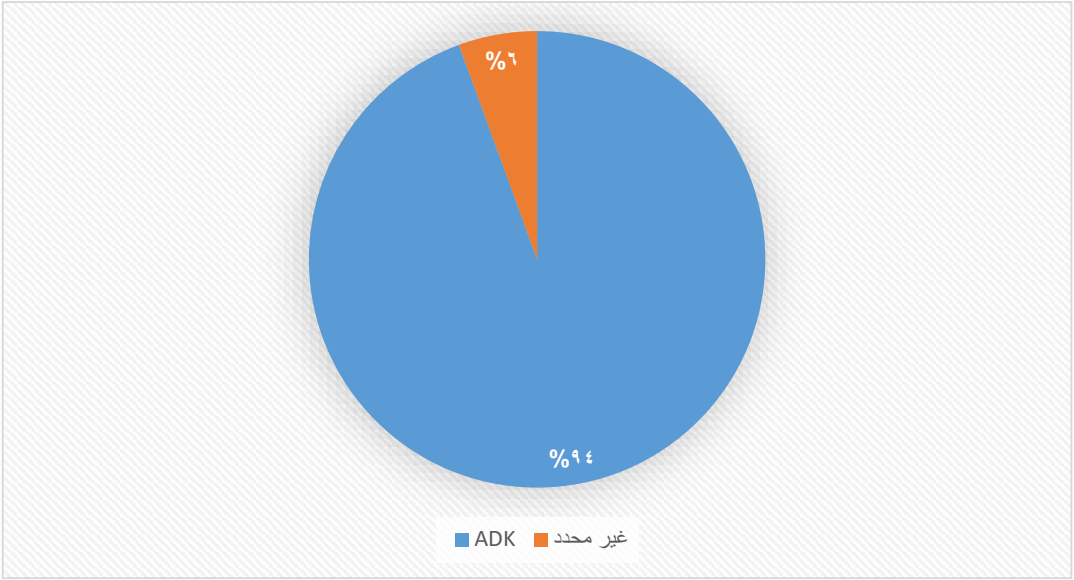
٩٤,٤% من المرضى النمط النسيجي للسرطان لديهمِ من النوع الغدي ،٥,٦% من المرضى النمط النسيجي لديهم غير محدد.

النمط النسيجي للسرطان	عدد الحالات	النسبة المئوية
ADK	34	94.4%
غير محدد	2	5.6%
المجموع	36	100%

جدول (١٠) توزع مرضى البحث حسب النمط النسيجي للسرطان



مخطط بياني١٩: يبين توزع مرضى البحث حسب النمط النسيجي للسرطان بشكل أعمدة



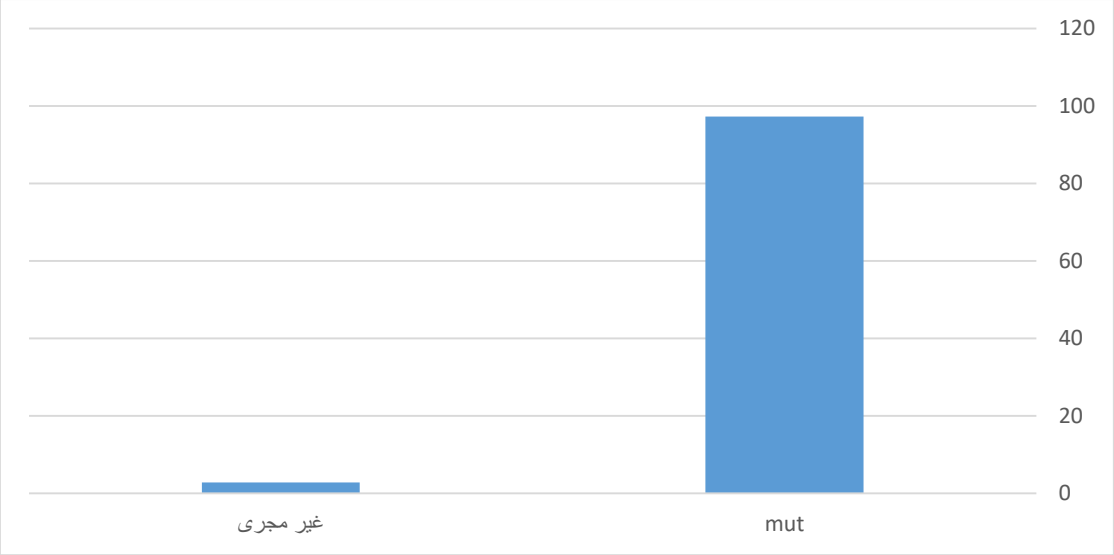
مخطط بياني٢٠: يبين توزع مرضى البحث حسب النمط النسيجي للسرطان بشكل دائري

- نوع الطفرة:

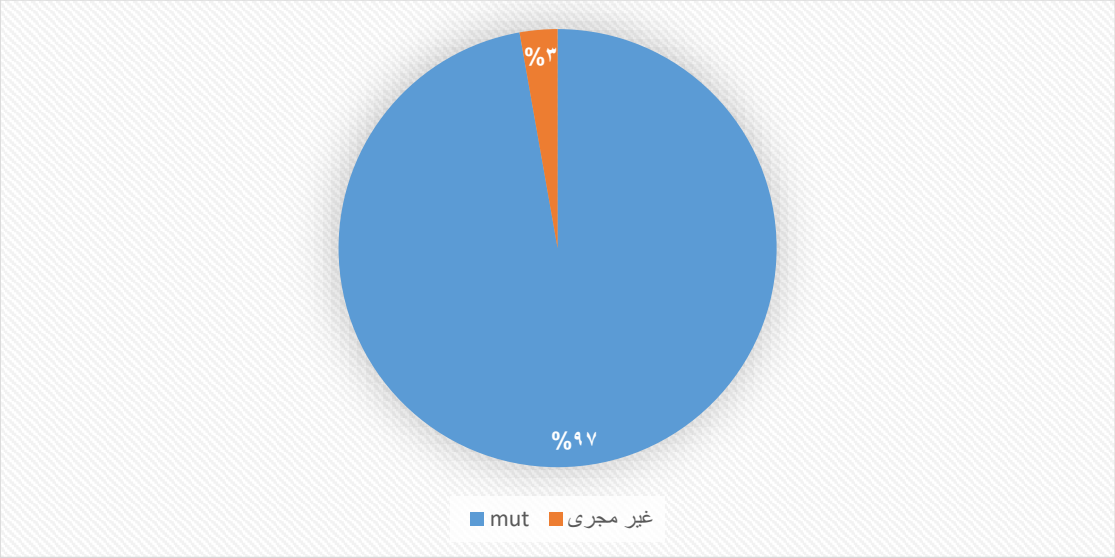
٩٧,٢% من المرضى نوع الطفرة لديهم من النوع الطافر ، ٢,٨% من الحالات غير مجرى .

نوع الطفرة	عدد الحالات	النسبة المئوية
Mut	35	97.2%
غير مجرى	1	2.8%
المجموع	36	100%

جدول (١١) توزع مرضى البحث حسب نوع الطفرة



مخطط بياني٢١: يبين توزع مرضى البحث حسب نوع الطفرة بشكل أعمدة



مخطط بياني٢٢: يبين توزع مرضى البحث حسب نوع الطفرة بشكل دائري

- العلاج الجهازي:

٢٥ % من الحالات كان علاجهم (بيفاسيزوماب + كابسيتابين + اوكزاليبلاتين)

٥,٦% كان علاجهم (بيفاسيزوماب + كابسيتابين)

٢٧,٨ % كان علاجهم (بيفاسيزوماب + ايرينوتيكان + فلورويوراسيل)

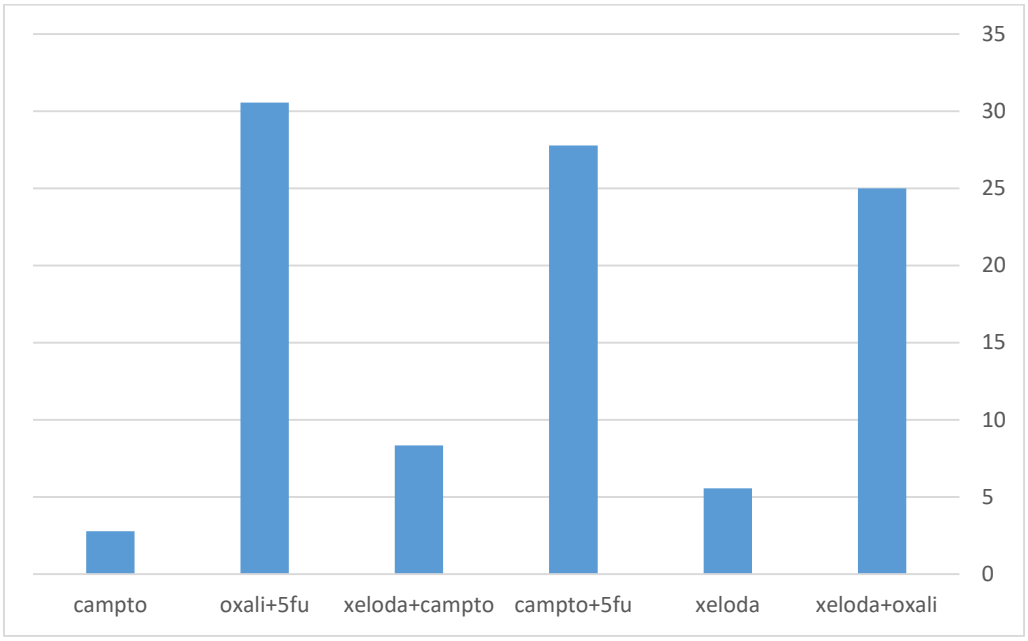
٨,٣% كان علاجهم (بيفاسيزوماب + كابسيتابين +ايرينوتيكان)

٣٠,٦% كان علاجهم (بيفاسيزوماب +اوكزاليبلاتين+فلورويوراسيل)

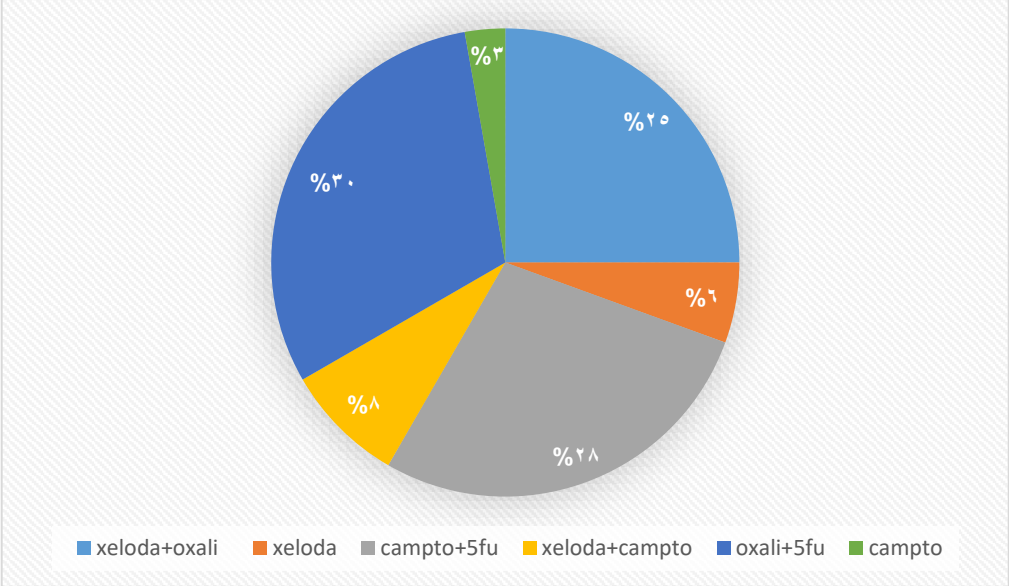
٢,٨ % كان علاجهم (بيفاسيزوماب +ايرينوتيكان)

العلاج الجهازي	عدد الحالات	النسبة المئوية
Bevacizomab+capecitabine +oxaliplatin **(CAPEOX)**	9	25%
Bevacizomab +capecitabine	2	5.6%
Bevacizomab+Irinotecan+5 fu **(FOLFIRI)**	10	27.8%
Bevacizomab +capecitabine + Irinotecan	3	8.3%
Bevacizomab+oxaliplatin+5 fu **(FOLFOX)**	11	30.6%
Bevacizomab + Irinotecan	1	2.8%
المجموع	36	100%

جدول (١٢) توزع مرضى البحث حسب نمط العلاج الجهازي



مخطط بياني٢٣: يبين توزع مرضى البحث حسب نمط العلاج الجهازي بشكل أعمدة



مخطط بياني٢٤: يبين توزع مرضى البحث حسب نمط العلاج الجهازي بشكل دائري

- دراسة البقيا الخالية من التطور الورمي:

لدينا ٨,٣% من المرضى مدة البقيا الخالية من التطور الورمي ٢-١٦ شهراً

١١,١ % من المرضى مدة البقيا الخالية من التطور الورمي ٦ -٨ شهراً

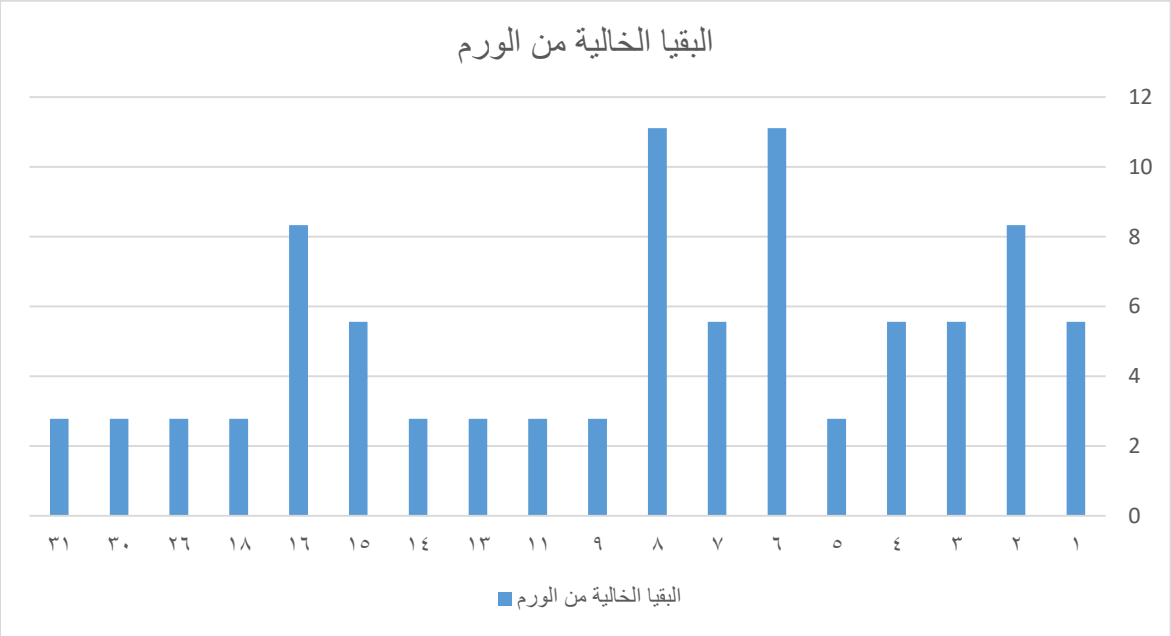
٥,٦ % من المرضى مدة البقيا الخالية من التطور الورمي ١- ٣-٤-٧-١٥ شهراً

٢,٨% من المرضى مدة البقيا الخالية من التطور الورمي ٥-٩-١١-١٣-١٤-١٨-٢٦-٣٠-٣١ شهراً

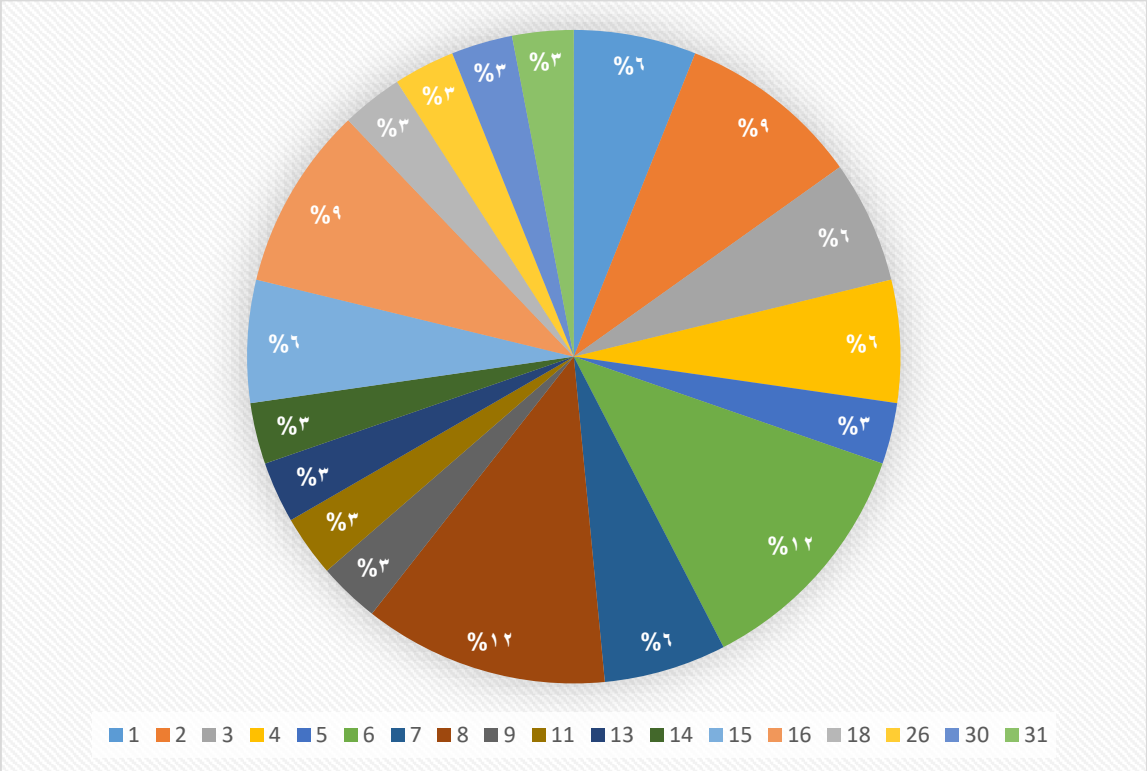
البقيا الخالية من الورم بالأشهر	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	2	5.6 %
2	3	8.3%
3	2	5.6 %
4	2	5.6 %
5	1	2.8 %
6	4	11.1%
7	2	5.6 %
8	4	11.1%
9	1	2.8 %
11	1	2.8 %
13	1	2.8 %
14	1	2.8 %
15	2	5.6%
16	3	8.3%
18	1	2.8 %
26	1	2.8 %

30	1	2.8 %
31	1	2.8 %

جدول (١٣) توزع مرضى البحث حسب البقيا الخالية من التطور الورمي



مخطط بياني٢٥: يبين توزع مرضى البحث حسب البقيا الخالية من التطور الورمي بشكل أعمدة



مخطط بياني٢٦: يبين توزع مرضى البحث حسب البقيا الخالية من التطور الورمي بشكل دائري

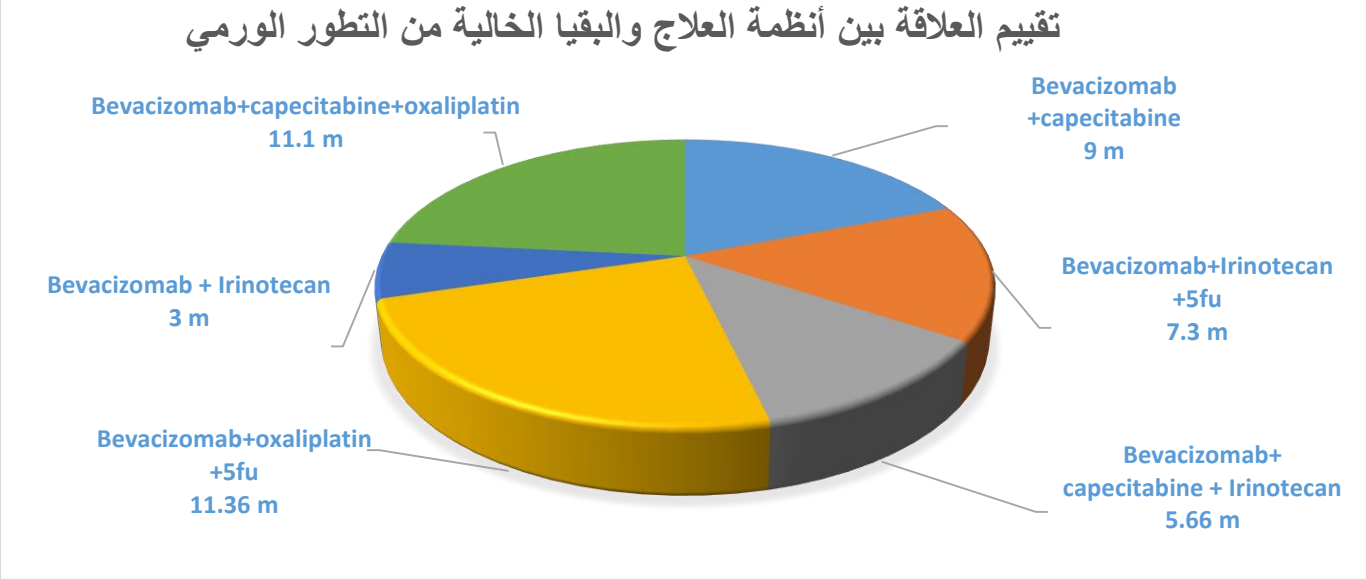
- دراسة العلاقة بين أنظمة العلاج والبقيا الخالية من التطور الورمي

بدراسة العينات تبين ما يلي :

- نظام بيفاسيزوماب + فلورويوراسيل +أوكزالي بلاتين : القيمة الوسطية للبقيا الخالية من التطور الورمي ١١,٣٦ شهراً
- نظام بيفاسيزوماب + كابسيتابين +أوكزالي بلاتين : القيمة الوسطية للبقيا الخالية من التطور الورمي ١١,١ شهراً
- نظام بيفاسيزوماب + كابسيتابين: القيمة الوسطية للبقيا الخالية من التطور الورمي ٩ شهراً
- نظام بيفاسيزوماب + فلورويوراسيل +ايرينوتيكان: القيمة الوسطية للبقيا الخالية من التطور الورمي ٧,٣ شهراً-
- نظام بيفاسيزوماب + كابسيتابين +ايرينوتيكان: القيمة الوسطية للبقيا الخالية من التطور الورمي ٥,٦٦ شهراً

العلاج الكيماوي	عدد الحالات	البقيا الخالية من التطور الورمي بالأشهر	القيمة الوسطية للبقيا الخالية من التطور الورمي
Bevacizomab+capecitabine +oxaliplatin **(CAPEOX)**	9	1-6-6-6-8-11-16-16-30	11.1
Bevacizomab +capecitabine	2	3-15	9
Bevacizomab+Irinotecan+5 fu **(FOLFIRI)**	10	1-2-2-6-7-7-8-9-13-18	7.3
Bevacizomab+ capecitabine + Irinotecan	3	2-15	8.5
Bevacizomab+oxaliplatin +5fu **(FOLFOX)**	11	2-4-4-5-7-8-8-14-16-26-31	11.36
Bevacizomab + Irinotecan	1	3	3
المجموع	36		8.37

جدول (١٤) تقييم العلاقة بين أنظمة العلاج والبقيا الخالية من التطور الورمي



مخطط بياني٢٧ : تقييم العلاقة بين أنظمة العلاج والبقيا الخالية من التطور الورمي بشكل دائري

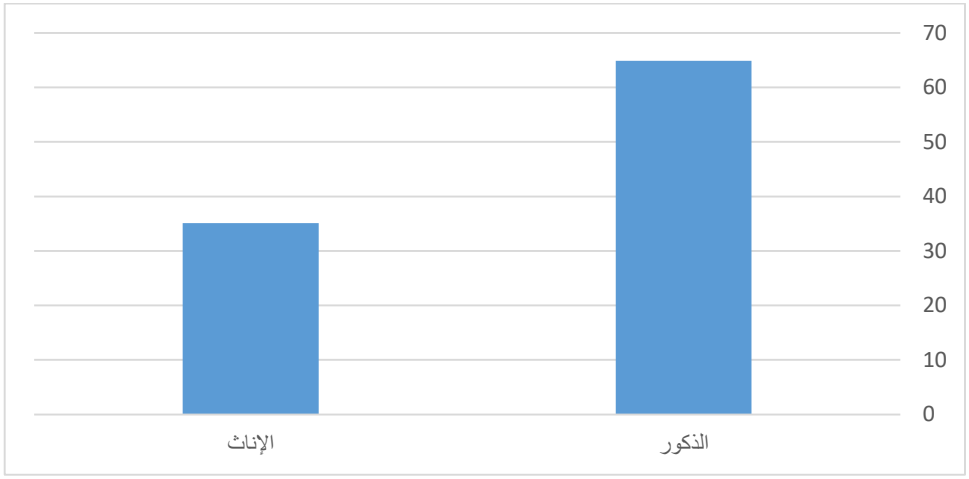
دراسة الكولون الأيمن

- وصف العينة:

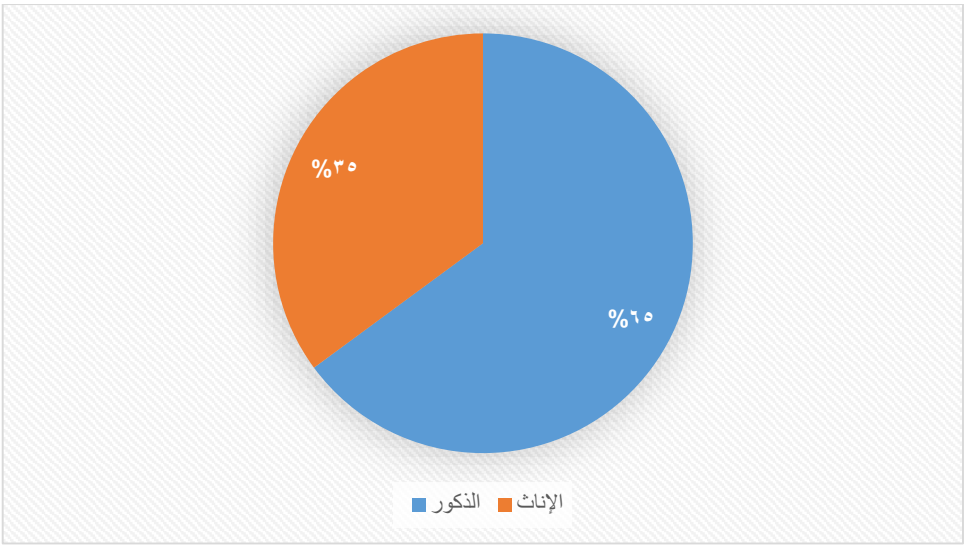
تألفت عينة البحث من ٣٧ مريض، بلغت نسبة الذكور ٦٤,٩% ونسبة الإناث ٣٥,١%

	الذكور	الإناث
العدد	24	13
النسبة المئوية	64.9%	35.1%

جدول (١) توزع مرضى البحث حسب الجنس



مخطط بياني١: يبين توزع مرضى البحث حسب جنس المريض بشكل أعمدة



مخطط بياني٢: يبين توزع مرضى البحث حسب جنس المريض بشكل دائري

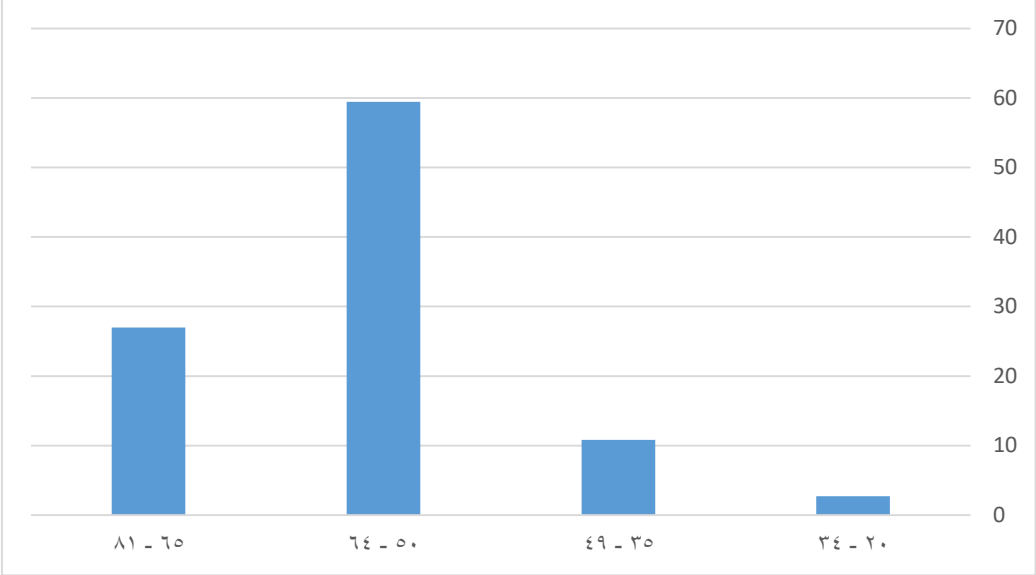
– الفئات العمرية للمرضى:

❖ تراوحت أعمار المرضى بين 20 سنة و81 سنة بمتوسط حسابي 58.86 سنة.

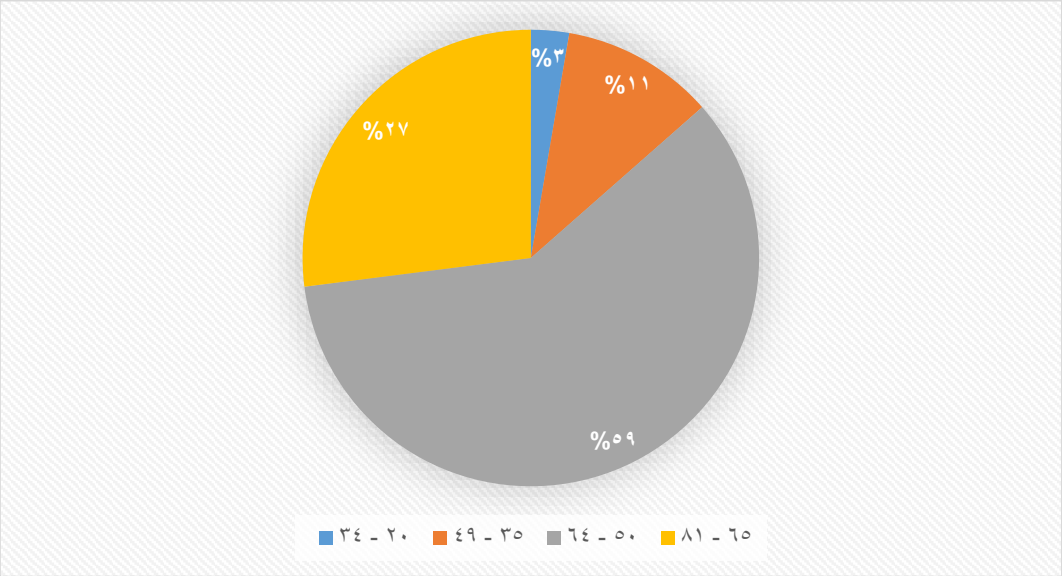
حيث بلغت نسبة المرضى الذين يبلغون من العمر ٢٠–٣٤ سنة (٢,٧%) والذين يبلغون من العمر ٣٥–٤٩ سنة (١٠,٨%) ، والذين يبلغون من العمر ٥٠–٦٤ سنة (٥٩,٥%)، والذين يبلغون من العمر ٦٥–٨١ سنة (٢٧%)

الفئات العمرية	20 – 34	35 – 49	50 – 64	65 – 81
التكرار	1	4	22	10
النسبة المئوية	2.7%	10.8%	59.5%	27%

جدول (٢) توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية



مخطط بياني٣: يبين توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية للمرضى بشكل أعمدة



مخطط بياني٤: يبين توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية للمرضى بشكل دائري

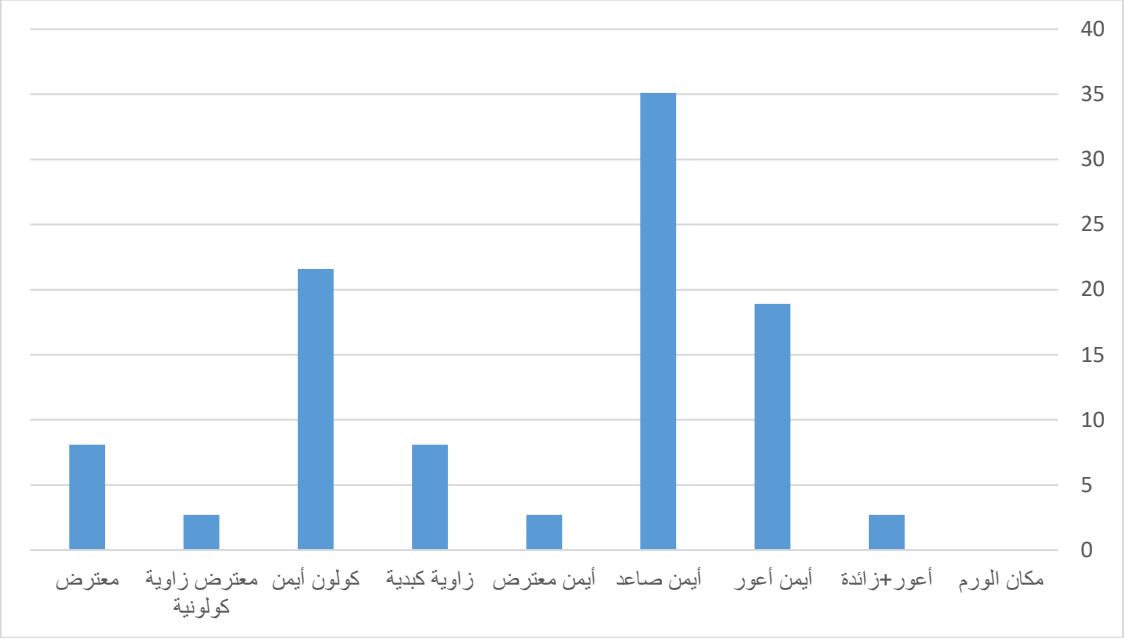
- **مكان الورم:**

❖ 2.7% من المرضى إصابتهم بمنطقة أعور وزائدة ، في حين كان 18.9% منهم إصابتهم أيمن أعور، 35.1% إصابتهم أيمن صاعد، 2.7% لديهم أيمن معترض، 8.1 % إصابتهم بمنطقة الزاوية الكبدية، و21.6% لديهم كولون أيمن، 2.7% يعاني معترض زاوية كولونية.

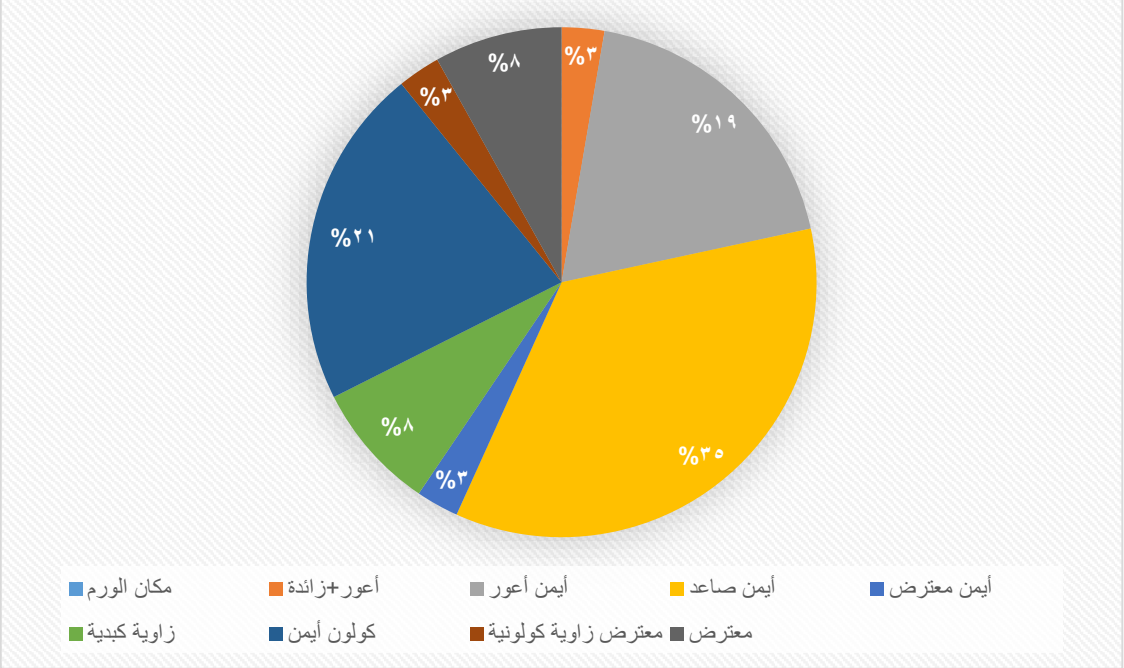
مكان الورم	عدد الحالات	النسبة المئوية
أعور+زائدة	1	2.7%
أيمن أعور	7	18.9%
أيمن صاعد	13	35.1%
أيمن معترض	1	2.7%
زاوية كبدية	3	8.1%

كولون أيمن	8	21.6%
معترض زاوية كولونية	1	2.7%
معترض	3	8.1%
المجموع	37	100%

جدول (٣) توزع مرضى البحث حسب مكان الورم



مخطط بياني٥: يبين توزع مرضى البحث حسب مكان الورم بشكل أعمدة



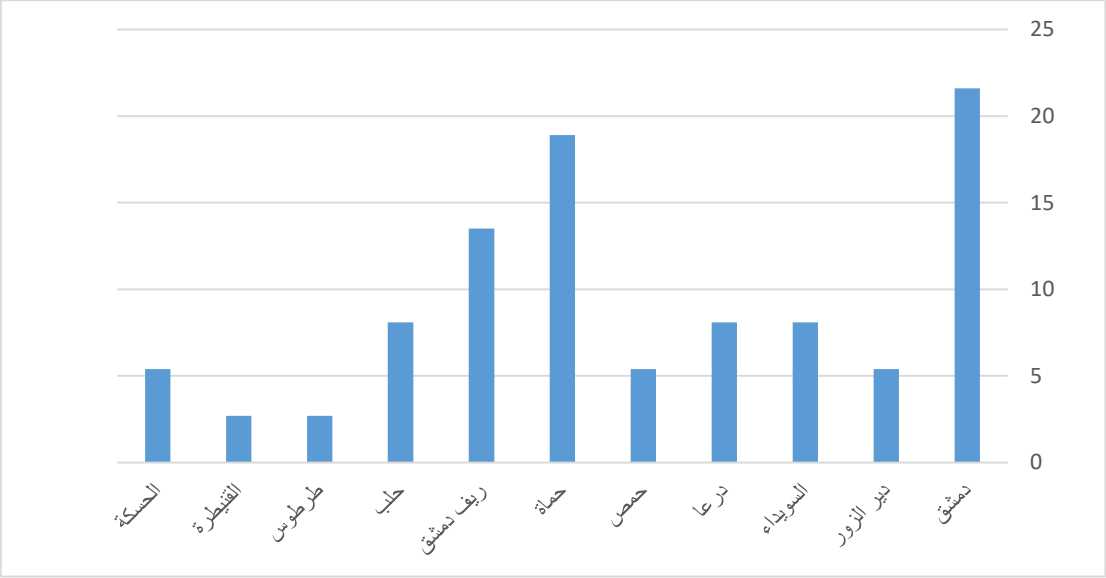
مخطط بياني٦: يبين توزع مرضى البحث حسب مكان الورم بشكل دائري

ـ مكان الولادة:

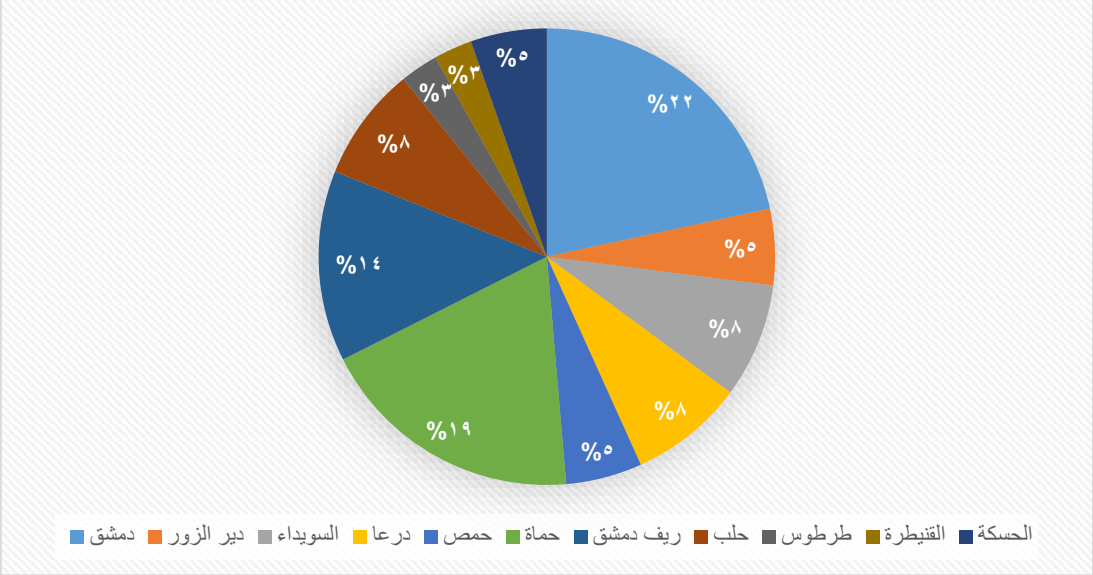
❖ 21.6% من المرضـــى من محافظة دمشـــق و5.4% من محافظة دير الزور و8.1% من محافظة الســـويداء، 8.1% من محافظة درعا، و5.4% من محافظة حمص ، 18.9% من محافظة حماة،13.5% من محافظة ريف دمشق،8.1% من محافظة حلب، 2.7%من محافظة طرطوس،2.7 % من محافظة القنيطرة ،5.4% من محافظة الحسكة.

المدينة	عدد الحالات	النسبة المئوية
دمشق	8	21.6%
دير الزور	2	5.4%
السويداء	3	8.1%
درعا	3	8.1%
حمص	2	5.4%
حماة	7	18.9%
ريف دمشق	5	13.5%
حلب	3	8.1%
طرطوس	1	2.7%
القنيطرة	1	2.7 %
الحسكة	2	5.4%
المجموع	37	100%

جدول (٤) توزع مرضى البحث حسب المدن



مخطط بياني٧: يبين توزع مرضى البحث حسب مكان الولادة بشكل أعمدة



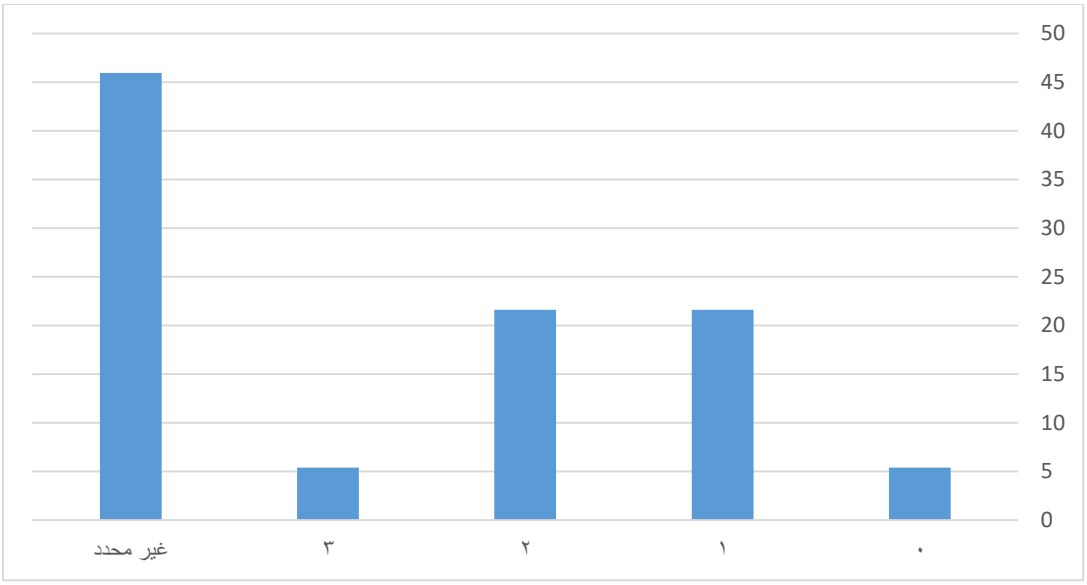
مخطط بياني٨: يبين توزع مرضى البحث حسب مكان الولادة بشكل دائري

- العقد الناحية:

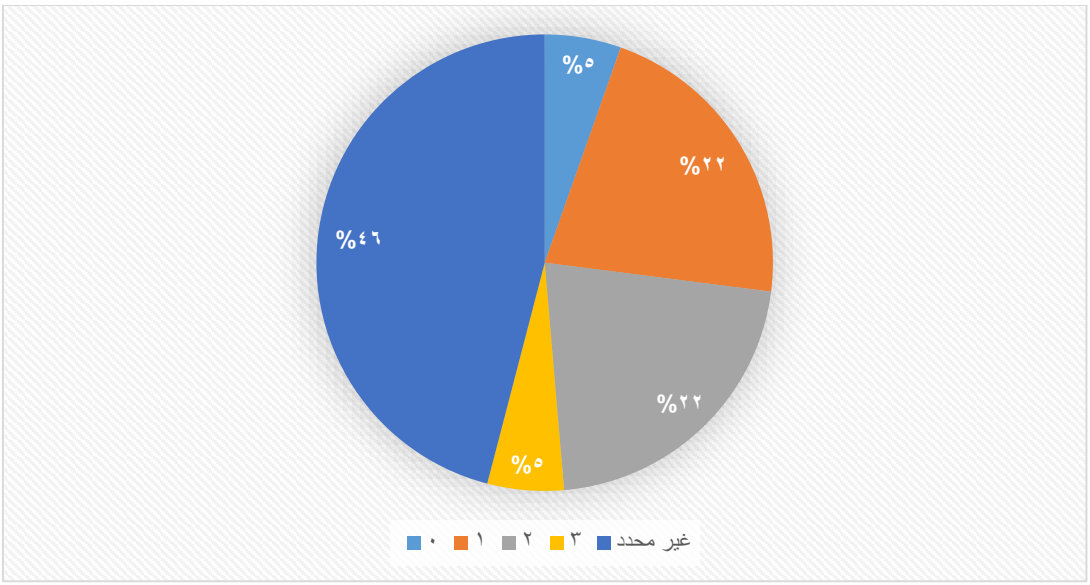
٥,٤% ليس لديهم إصـــابة عقد (النوع ٠) ، ٢١,٦% لديهم إصـــابة من النوع ١ ، ٢١,٦% لديهم إصـــابة من النوع ٢ ، ٥,٤% لديهم إصـــابة من النوع ٣ ، ٤٦% من الحالات غير محدد إصـــابة العقد.

العقد الناحية	عدد الحالات	النسبة المئوية
0	2	5.4%
1	8	21.6%
2	8	21.6%
3	2	5.4%
غير محدد	17	46.0%
المجموع	37	100%

جدول (٥) توزع مرضى البحث حسب العقد الناحية



مخطط بياني٩: يبين توزع مرضى البحث حسب العقد بشكل أعمدة



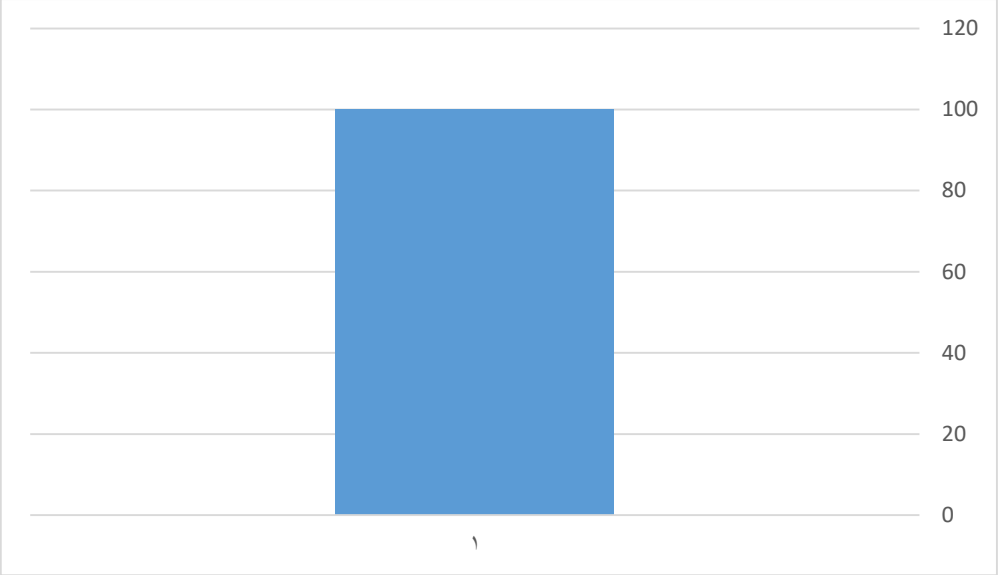
مخطط بياني١٠: يبين توزع مرضى البحث حسب العقد بشكل دائري

- النقائل البعيدة M:

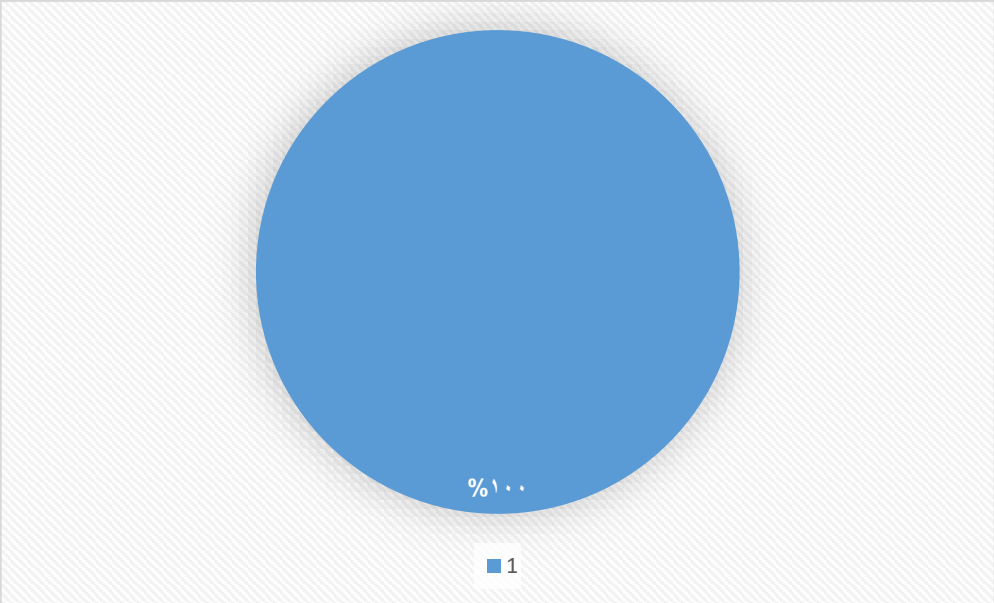
كل المرضى لديهم نقائل بعيدة

النقائل البعيدةM	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	37	100%

جدول (٦) توزع مرضى البحث حسب النقائل البعيدة



مخطط بياني١١: يبين توزع مرضى البحث حسب النقائل البعيدة بشكل أعمدة



بشكل دائريMمخطط بياني١٢: يبين توزع مرضى البحث حسب النقائل البعيدة

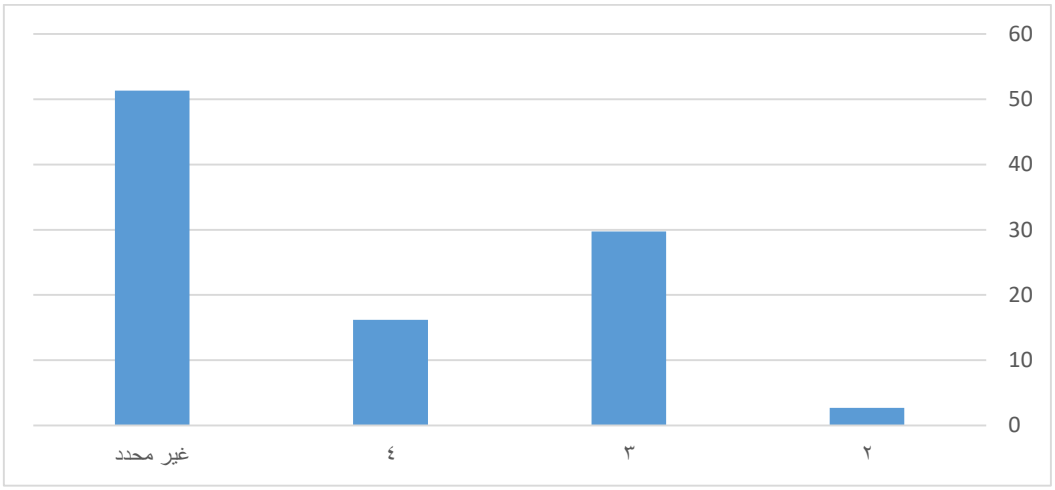
- حجم الورم:

٢,٧% من المرضى لديهم حجم الورم من النوع ٢ ، ٢٩,٧% من المرضى لديهم حجم الورم من النوع ٣ ، ١٦,٢% من المرضى لديهم حجم الورم من النوع ٤ ، في حين كانت نسبة المرضى غير محددي الحجم ٥١,٤%

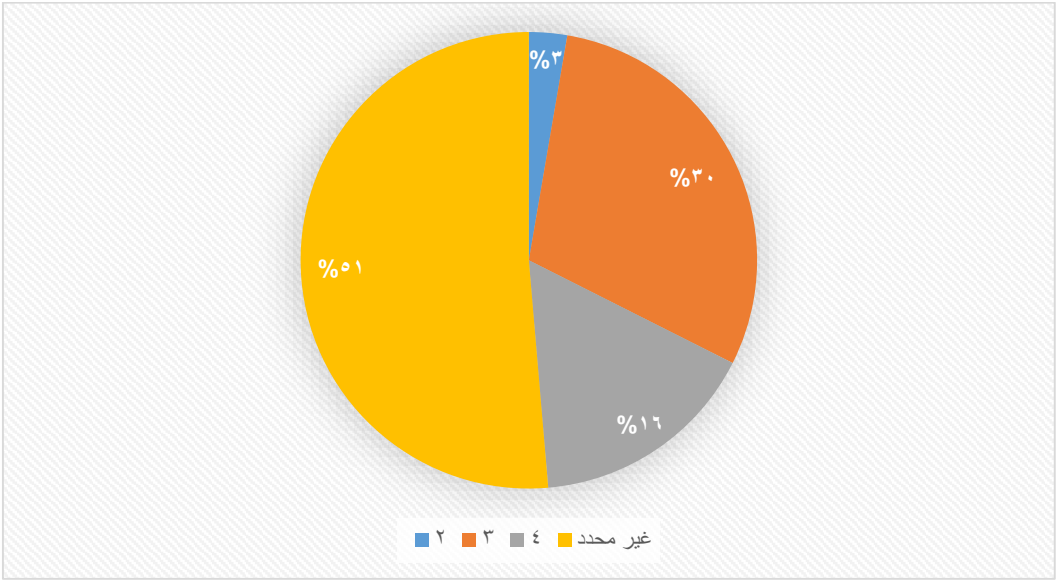
حجم الورم	عدد الحالات	النسبة المئوية
2	1	2.7%
3	11	29.7%

4	6	16.2%
غير محدد	19	51.4%
المجموع	36	100%

جدول (٧) توزع مرضى البحث حسب النقائل البعيدة



مخطط بياني١٣: يبين توزع مرضى البحث حسب حجم الورم بشكل أعمدة



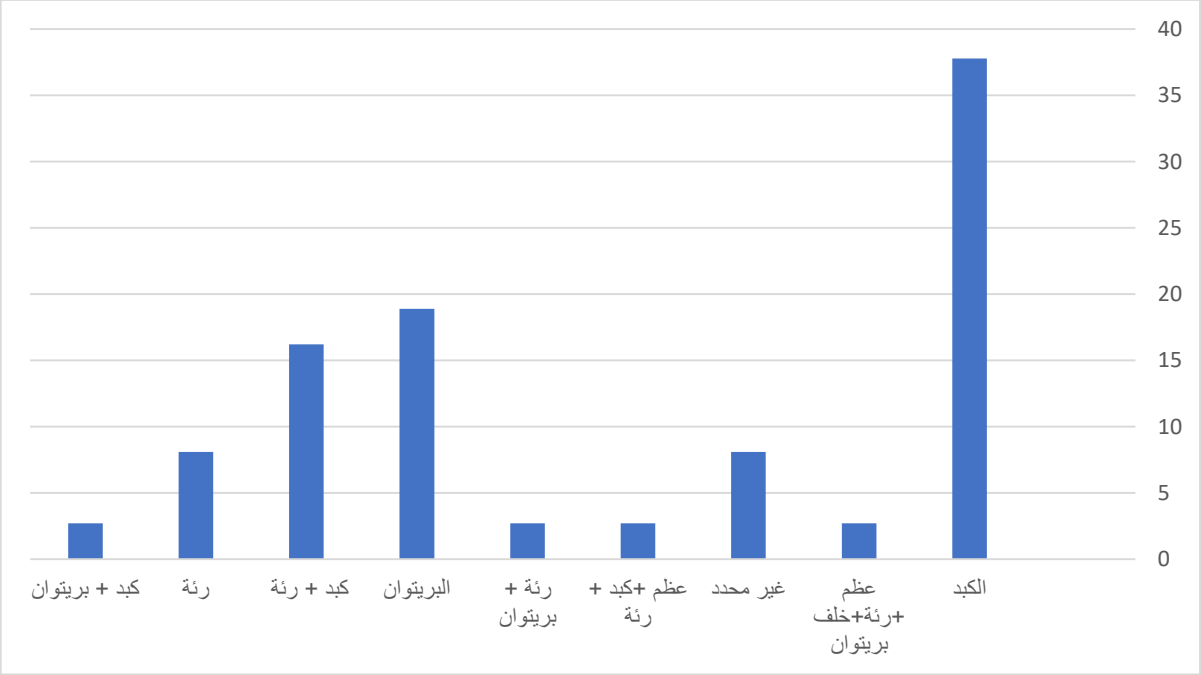
مخطط بياني١٤: يبين توزع مرضى البحث حسب حجم الورم بشكل دائري

- مكان الانتقالات:

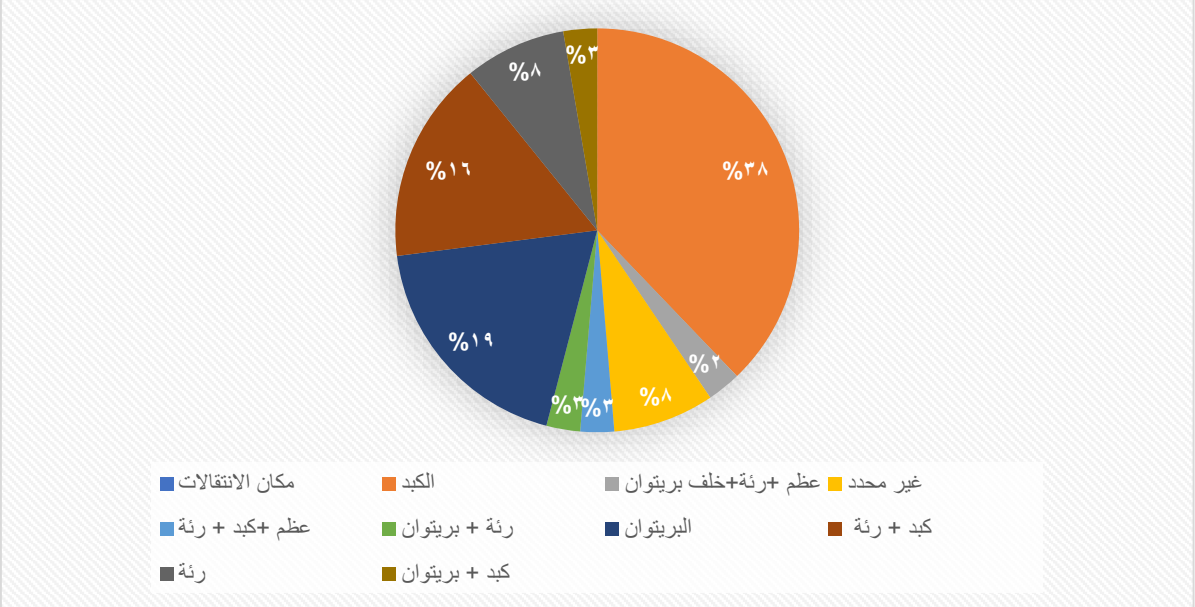
❖ 37.8% من المرضى مكان الانتقال لديهم في الكبد، في حين كان 2.7% منهم لديه انتقال في العظم والرئة وخلف البريتوان،و2.7% لديه انتقال إلى العظم و الكبد والرئة، و2.7% لديهم انتقال إلى الرئة والبريتوان، و18.9% لديه انتقال إلى البريتوان، و16.2% لديه انتقال إلى الكبد والرئة،8.1 %لديه انتقال إلى الرئة،2.7 % لديه انتقال إلى الكبد والبريتوان،8.1% غير محدد لديهم مكان الانتقال.

مكان الانتقالات	عدد الحالات	النسبة المئوية
الكبد	14	37.8%
العظم +رئة+ بريتوان	1	2.7%
غير محدد	3	8.1%
عظم +كبد + رئة	1	2.7%
رئة + بريتوان	1	2.7%
البريتوان	7	18.9%
كبد + رئة	6	16.2%
رئة	3	8.1%
كبد + بريتوان	1	2.7%
المجموع	37	100%

جدول (٨) توزع مرضى البحث حسب مكان الانتقالات



مخطط بياني ١٥: يبين توزع مرضى البحث حسب مكان الانتقالات بشكل أعمدة



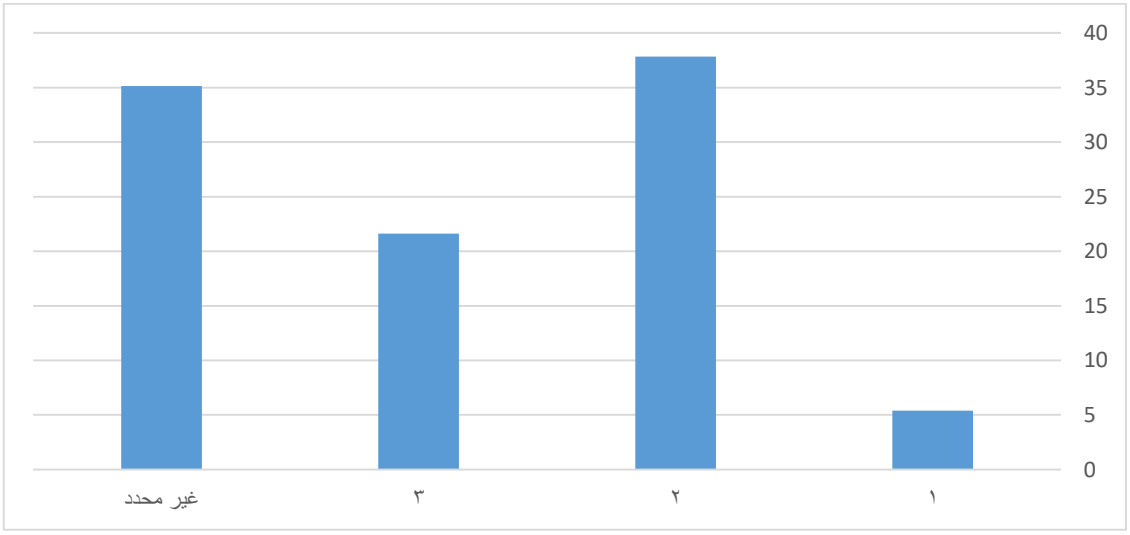
مخطط بياني١٦: يبين توزع مرضى البحث حسب مكان الانتقالات بشكل دائري

ـ درجة السرطان:

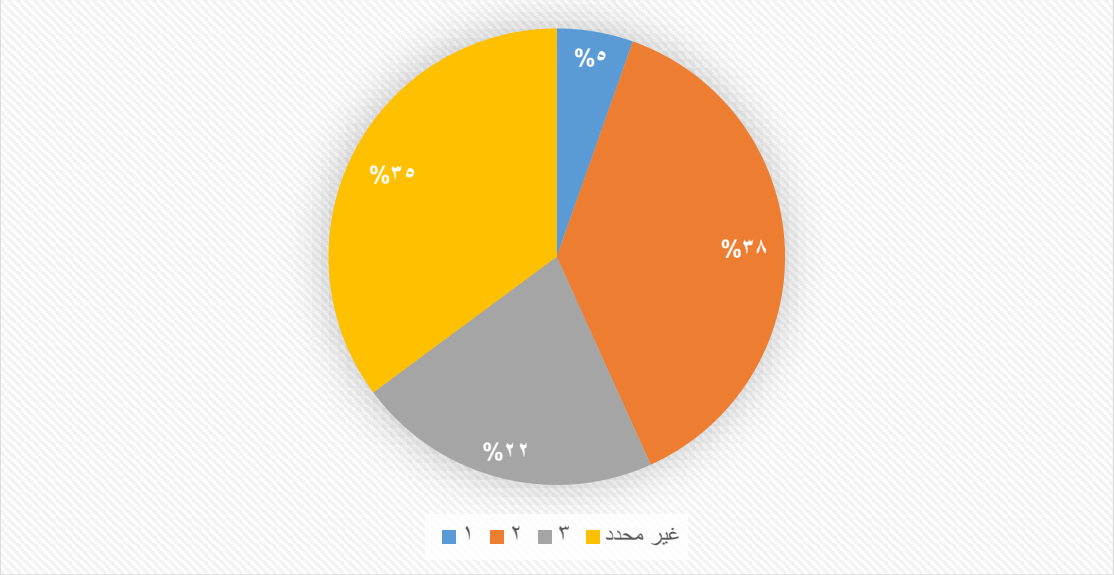
❖ 5.4% منهم لديه الدرجة الأولى،37.8% لديه الدرجة الثانية، 21.6% لديه الدرجة الثالثة،35.1% الدرجة غير محددة لديهم

درجة السرطان	عدد الحالات	النسبة المئوية
1	2	5.4%
2	14	37.9%
3	8	21.6%
غير محدد	13	35.1%
المجموع	37	100%

جدول (٩) توزع مرضى البحث حسب درجة السرطان



مخطط بياني١٧: يبين توزع مرضى البحث حسب درجة السرطان بشكل أعمدة



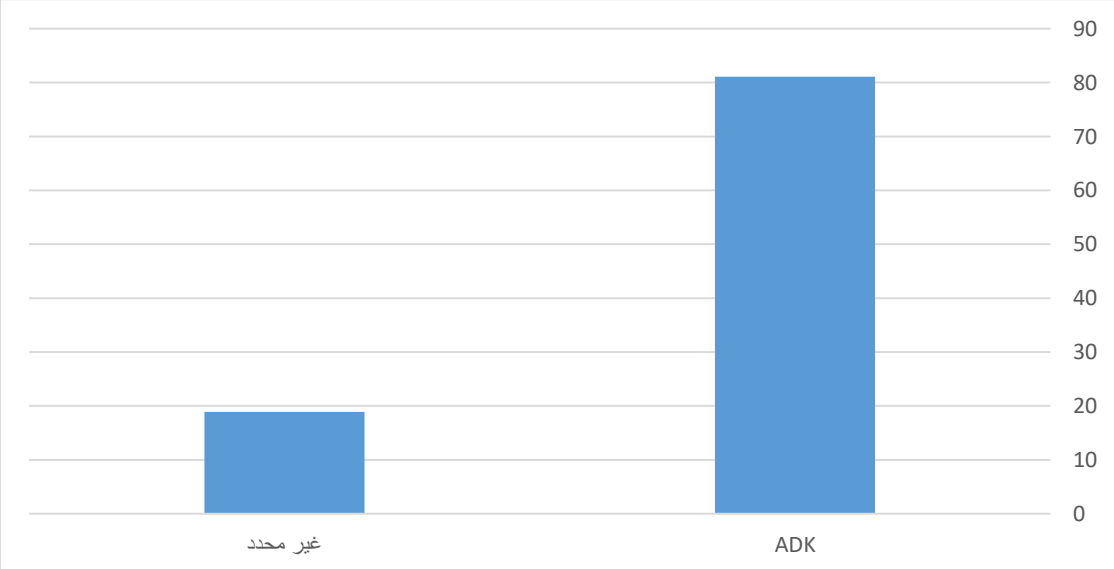
مخطط بياني١٨: يبين توزع مرضى البحث حسب درجة السرطان بشكل دائري

النمط النسيجي للسرطان:

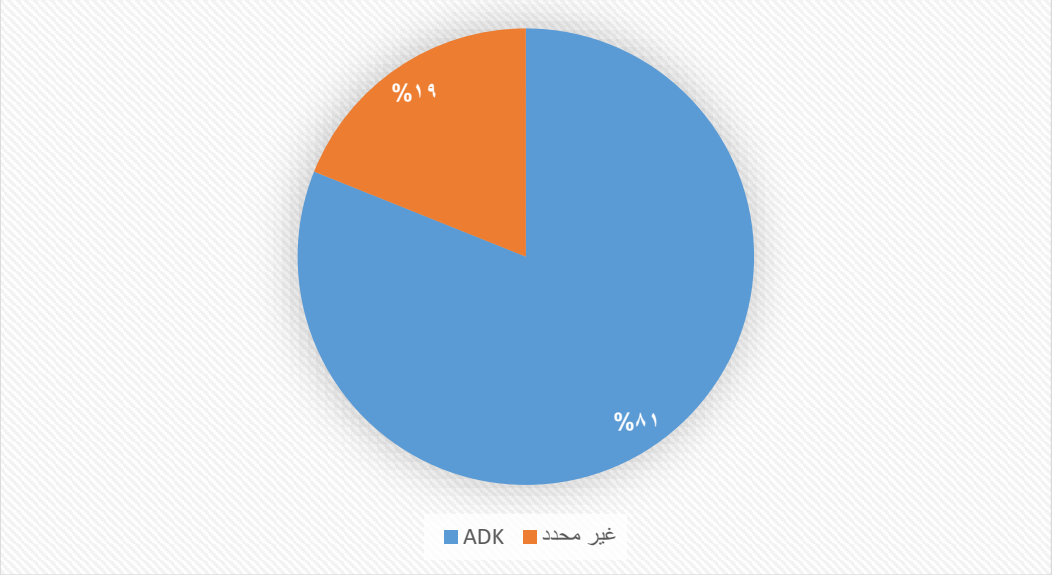
٨١,١% من المرضى النمط النسيجي للسرطان لديهم من النمط الغدي في حين أن نسبة ١٨,٩% كانوا غير محددي النمط

النمط النسيجي للسرطان	عدد الحالات	النسبة المئوية
ADK	30	81.1%
غير محدد	7	18.9%
المجموع	37	100%

جدول (١٠) توزع مرضى البحث حسب النمط النسيجي للسرطان



مخطط بياني١٩: يبين توزع مرضى البحث حسب النمط النسيجي للسرطان بشكل أعمدة



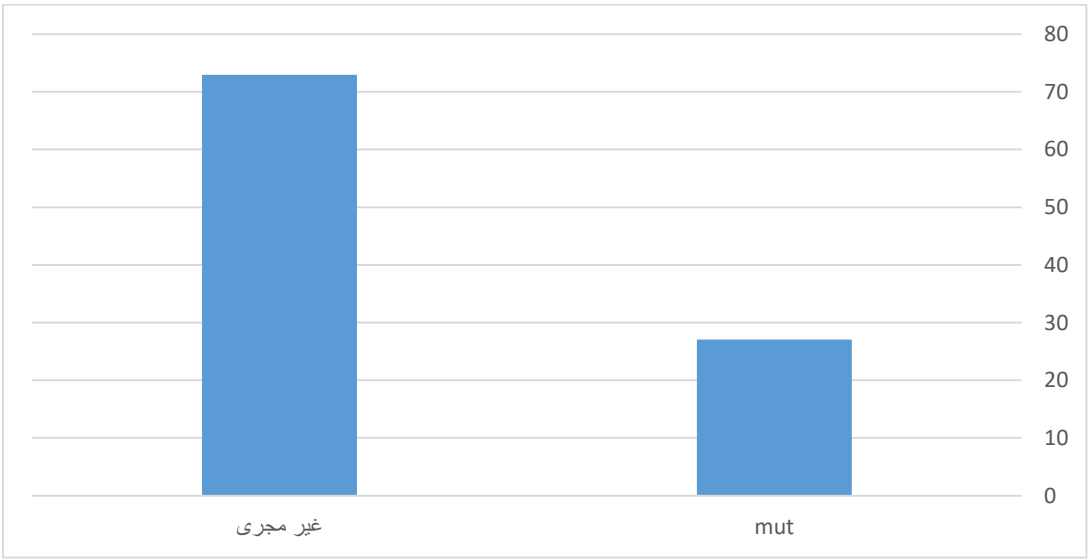
مخطط بياني٢٠: يبين توزع مرضى البحث حسب النمط النسيجي للسرطان بشكل دائري

- نوع الطفرة:

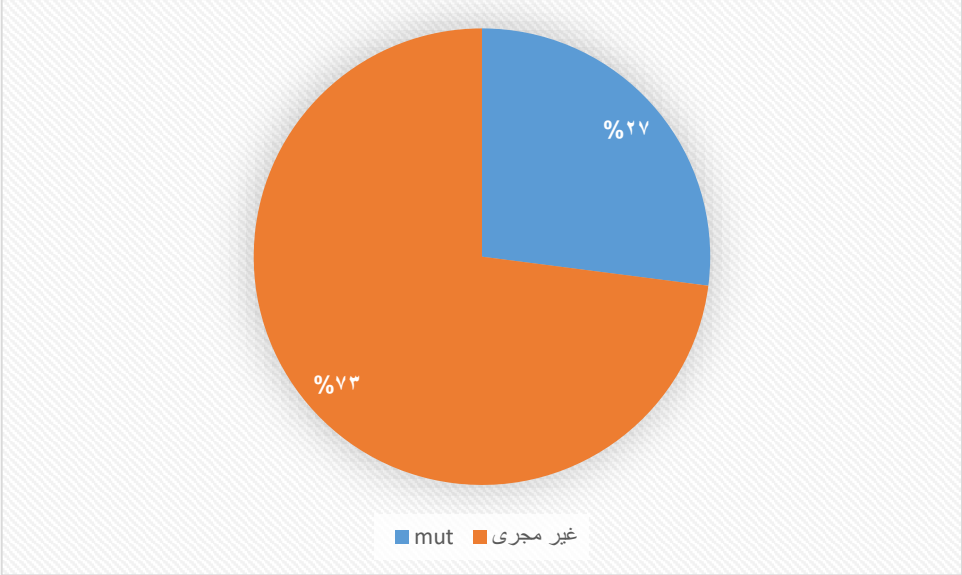
٧٣% من المرضى غير مجرى لهم الطفرة ، ٢٧% من المرضى كانت لديهم الطفرة طافرة

نوع الطفرة	عدد الحالات	النسبة المئوية
Mut	10	27.0%
غير مجرى	27	73.0%
المجموع	37	100%

جدول (١١) توزع مرضى البحث حسب نوع الطفرة



مخطط بياني٢١: يبين توزع مرضى البحث حسب نوع الطفرة بشكل أعمدة



مخطط بياني٢٢: يبين توزع مرضى البحث حسب نوع الطفرة بشكل دائري

- العلاج الجهازي:

٣٧,٨% تلقوا علاج (بيفاسيزوماب + كابسيتابين + أوكزالي بلاتين)

٥,٤% تلقوا علاج (بيفاسيزوماب + كابسيتابين)

١٨,٩% تلقوا علاج (بيفاسيزوماب + ايرينوتيكان +فلورويوراسيل)

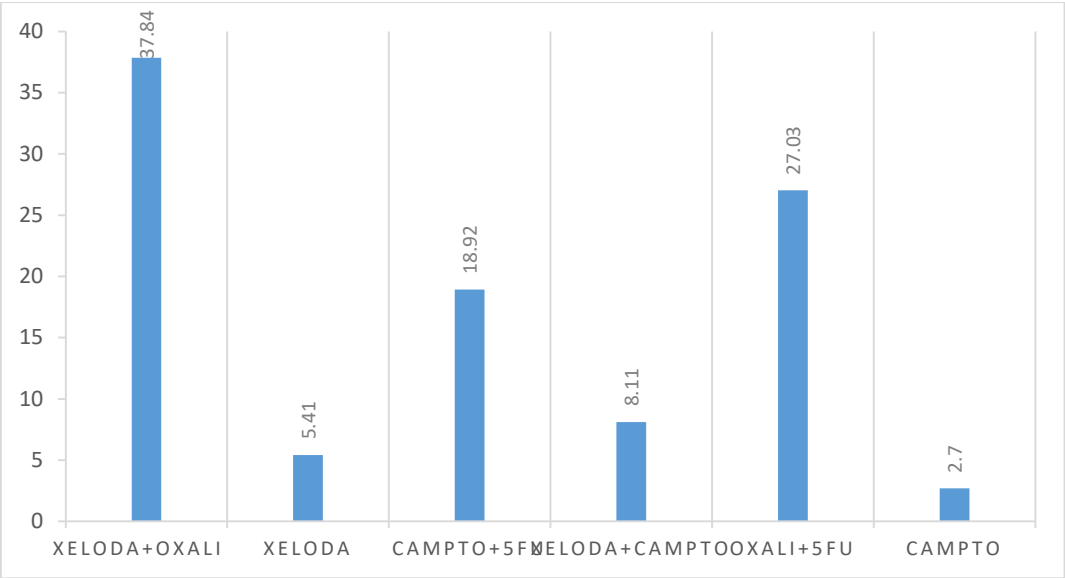
٨,١% تلقوا علاج (بيفاسيزوماب + كابسيتابين + ايرينوتيكان)

٢٧% تلقوا علاج (بيفاسيزوماب +أوكزالي بلاتين + فلورويوراسيل)

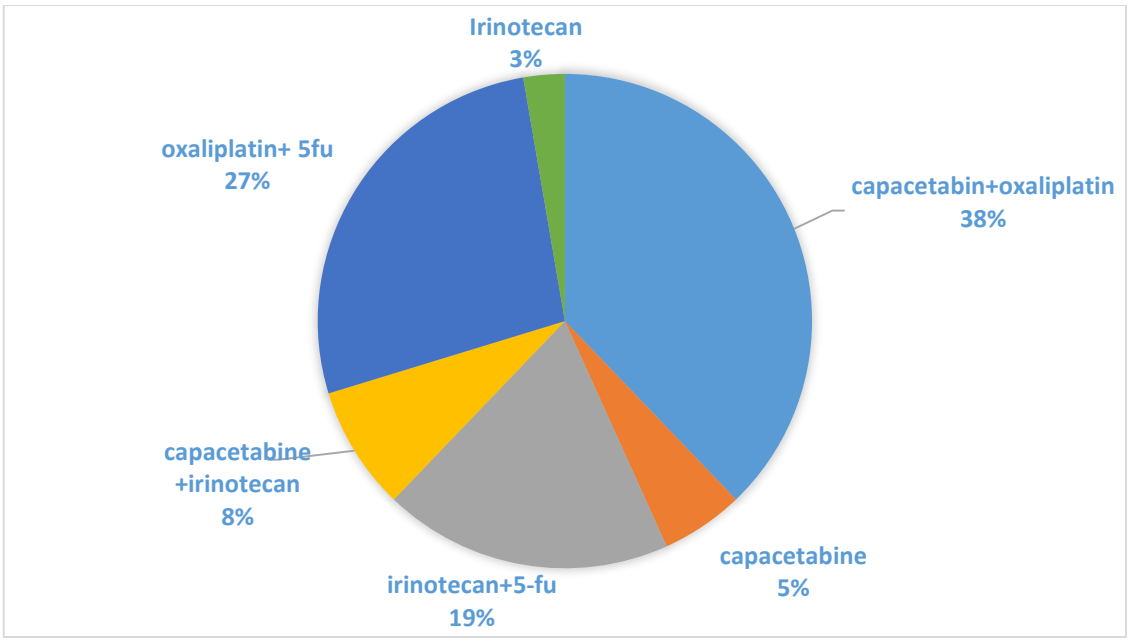
٢,٧% تلقوا علاج (بيفاسيزوماب + ايرينوتيكان)

العلاج الجهازي	عدد الحالات	النسبة المئوية
Bevacizumab+capacetabine +oxaliplatin **(CAPEOX)**	14	37.8%
Bevacizumab+capacetabine	2	5.4%
Bevacizumab+Irinotecan+ 5fu **(FOLFIRI)**	7	18.9%
Bevacizumab+capacetabine + Irinotecan	3	8.1%
Bevacizumab +oxali+5fu **(FOLFOX)**	10	27.0%
Bevacizumab + Irinotecan	1	2.7%
المجموع	37	100%

جدول (١٢) توزع مرضى البحث حسب نمط العلاج الكيماوي



مخطط بياني٢٣: يبين توزع مرضى البحث حسب نمط العلاج الجهازي بشكل أعمدة



مخطط بياني٢٤: يبين توزع مرضى البحث حسب نمط العلاج الجهازي بشكل دائري

- دراسة البقيا الخالية من التطور الورمي:

لدينا نسبة ٢,٧% مدة البقيا الخالية من التطور الورمي لديهم ٢-١٤-١٦-٢٠-٢٢-٢٧-٣٣ شهراً

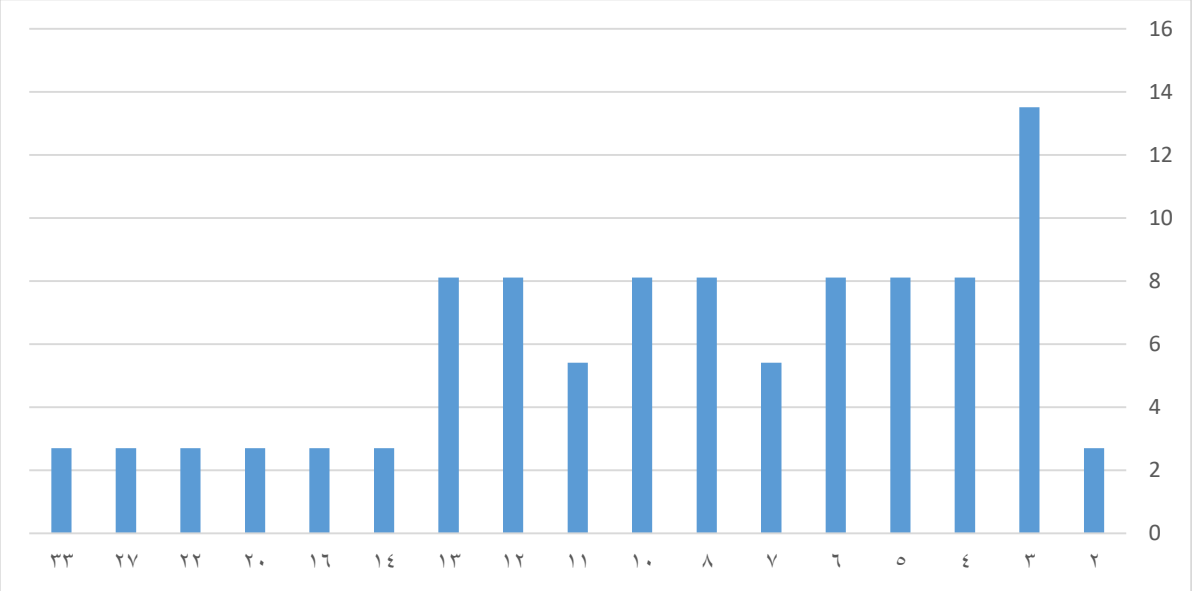
١٣,٥% مدة البقيا الخالية من التطور الورمي لديهم ١٣ شهراً

٨,١% مدة البقيا الخالية من التطورالورمي لديهم ٤-٥-٦-٨-١٠-١٢-١٣ شهراً

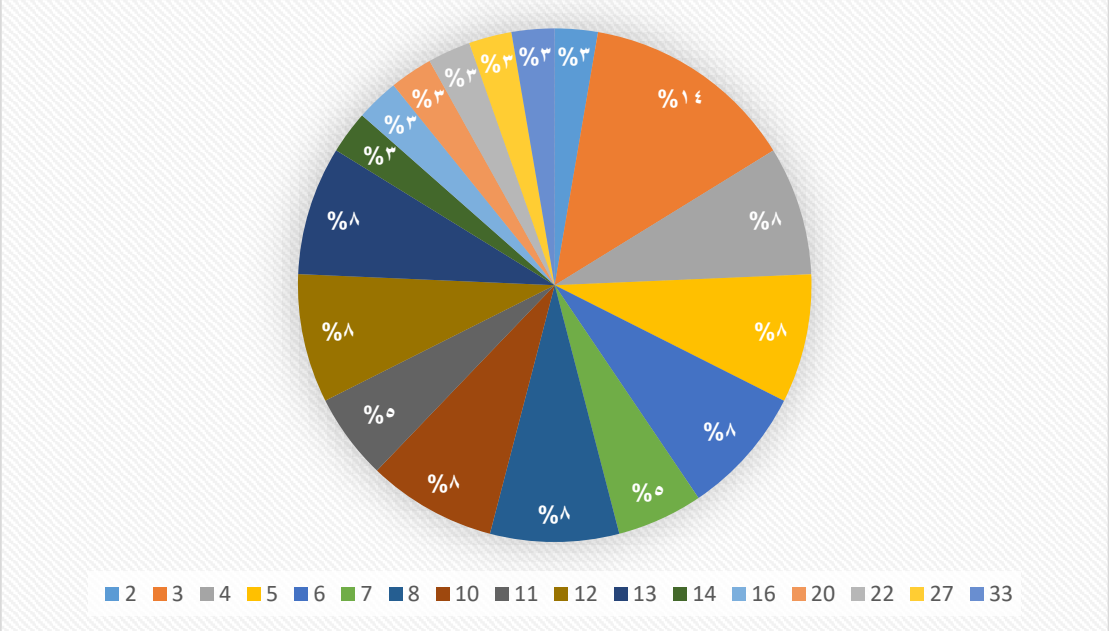
٥,٤% مدة البقيا الخالية من التطور الورمي لديهم ٧-١١ شهراً

البقيا الخالية من الورم	عدد الحالات	النسبة المئوية
2	1	2.7%
3	5	13.5%
4	3	8.1 %
5	3	8.1%
6	3	8.1%
7	2	5.4%
8	3	8.1%
10	3	8.1%
11	2	5.4%
12	3	8.1%
13	3	8.1 %
14	1	2.7%
16	1	2.7%
20	1	2.7 %
22	1	2.7%
27	1	2.7 %
33	1	2.7%

جدول (١٣) توزع مرضى البحث حسب البقيا الخالية من الورم



مخطط بياني٢٥: يبين توزع مرضى البحث حسب البقيا الخالية من الورم بشكل أعمدة



مخطط بياني ٢٦: يبين توزع مرضى البحث حسب البقيا الخالية من الورم بشكل دائري

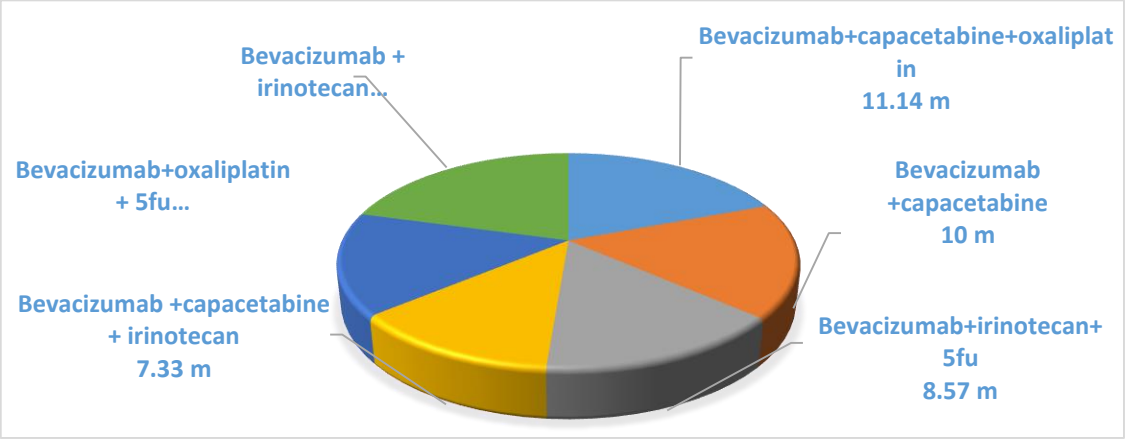
- دراسة العلاقة بين أنظمة العلاج والبقيا الخالية من التطور الورمي

بدراسة العينات تبين ما يلي :

- نظام بيفاسيزوماب + كابسيتابين +أوكزالي بلاتين : القيمة الوسطية للبقيا الخالية من التطور الورمي ١١,١٤ شهراً
- نظام بيفاسيزوماب + كابسيتابين: القيمة الوسطية للبقيا الخالية من التطور الورمي ١٠ شهراً
- نظام بيفاسيزوماب + ايرينوتيكان+ فلورويوراسيل: القيمة الوسطية للبقيا الخالية من التطور الورمي ٨,٥٧ شهراً-
- نظام بيفاسيزوماب + كابسيتابين + ايرينوتيكان: القيمة الوسطية للبقيا الخالية من التطور الورمي ٧,٣٣ شهراً-
- نظام بيفاسيزوماب + اوكزاليبلاتين+ فلورويوراسيل: القيمة الوسطية للبقيا الخالية من التطور الورمي ٨,٩ شهرا
- نظام بيفاسيزوماب + ايرينوتيكان: القيمة الوسطية للبقيا الخالية من التطور الورمي ١٢ شهراً

العلاج الجهازي	عدد الحالات	البقيا الخالية من التطور الورمي بالأشهر	القيمة الوسطية للبقيا الخالية من التطور الورمي
Bevacizumab+capacetabine+ oxaliplatin **(CAPEOX)**	14	7-11-12-16-3-33-4-8-22-13-3-12-7-5	11.14
Bevacizumab +capacetabine	2	10-10	10
Bevacizumab+irinotecan+ 5fu **(FOLFIRI)**	7	6-3-6-8-20-4-13	8.57
Bevacizumab +capacetabine + irinotecan	3	14-3-5	7.33
Bevacizumab+oxaliplatin+ 5fu **(FOLFOX)**	10	10-13-2-6-5-27-8-4-3-11	8.9
Bevacizumab + irinotecan	1	12	12
المجموع	37		9.65

جدول (١٤) دراسة العلاقة بين أنظمة العلاج والبقيا الخالية من التطور الورمي



مخطط بياني ٢٧ : دراسة العلاقة بين أنظمة العلاج والبقيا الخالية من التطور الورمي

الفصل الخامس

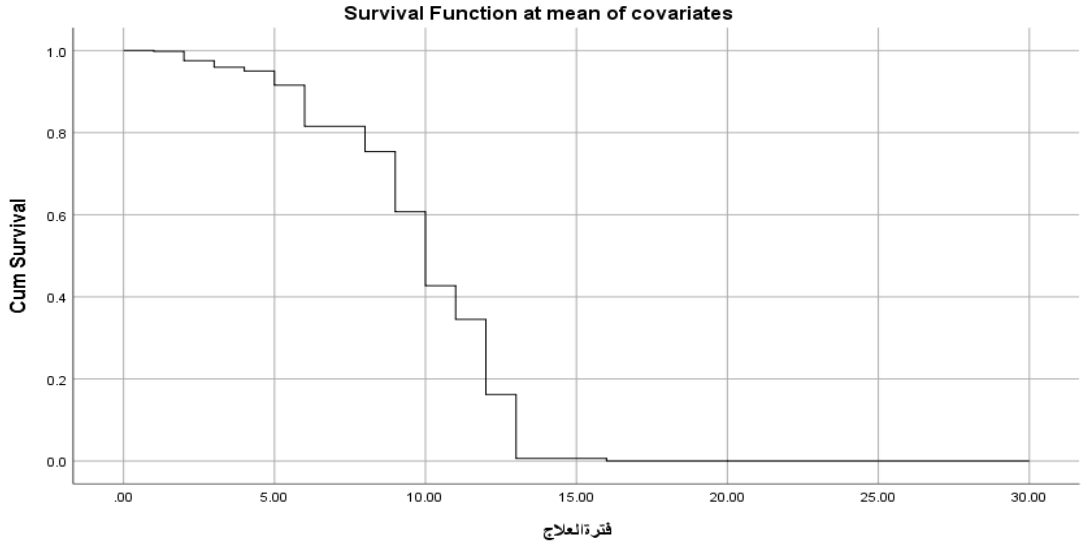
المناقشة وتحليل النتائج

تقييم البقيا الخالية من التطور الورمي عند مرضى سرطان الكولون الأيمن النقيلي مقارنة بمرضى سرطان الكولون الأيسر النقيلي:

لدينا في هذه الدراسة (٧٣) مريضاً تم علاجهم بالخط العلاجي الأول منهم (٣٦) كانوا مصابين بسرطان الكولون الأيسر و (٣٧) كانوا مصابين بسرطان الكولون الأيمن، كان متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي (٨،٣) شهراً لأورام الكولون الأيسر مقابل (٩،٧) شهراً لأورام الكولون الأيمن

(Hazard ratio (0.64), 95%confidence interval (0.56 – 0.74), P value < 0.001)

	P value	HAZARD RATIO (HR)	95.0% CI for Exp(B)		mean
			Lower	Upper	
البقيا الخالية من التطور الورمي	<0.001	0.64	0.56	0.74	9.79



الفصل السادس

المقارنة مع الدراسات العالمية

تمت مقارنة دراستنا مع ٣ نتائج دراسات عالمية :

الدراسة الأولى :

1) Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, et al(2016)Mortality by stage for right- versus left- sided colon cancer:analysis of surveillance, epidemiology, and end results – medicare data. J Clin Oncol 29(33): 4401–4409

خلاصة الدراسة

٦٧٪ من مجمل المرضى كانوا مصابين بسرطان الكولون في الجهة اليمنى، كان المرضى المصابون بسرطان الجانب الأيمن نساءً متقدماتٍ بالعمر، وشُخِّصَ السرطان لديهم بمرحلة أكثر تقدمًا، وكانت لديهم أورام سيئة التمايز

المقارنة حسب جهة الإصابة والجنس				
دراستنا		دراسة **Weiss**		
جهة الإصابة	**أيمن ٥٠,٦٨%**	**أيسر ٤٩,٣١%**	**أيمن ٦٧%**	**أيسر ٣٣%**
متوسط العمر	59.30	51.55	75.4	70.5
الجنس (رجال)	64.9%	52.78%	38.3%	47.8%
الجنس (نساء)	35.1%	47.22%	61.7%	52.2%

الدراسة ٢:

The Significance of Sidedness in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Treated with Triplet First-Line Chemotherapy

Shouki Bazarbashi*, Ayman T Omar, Leen Raddaoui, Ahmed Badran, Ahmed Alzahrani, Ali Aljubran, Tusneem Elhassan

من بين ٥٣ مريضًـا تم علاجهم بالعلاج الثلاثي، ١١ منهم كانوا مصـابين بسـرطان الكولون الأيمن و ٤٢ كان لديهم سرطان كولون أيسر ، كان متوسط العمر في سرطان الجانب الأيمن سنة٤٦ مقارنة في الجانب الأيسر ٥٣ سنة، كان متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي ١٤ شـهراً لأورام الكولون الأيمن مقابل ١٨ شـهرًا لأورام الكولون الأيسـر وكان متوسـط البقاء على قيد الحياة الكلي٢١ شـهرًا لأورام الكولون الأيمن مقابل ٢٩ شهرًا لأورام الكولون الأيسر

المقارنة حسب عدد المرضى و جهة الإصابة والجنس و PFS				
دراسة **Shouki**		دراستنا		
ايسر 42	**ايمن 11**	**ايسر 36**	**ايمن 37**	عدد المرضى
أيسر ٧٩,٢٤%	**أيمن ٢٠,٧٦%**	**أيسر ٤٩,٣١%**	**أيمن ٥٠,٦٨%**	جهة الإصابة
53	46	51.55	59.30	متوسط العمر
54.8%	45.5%	52.78%	64.9%	الجنس (رجال)
45.2 %	54.5%	47.22%	35.1%	الجنس (نساء)
18	14	8.3	9.7	progression-free survival

الدراسة ٣ :

5)Kim et al. BMC Gastroenterology (2017) 17:121 10.1186/s12876-017-0694-6

أُدخِلَ في هذه الدراسة ١٧٠ مريضاً (٢٣ مريض سرطان كولون أيمن مقابل ١٤٧ مريض سرطان كولون أيسر) ، كان لدى مرضى سرطان الكولون الأيمن نسبة أعلى مقارنة بمرضى سرطان الكولون الأيسر ، أورام سيئة التمايز (١٧,٤% مقابل ٣,٤%) ، إصابة البريتوان (٢٦,١% مقابل ٨,٨%) .كان لدى مرضى سرطان الكولون الأيمن بقيا خالية من التطور الورمي أقل مقارنة بمرضى سرطان الكولون الأيسر (٢ شهرا مقابل ٥ شهرا، وبقيا إجمالية أقل ٤,١ شهراً مقابل ١٣ شهرا

المقارنة حسب عدد المرضى و جهة الإصابة والجنس و PFS و التمايز وإصابة االبريتوان				
دراسة **Kim**		دراستنا		
ايسر 147	**ايمن 23**	**ايسر 36**	**ايمن 37**	عدد المرضى
أيسر ٨٦,٤٨%	**أيمن ١٣,٥٢%**	**أيسر ٤٩,٣١%**	**أيمن ٥٠,٦٨%**	جهة الإصابة
55	57	51.55	59.30	متوسط العمر
71.4%	56.5%	52.78%	64.9%	الجنس (رجال)
28.6%	43.5%	47.22%	35.1%	الجنس (نساء)
5	2	8.3	9.7	progression-free survival
٣,٤%	١٧,٤%	11.1%	21.6%	أورام سيئة التمايز **G3**
٨,٨%	٢٦,١%	19.5%	24.3%	إصابة البريتوان

الاستنتاجات والتوصيات:

أظهرت هذه الدراسة التي أجريت على مرضى سرطان الكولون النقيليين في الجهتين عدة نقاط:

١. شيوع الإصابة عند الأعمار المتقدمة نسبياً عند مرضى الكولون الأيمن النقيليين (58.86) **سنة** بالمقارنة مع مرضى الكولون الأيسر النقيليين (50.03) سنة

٢. أغلب حالات الإصابة في الكولون الأيسر كانت في الكولون السيني ، في حين كانت أغلب حالات الإصابة في الكولون الأيمن ضمن الكولون الصاعد .

٣. 50% من مرضى الكولون الأيسر النقيليين مكان الانتقال لديهم في الكبد وبالمرتبة الثانية كانت النقائل إلى البريتوان بنسبة 11.1% ، وكذلك الأمر بالنسبة لمرضى الكولون الأيمن النقيليين ولكن بنسبة 37.8% من الحالات إلى الكبد كموقع اول للنقائل والبريتوان كموقع ثاني بنسبة 18.9% .

٤. تم إعطاء Bevacizumab +FOLFOX(١١ مريض) بالمرتبة الأولى كخط أول في علاج مرضى الكولون الأيسر النقيليين ، وبالدرجة الثانية Bevacizumab +CAPEOX**(٩ مريض)**

٥. تم إعطاء Bevacizumab +CAPEOX (١٤ مريض) بالمرتبة الأولى كخط أول في علاج مرضى الكولون الأيمن النقيليين ، وبالدرجة الثانية Bevacizumab +FOLFOX **(١٠ مريض)**

٦. كانت البقيا الخالية من التطور الورمي بالنسبة لمرضى الكولون الأيسر النقيليين متقاربة تقريبا بالنسبة للنظامين العلاجين Bevacizumab +CAPEOX/ Bevacizumab +FOLFOX (11.36 / 11.1 شهراً) على التوالي.

٧. كانت البقيا الخالية من التطور الورمي بالنسبة لمرضى الكولون الأيمن النقيليين أعلى مع استخدام بروتوكول Bevacizumab +CAPEOX (11.14 **شهراً) بينما كانت (**8.9 شهراً) **لبروتوكول** Bevacizumab +FOLFOX**.**

٨. بالمجمل كان متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي (٨,٣) شهراً لأورام الكولون الأيسر مقابل (٩,٧) شهراً لأورام الكولون الأيمن، وكانت الدراسة ذات دلالة إحصائية

(Hazard ratio (0.64), 95%confidence interval (0.56 – 0.74), P value < 0.001)

٩. بالنسبة للتأثيرات الجانبية فكانت كالتالي:

مرضى الكولون الأيسر النقيليين:

- مريض واحد طور **ارتفاع BP** كان لديه ورم في الكولون السيني ونقائل بريتوانية ويتلقى **Bevacizumab+FOLFIRI**
- مريض طور **رجفان أذيني AF** كان لديه ورم في الكولون النازل ونقائل كبدية ويتلقى **capacetabine+ irinotecan+ Bevacizumab**
- مريض واحد طور **تثبيط نقوي** كان لديه ورم وصل سيني مستقيمي ونقائل كبدية ويتلقى **Bevacizumab +FOLFOX**
- مريض واحد طور **تثبيط نقوي** كان لديه ورم كولون سيني ونقائل كبدية وثربية ويتلقى **Bevacizumab +FOLFOX**
- مريض واحد طور **إسهالات شديدة** كان لديه ورم كولون سيني ونقائل كبدية ويتلقى **5fu+ irinotecan + Bevacizumab**

مرضى الكولون الأيمن النقيليين:

- مريض واحد طور **انسداد أمعاء** كان لديه ورم كولون صاعد ونقائل بريتوانية ويتلقى **Bevacizumab +CAPEOX**
- مريض واحد **طور لون يرقاني** كان لديه ورم كولون معترض ونقائل كبدية ويتلقى **Bevacizumab +FOLFOX**

صعوبات البحث:

١. صعوبة اجراء الاختبارات الجزئية (HER-2 \ BRAF \ PD-L1) و عدم توفرها في مشفى البيروني خلال فترة الدراسة .
٢. انقطاع أحد الأدوية المطبقة عند المرضى وعدم توفرها في مراكز العلاج الأخرى .
٣. عدم قدرة المرضى على تأمين الدواء بعد انقطاعه من المشفى بسبب ارتفاع التكاليف .
٤. عدم وجود معلومات كافية حول التأثيرات الجانبية للأدوية .
٥. تم إجراء الدراسة في مركز وحيد و نأمل أن تكون الدراسات اللاحقة متعددة المراكز .

التوصيات:

١. تقييم المرضى البدئي الجيد (حالة عامة-نقص وزن) لاختيار البوتوكول العلاجي المناسب بناءً على السميات الدوائية المتوقعة.
٢. استخدام البروتوكول Bevacizumab +CAPEOX في علاج مرضى الكولون الأيمن النقيليين كخط أول عند جميع المرضى المراجعين لمشفى البيروني.
٣. أهمية استخدام البروتوكولين Bevacizumab +CAPEOX / Bevacizumab +FOLFOX في علاج مرضى الكولون الأيسر النقيليين **مع فرق بسيط جداً بالبقيا الخالية من المرض بينهما (11.36 / 11.1 شهراً)**
٤. التقييم الجيد للتأثيرات الجانبية للأدوية لإمكانية إدخالها في دراسات لاحقة
٥. التقييم القلبي الجيد لجميع المرضى
٦. العمل على متابعة إجراء الدراسة لادخال عدد أكبر من المرضى للوصول إلى نتائج هامة إحصائياً واعتمادها كدليل هام في تدبير مرضانا المراجعين

Abstract

Aim:

Determining the progression-free survival of patients with metastatic colon cancer by comparing the right and left sides treated with first-line treatment, and determining the presence and proportion of the most important prognostic factors

Importance:

There are increasing rates of colon cancer worldwide. Understanding the relationship between the location of the tumor in the right colon or in the left colon with the patients' response to treatment will help in the management and treatment of these patients. The results of this research will also have an important impact for further research into the basic mechanisms of cancer

Patients and methods:

The patients' data, histopathology, disease stage, number and location of metastases were recorded, and the response to the treatment protocol applied in the first line was recorded, with a clinical and laboratory evaluation at every visit to the hospital to detect the presence of drug toxicity related to the treatment applied, and a radiological evaluation using a body scan every three times

Results:

- the prevalence of tumor injury at advanced ages is relative in patients with metastatic right colon (58.86 years) compared to patients with metastatic left colon (50.03 years).

- Most cases of injury to the left colon were in the sigmoid colon, while most cases of injury to the right colon were within the ascending colon.

-of metastatic left colon patients had a place of metastasis in the liver, and in 50% second place were metastases to the peritoneum at a rate of 11.1%. The same was true for metastatic right colon patients, but in 37.8% of cases the liver was the first site of metastasis and the peritoneum was the second site at a rate of 18.9%.

-The progression free survival of tumor for patients with metastatic left colon is almost similar for the two treatment regimens, Avastin+oxaliplatin +5FU /Avastin +oxaliplatin +Xeloda by 11.36 months and 11.1 months, respectively.

-The progression-free survival rate for metastatic right colon patients was higher with the Avastin + Oxaliplatin + Xeloda protocol, at 11.14 months, while it was 8.9 months for the Avastin + Oxaliplatin + 5-FU protocol.

-Overall, the average progression-free survival was 8.3 months for metastatic left colon tumors compared to 9.7 months for metastatic right colon tumors, and the study was statistically significant.

Conclusion:

the average progression-free survival was 8.3 months for metastatic left colon tumors compared to 9.7 months for metastatic right colon tumors, and the study was statistically significant.

Key words:

Adenocarcinoma, metastatic colon cancer, chemotherapy, bevacizumab, first line

المراجع (References)

1) Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin 2024;74:12-49

2) Cheng L, Eng C, Nieman LZ, et al. Trends in colorectal cancer incidence by and disease stage in the United States from to 2005. Am J Clin) anatomic site Oncol 2011;34:573-5801976

3) Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, CA Cancer J Clin 2020;70:145-164.2020

4) Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2023;73:17-48

5) Weinberg BA, Marshall JL, Salem ME. The Growing Challenge of Young Adults With Colorectal Cancer. Oncology (Williston Park) 389-31:381;2017

6) Meng L, Thapa R, Delgado MG, et al. Association of Age With Treatment-Related Adverse Events and Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. JAMA Netw Open 2023;6:e2320035

7) Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. Ann Intern Med 1998;128:900-905

8) Bonelli L, Martines H, Conio M, et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. Int J Cancer 1988;41:513-517

9) Hemminki K, Eng C. Clinical genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. J Med Genet 2004;41:801-807

10) Hemminki K, Chen B. Familial risk for colorectal cancers are mainly due to heritable causes. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev1256-13:1253;2004

11) Quintero E, Carrillo M, Leoz ML, et al. Risk of advanced neoplasia in first-degree relatives with colorectal cancer: a large multicenter crosssectional study. PLoS Med 2016;13:e1002008

12) Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 5788-26:5783;2008

13) Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348:919-932.

14) Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol 2006;101:385-398

15) Hennink SD, van der Meulen-de Jong AE, Wolterbeek R, et al. Randomized comparison of surveillance intervals in familial colorectal cancer. J Clin Oncol 2015;33:4188-4193

16) Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nat Med 2015;21:1350-1356

17) Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. N Engl J Med 1998;338:1481-1487

18) Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med1860-352:1851;2005

19) Hendriks YM, de Jong AE, Morreau H, et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. CA Cancer J Clin 2006;56:213-225.

20) Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:76-89.

21) McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 2019;111:158-169

22) Fedirko V, Riboli E, Tjonneland A, et al. Prediagnostic 25-hydroxyvitamin D, VDR and CASR polymorphisms, and survival in patients with colorectal cancer in western European populations. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012;21:582-593

23) Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;2991-26:2984

24) Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, et al. Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer. J Clin Oncol 2014;32:2430-2439

25) Yuan C, Sato K, Hollis BW, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: Findings from CALGB/SWOG 80405 (Alliance). Clin Cancer Res 2019;7505-25:7497

26) Maalmi H, Ordonez-Mena JM, Schottker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Eur J Cancer 2014;50:1510-1521

27) Barry EL, Peacock JL, Rees JR, et al. Vitamin D Receptor Genotype, Vitamin D3 Supplementation, and Risk of Colorectal Adenomas: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2017;3:628-635.

28) Lewis C, Xun P, He K. Vitamin D supplementation and quality of life following diagnosis in stage II colorectal cancer patients: a 24-month prospective study. Support Care Cancer 2016;24:1655-1661

29) Jeffreys M, Redaniel MT, Martin RM. The effect of pre-diagnostic vitamin D supplementation on cancer survival in women: a cohort study within the UK Clinical Practice Research Datalink. BMC Cancer 2015;15:670

30) Urashima M, Ohdaira H, Akutsu T, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Relapse-Free Survival Among Patients With Digestive Tract Cancers: The AMATERASU Randomized Clinical Trial. Jama 2019;321:1361-1369.

31) Ng K, Nimeiri HS, McCleary NJ, et al. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation on Progression-Free Survival Among Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: The SUNSHINE Randomized Clinical Trial. Jama 2019;321:1370-1379.

32) Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2013;145:166-175 e168.

33) Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. Cancer Causes Control 2013;24:1207-1222.

34) Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated metaanalysis of population-based cohort studies. Inflamm Bowel Dis 2013;799-19:789

35) Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. Cancer Causes Control 2013;24:1207-1222.

36) Cheng J, Chen Y, Wang X, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. Eur J Cancer Prev 2014;24:6-15

37) De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, et al. Systematic review and met analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. Br J Surg 2013;100:1421-1429

38) Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. Endocrine 2013;44:634-647

39) Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. BMC Med2014;12:168.

40) Song M, Giovannucci E. Preventable incidence and mortality of carcinoma associated with lifestyle factors among white adults in the United States. JAMA Oncol 2016;2:1154-1161.

41) Kohler LN, Garcia DO, Harris RB, et al. Adherence to diet and physical activity cancer prevention guidelines and cancer outcomes: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2016;25:1018-1028.

42) Cao Y, Nishihara R, Wu K, et al. Population-wide impact of long-term use of aspirin and the risk for cancer. JAMA Oncol 2016;2:762-769.

43) Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. JAMA 2005;294:914-923.

44) Flossmann E, Rothwell PM, British Doctors Aspirin T, the UKTIAAT. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. Lancet 2007;369:1603-1613.

45) Friis S, Poulsen AH, Sorensen HT, et al. Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer: a Danish cohort study. Cancer Causes Control 2009;20:731-740

46) Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al.Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. Lancet 2010;376:1741-1750.

47) Guirguis-Blake JM, Evans CV, Perdue LA, et al. Aspirin use to prevent cardiovascular disease and colorectal cancer: Updated evidence report and systematic review for the us preventive services task force. JAMA .1597- 327:1518؛2022

48) Bu WJ, Song L, Zhao DY, et al. Insulin therapy and the risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. Br J Clin Pharmacol 2014;78:301-309.

49) Cardel M, Jensen SM, Pottegard A, et al. Long-term use of metformin and colorectal cancer risk in type II diabetics: a population-based casecontrol study. Cancer Med 2014;3:1458-1466.

50) Guraya SY. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. World J Gastroenterol 2015;21:6026-6031.

51) Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, et al. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer - systematic review and meta-analysis of observational studies. Curr Drug Saf 2013;8:333-348.

52) Rokkas T, Portincasa P. Colon neoplasia in patients with type 2 diabetes on metformin: A meta-analysis. Eur J Intern Med 2016;33:60-66.

53) Sehdev A, Shih YC, Vekhter B, et al. Metformin for primary colorectal cancer prevention in patients with diabetes: a case-control study in a US population. Cancer 2015;121:1071-1078.

54) Singh S, Singh H, Singh PP, et al. Antidiabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2268-22:2258;2013

55) Zhang ZJ, Li S. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014;16:707-710.

56) He XK, Su TT, Si JM, Sun LM. Metformin is associated with slightly reduced risk of colorectal cancer and moderate survival benefits in diabetes mellitus: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2016;95:e2749.

57) Nie Z, Zhu H, Gu M. Reduced colorectal cancer incidence in type 2 diabetic patients treated with metformin: a meta-analysis. Pharm Biol2642-54:2636;2016

58) Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in postpolypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:475-483

59) Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, et al. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. Dis Colon Rectum1319-56:1304;2013

60) Zhu B, Wu X, Wu B, et al. The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: A meta-analysis based on the cohort studies. PLoS One 2017;12:e0176068.

61) Mei ZB, Zhang ZJ, Liu CY, et al. Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes: a systematic review and metaanalysis. PLoS One 2014;9:e91818.

62) Meng F, Song L, Wang W. Metformin improves overall survival of colorectal cancer patients with diabetes: A meta-analysis.J Diabetes Res2017:5063239;2017

63) Kowall B, Stang A, Rathmann W, Kostev K. No reduced risk of overall, colorectal, lung, breast, and prostate cancer with metformin therapy in diabetic patients: database analyses from Germany and the UK. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2015;24:865-874.

64) Zanders MM, van Herk-Sukel MP, Vissers PA, et al. Are metformin, statin and aspirin use still associated with overall mortality among colorectal cancer patients with diabetes if adjusted for one another? Br J Cancer 2015;113:403-410.

65) Amin MB, Edge SB, Greene F, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017

66) Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. Ann Surg 2002;235:449-457.

67) Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. J Clin Oncol 2003;21:2912-2919

68) Gonen M, Schrag D, Weiser MR. Nodal staging score: a tool to assess adequate staging of node-negative colon cancer. J Clin Oncol 6171-27:6166;2009

69) Gill S, Haince JF, Shi Q, et al. Prognostic value of molecular detection of lymph node metastases after curative resection of stage II colon cancer: a systematic pooled data analysis. Clin Colorectal Cancer 105-14:99;2015

70) Ramos-Esquivel A, Juarez M, Gonzalez I, et al. Prognosis impact of the lymph node ratio in patients with colon adenocarcinoma: a singlecentre experience. J Gastrointest Cancer 2014;45:133-136.

71) Sabbagh C,Mauvais F,Cosse C, et al. A lymph node ratio of 10% is predictive of survival in stage III colon cancer: a French regional study.Int Surg 2014;99:344-353.

72) Sugimoto K, Sakamoto K, Tomiki Y, et al. Proposal of new classification for stage III colon cancer based on the lymph node ratio: analysis of 4,172 patients from multi-institutional database in Japan. Ann Surg Oncol 2015;22:528-534.

73) Zhang MR, Xie TH, Chi JL, et al. Prognostic role of the lymph node ratio in node positive colorectal cancer: a meta-analysis. Oncotarget 72907-7:72898;2016

74) Redston M, Compton CC, Miedema BW, et al. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: results of Cancer and Leukemia Group B Trial 80001. J Clin Oncol 883-24:878;2006

75) Mescoli C, Albertoni L, Pucciarelli S, et al. Isolated tumor cells in regional lymph nodes as relapse predictors in stage I and II colorectal cancer. J Clin Oncol 2012;30:965-971.

76) Sloothaak DA, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, et al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2014;40:263-269.

77) Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. Cancer 2000;88:2228-2238.

78) Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. Mod Pathol 2007;20:843-855.

79) Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. Cancer 54-112:50;2008

80) Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. Am J Clin Pathol 2007;127:287-294.

81) Al-Sukhni E, Attwood K, Gabriel EM, et al. Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: A retrospective cohort study. Int J Surg 49-37:42;2016

82) Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. J Clin Oncol 5137-27:5131;2009

83) Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. Mod Pathol 1311-30:1299;2017

84) Pai RK, Cheng YW, Jakubowski MA, et al. Colorectal carcinomas with submucosal invasion (pT1): analysis of histopathological and molecular factors predicting lymph node metastasis. Mod Pathol 122-30:133;2017

85) Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in colorectal cancer-ready for diagnostic practice? Hum Pathol 2016;47:4-19.

86) Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, et al. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. Endoscopy 2013;45:827-834.

87) Backes Y, Elias SG, Groen JN, et al. Histologic Factors Associated With Need for Surgery in Patients With Pedunculated T1 Colorectal Carcinomas. Gastroenterology 2018;154:1647-1659.

89) Brown IS, Bettington ML, Bettington A, et al. Adverse histological features in malignant colorectal polyps: a contemporary series of 239 cases. J Clin Pathol 2016;69:292-299.

90) Lee VWK, Chan KF. Tumor budding and poorly-differentiated cluster in prognostication in Stage II colon cancer. Pathol Res Pract 0407-214:402;2018

91) Romiti A, Roberto M, Marchetti P, et al. Study of histopathologic parameters to define the prognosis of stage II colon cancer. Int J Colorectal Dis 2019;34:905-913.
92) Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT.AJR Am J Roentgenol306-150:301;1988
93) Choi DJ, Kwak JM, Kim J, et al. Preoperative chest computerized tomography in patients with locally advanced mid or lower rectal cancer: its role in staging and impact on treatment strategy. J Surg Oncol 592-102:588;2010
94) Grossmann I, Avenarius JK, Mastboom WJ, Klaase JM. Preoperative staging with chest CT in patients with colorectal carcinoma: not as a routine procedure. Ann Surg Oncol 2010;17:2045-2050
95) Qiu M, Hu J, Yang D, et al. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. Oncotarget 2015;6:38658-38666
96) Huang X, Lv B, Zhang S, Meng L. Preoperative colonic stents versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis. J Gastrointest Surg 2014;18:584-591
97) Amelung FJ, Mulder CL, Verheijen PM, et al. Acute resection versus bridge to surgery with diverting colostomy for patients with acute malignant left sided colonic obstruction: Systematic review and meta-analysis. Surg Oncol 2015;24:313-321.
98) Chaudhri S, Brown L, Hassan I, Horgan AF. Preoperative intensive,community-based vs. traditional stoma education: a randomized, controlled trial. Dis Colon Rectum 2005;48:504-509.
99) Baykara ZG, Demir SG, Karadag A, et al. A multicenter, retrospective study to evaluate the effect of preoperative stoma site marking on stomal and peristomal complications. Ostomy Wound Manage 2014;60:16-26.
100) Bass EM, Del Pino A, Tan A, et al. Does preoperative stoma marking and education by the enterostomal therapist affect outcome? Dis Colon Rectum 1997;40:440-442.
101) Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012;13:1152-1160

102) Morton D, Seymour M, Magill L, et al. Preoperative Chemotherapy for Operable Colon Cancer: Mature Results of an International Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2023;41:1541-1552

103) Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. Nat Med 2020;26:566-576.

104) Chalabi M, Verschoor YL, van den Berg J, et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: The NICHE-2 study [abstract]. Annals of Oncology S1389.:33: 2022

105) Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer. N Engl J Med 2009;361:2449-2460.

106) Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. J Clin Oncol 2007;25:767-772.

107) Halvarsson B, Anderson H, Domanska K, et al. Clinicopathologic factors identify sporadic mismatch repair-defective colon cancers. Am J Clin Pathol 2008;129:238-244.

108) Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. Cancer Res 1998;58:3455-3460.

109) Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2009;100:266-273.

110) Klingbiel D, Saridaki Z, Roth AD, et al. Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial. Ann Oncol 132-26:126;2015

111) Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatelliteinstability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003;349:247-257.

112) Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010;28:3219-3226.

113) Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a panEuropean consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. Eur J Cancer 2006;42:2212-2221.

114) Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha CH. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. Clin Colorectal Cancer 2006;6:202-207.

115) Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. J Clin Oncol 2005;23:9243-9249.

116) Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 1997;15:938-946

117) Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or upfront systemic chemotherapy? Ann Surg Oncol 2007;14:766-770.

118) Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 1997;15:938-946

119) Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, et al.Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. BMC Surg 2010;10:27.

120) Tsai M-S, Su Y-H, Ho M-C, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. Ann Surg Oncol 2007;14:786-794

121) Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. Semin Liver Dis 1984;4:170-179

122) Venook AP. The Kemeny article reviewed management of liver metastases from colorectal cancer: review 2. Oncology 2006;20.

123) Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. Arch Surg 2006;141:460-466;discussion 466-467.

124) Hur H, Ko YT, Min BS, et al.Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. Am J Surg 2009;197:728-736.

125) Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. J Clin Gastroenterol 2008;42:945-949

126) Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2006;13:1261-1268.

127) Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer:prognostic factors and survival.Int J Colorectal Dis 2007;22:699 704

128) Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. Ann Thorac Surg 2009;87:1684-1688

129) Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. Ann Surg Oncol 2009;16:2138-2146

130) Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. Ann Surg Oncol 2421-16:2411;2009

131) Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. HPB (Oxford) 2011;13:774-782.

132) de Jong MC, Mayo SC, Pulitano C, et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. J Gastrointest Surg 2009;13:2141-2151.

133) Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. J Clin Oncol 2009;27:3379-3384.

134) Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases:a position paper by an international panel of ablation experts, the interventional oncology sans frontieres meeting2013.Eur Radiol 2015;25:3438-3454.

135) Solbiati L, Ahmed M, Cova L, et al. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up. Radiology 968-265:958;2012

136) Shady W, Petre EN, Gonen M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases: factors affecting outcomesa 10-year experience at a single center. Radiology 2015:142489

137) Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. J Natl Cancer Inst 2017;109.

138) Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. J Clin Oncol 1591-27:1585;2009

139) Alsina J, Choti MA. Liver-directed therapies in colorectal cancer. Semin Oncol 2011;38:561-567.

140) Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. N Engl J Med 1999;341:2039-2048.

141) Kemeny NE, Gonen M. Hepatic arterial infusion after liver resection. N Engl J Med 2005;352:734-735.

142) Chan DL, Alzahrani NA, Morris DL, Chua TC. Systematic review and meta-analysis of hepatic arterial infusion chemotherapy as bridging therapy for colorectal liver metastases. Surg Oncol 2015;24:162-171

143) Levi FA, Boige V, Hebbar M, et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. Ann Oncol 2016;27:267-274.

144) Johnston FM, Mavros MN, Herman JM, Pawlik TM. Local therapies for hepatic metastases. J Natl Compr Canc Netw 2013;11:153-160.

145) Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. Anticancer Res 2012;32:1387-1395

146) Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Intervent Radiol 2010;33:41-52

147) Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. J Clin Oncol 3694-28:3687;2010

148) Benson AB, 3rd, Geschwind JF, Mulcahy MF, et al. Radioembolisation for liver metastases: results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. Eur J Cancer 2013;49:3122-3130.

149) Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg 2004;239:818-825.

150) Correa-Gallego C, Gonen M, Fischer M, et al. Perioperative complications influence recurrence and survival after resection of hepatic colorectal metastases. Ann Surg Oncol 2013;20:2477-2484.

151) Agolli L, Bracci S, Nicosia L, et al. Lung metastases treated with stereotactic ablative radiation therapy in oligometastatic colorectal cancer patients: outcomes and prognostic factors after long-term follow-up. Clin Colorectal Cancer 2016;16:58-64.

152) Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: A pooled analysis. Cancer 2011;117:4060-4069.

153) Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. J Clin Oncol 2020;38:2830-2838

154) Franko J, Shi Q, Meyers JP, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. Lancet Oncol 2016;17:1709-1719.

155) Klaver YL, Leenders BJ, Creemers GJ, et al. Addition of biological therapies to palliative chemotherapy prolongs survival in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Am J Clin Oncol 2013;36:157-161.

156) Takahashi H, Okabayashi K, Tsuruta M, et al. Self-expanding metallic stents versus surgical intervention as palliative therapy for obstructive colorectal cancer: a meta-analysis. World J Surg 2015;39:2037-2044.

157) Cennamo V, Fuccio L, Mutri V, et al. Does stent placement for advanced colon cancer increase the risk of perforation during bevacizumab-based therapy? Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1174-1176

158) Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors. Gastrointest Endosc 2010;71:560-572.

159) Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. Oncologist 2008;13:51-64.

160) Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. Ann Oncol 2004;15:933-939

161) Vauthey J-N, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work? Semin Oncol 2005;32:118-122.

162) Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. Ann Surg 2008;247:451-455.

163) Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. Ann Oncol 2005;16:1311-1319.

164) Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. Surg Oncol Clin N Am 2003;12:165-192.

165) Abdalla EK. Commentary: Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: do not blame the biology when it is the technology. Am J Surg 2009;197:737-739.

166) Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. J Clin Oncol 2005;23:9073-9078.

167) Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned-Ann Surg Oncol 2009;16:2391-2394.

168) Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol2010;17:2870-2876.

169) Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2004;15:460-466.

170) Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol 2006;24:2065-2072.

171) Zhao J, van Mierlo KMC, Gomez-Ramirez J, et al. Systematic review of the influence of chemotherapy-associated liver injury on outcome after partial hepatectomy for colorectal liver metastases. Br J Surg 2017;104:990-1002.

172) Adam R, Avisar E, Ariche A, et al.Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. Ann Surg Oncol 2001;8:347-353.

173) Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. J Gastrointest Surg 2007;11:860-868.

174) Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. J Surg Oncol 2005;91:173-180.

175) Snoeren N, van Hillegersberg R, Schouten SB, et al. Randomized phase III study to assess efficacy and safety of adjuvant CAPOX with or without bevacizumab in patients after resection of colorectal liver metastases: HEPATICA study. Neoplasia 2017;19:93-99.

176) Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. J Clin Oncol 2007;25:4779-4786.

177) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-2342.

178) Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008;26:2013-2019.

179) Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase trial. Lancet Oncol 2010;11:38-47.

180) Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept. Ann Oncol 2014;25:1018-1025.

181) Zhang J, Cai J, Deng Y, Wang H. Complete response in patients with locally advanced rectal cancer after neoadjuvant treatment with nivolumab. Oncoimmunology 2019;8:e1663108.

182) Demisse R, Damle N, Kim E, et al. Neoadjuvant ImmunotherapyBased Systemic Treatment in MMR-Deficient or MSI-High Rectal Cancer: Case Series. J Natl Compr Canc Netw 2020;18:798-804.

183) Baimas-George M, Baker E, Kamionek M, et al. A Complete Pathological Response to Pembrolizumab following ex vivo Liver Resection in a Patient with Colorectal Liver Metastases. Chemotherapy 2018;63:90-94.

184) Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer.Oncologist 2007;12:38-50.

185) Nielsen DL, Palshof JA, Larsen FO, et al. A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan +/- targeted therapy. Cancer Treat Rev 2014;40:701-715.

186) Costa T, Nunez J, Felismino T, et al. REOX: Evaluation of the Efficacy of Retreatment With an Oxaliplatin-containing Regimen in Metastatic Colorectal

Cancer: A Retrospective Single-center Study. Clin Colorectal Cancer 2017;16:316-323.

187) Besora S, Santos C, Izquierdo C, et al. Rechallenge with oxaliplatin and peripheral neuropathy in colorectal cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol 2018;144:1793-1801.

188) Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. Lancet 2015;385:1843-1852.

189) Parikh AR, Leshchiner I, Elagina L, et al. Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers. Nat Med 2019;25:1415-1421.

190) Parseghian CM, Sun R, Woods M, et al. Resistance Mechanisms to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Therapy in RAS/RAF Wild-Type Colorectal Cancer Vary by Regimen and Line of Therapy. J Clin Oncol 2023;41:460-471.

191) Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:1626-1634.

192) Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. J Clin Oncol 2008;26:1582-1584.

193) Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:663-671.

194) Allegra CJ, Rumble RB, Hamilton SR, et al. Extended RAS gene mutation testing in metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion update J Clin Oncol 2016;34:179-185.2015

195) Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:4217-4219.

196) Etienne-Grimaldi M-C, Formento J-L, Francoual M, et al. K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy. Clin Cancer Res 2008;14:4830-4835.

197) Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJA. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;361:98-99.

198) Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol 2011;29:2011-2019.

199) Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002;417:949-954.

200) Ikenoue T, Hikiba Y, Kanai F, et al. Functional analysis of mutations within the kinase activation segment of B-Raf in human colorectal tumors. Cancer Res 2003;63:8132-8137.

201) Santini D, Spoto C, Loupakis F, et al. High concordance of BRAF status between primary colorectal tumours and related metastatic sites: implications for clinical practice. Ann Oncol 2010;21:1565

202) Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:738-746.

203) Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, et al. HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. Oncologist 2019;24:1395-1402.

204) Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. Mod Pathol 2015;28:1481-1491.

205) Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, et al. Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study. J Clin Oncol 2018;36:536-542.

206) Wu SW, Ma CC, Li WH. Does overexpression of HER-2 correlate with clinicopathological characteristics and prognosis in colorectal cancer Evidence from a meta-analysis. Diagn Pathol 2015;10:144.

207) Martin V, Landi L, Molinari F, et al. HER2 gene copy number status may influence clinical efficacy to anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer patients. Br J Cancer 2013;108:668-675.

208) Raghav K, Loree JM, Morris JS, et al. Validation of HER2 Amplification as a Predictive Biomarker for Anti–Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. JCO Precision Oncology 2019:1-13.

209) Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012;366:2443-2454.

210) Mur P, Garcia-Mulero S, Del Valle J, et al. Role of POLE and POLD1 in familial cancer. Genet Med 2020;22:2089-2100.

211) Mur P, Viana-Errasti J, Garcia-Mulero S, et al. Recommendations for the classification of germline variants in the exonuclease domain of POLE and POLD1. Genome Med 2023;15:85.

212) Bourdais R, Rousseau B, Pujals A, et al. Polymerase proofreading domain mutations: New opportunities for immunotherapy in hypermutated colorectal cancer beyond MMR deficiency. Crit Rev Oncol Hematol 2017;113:242-248

213) Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. Mod Pathol 2019;32:147-153.

214) Cocco E, Benhamida J, Middha S, et al. Colorectal Carcinomas Containing Hypermethylated MLH1 Promoter and Wild-Type BRAF/KRAS Are Enriched for Targetable Kinase Fusions. Cancer Res 2019;79:1047-1053.

215) Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. Nat Rev Clin Oncol 2018;15:151-167.

216) Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, openlabel, basket trial. Lancet Oncol 2022;23:1261-1273.

217) Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. J Clin Oncol 2008;26:3523-3529

218) Buchler T, Pavlik T, Melichar B, et al. Bevacizumab with 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin versus bevacizumab with capecitabine and oxaliplatin for metastatic colorectal carcinoma: results of a large registry-based cohort analysis. BMC Cancer 2014;14:323

219) Guo Y, Xiong BH, Zhang T, et al. XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis. Cancer Invest 2016;34:94-104.

220) Zhang C, Wang J, Gu H, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with 5-fluorouracil plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. Oncol Lett 2012;3:831-838.

221) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004;22:229-237.

222) Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. J Clin Oncol 2005;23:4866-4875.

223) U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. Bevacizumab injection, for intravenous use 2022.

224) Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:60-65.

225) Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2005;23:3697-3705.

226) Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:1830-1835

227) U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. Cetuximab injection, for intravenous use. 2021.

228) Carrato A, Abad A, Massuti B, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). Eur J Cancer 2017;81:191-202.

229) Brule SY, Jonker DJ, Karapetis CS, et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. Eur J Cancer 2015;51:1405-1414.

230) Moretto R, Cremolini C, Rossini D, et al. Location of primary tumor and benefit from anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer.Oncologist 2016;21:988-994.

Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
Damascus University
Faculty Of Medicine
Department Of Oncology

Evaluation of progression-free survival in patients with metastatic right colon cancer – a comparative study

Thesis for Master Degree in Oncology

Submitted by:

Mamdoh Mahmoud Alkurdy

Supervisor:

Prof. Dr. Asef Dayop

Professor in Department of Oncology Faculty of Medicine-Damascus University

2025