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

تقييمُ فعاليَّةِ السيتوكسيماب مع البلاتينات كخطٍّ علاجيٍّ أوَّلٍ لدى كارسينوما الخلايا الحرشفيَّةِ النَّاكسِ والنَّقيلي في أورامِ الرَّأسِ والعُنقِ

بحثٌ علميٌّ أُعدَّ لنَيلِ درجةِ الدِّراساتِ العُليا في طبِّ الأورامِ

إعدادُ طالبةِ الدِّراساتِ العُليا
كلودا سلمان علي

بإشراف
الأستاذ الدكتور
آصف ديوب

2025 م – 1446 هـ

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللَّجنةِ

تصريحٌ خطيٌّ

أنا المُوقِّعُ أدناهُ أصرِّحُ بعلمي الكامل وقبولي:

١. أنَّ كلَ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيَّةٌ فكريَّةٌ وماليَّةٌ بالتشـــاركِ مع جامعةِ دمشـــق، وأنَّني التزمُ بأخذِ موافقةِ الجامعةِ في حالِ رغبتي بنشـرِ البحثِ أو الأطروحةِ أو جزءٍ منها نصَّـاً أو مضـــموناً خارجَ إطارِ الجامعةِ (من دورِ نشـــرٍ أو مكتباتٍ أو مواقع الكترونيَّةٍ وغيرها من وسائلِ النَّشرِ).

٢. أنَّهُ لا يوجدُ جزءٌ من هذهِ الأطروحةِ تمَّ اقتباسـهُ من عملٍ آخرَ أو أُنجِزَ للحصـولِ على شـهادةٍ أخرى في جامعةِ دمشـــق أو أيَّةِ جامعةٍ أو معهدٍ تعليميٍّ داخلَ أو خارجَ الجمهوريَّةِ العربيَّةِ السُّوريَّةِ.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

فهرسُ المحتوياتِ (Table of Contents)

قائمةُ الجداولِ	V
قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانيَّةِ	VI
قائمة الاختصاراتِ	VII
الملخَّص	VIII
الباب الأوَّل: القسمُ التَّمهيديُّ	1
الباب الثاني: القسمُ النظريُّ	**18**
الفصلُ الأوَّل: مقدِّمةٌ عن سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ	**19**
١-١-مقدمة	19
١-٢-نظرة تشريحيَّة	20
١-٣-الوبائيَّات	22
١-٤-الآليَّات/الفزيولوجيا المرضيَّة	26
الفصلُ الثَّاني: التَّظاهُرُ السَّريريُّ، والتَّشخيصُ، والتَّقييمُ	**31**
٢-١-التظاهر السَّريري	31
٢-٢-التَّشخيصُ	33
٢-٣-تحديدُ المرحلةِ (staging)	36
الفصلُ الثَّالثُ: علاجُ سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعُنقِ الباكر والموضعي	**41**
٣-١-مقدِّمة	41
٣-٢-علاجُ المرضِ في المرحلةِ المبكرة	41
٣-٣-علاجُ المرضِ المُتقدِّمِ موضعيَّاً	42
٣-٤-دورُ العلاجِ المناعيُّ في المرضِ المتقدِّمِ موضعيَّاً	44
الفصلُ الرَّابعُ: علاجُ سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعُنقِ النَّاكسِ/النَّقيلي	**46**
٤-١-مقدِّمة	46
٤-٢-العلاجُ الجهازيُّ	47
٤-٣-الجراحةُ الإنقاذيَّةُ	50
٤-٤-العلاجُ الشُّعاعيُّ	51
٤-٥-السيتوكيماب ودورهُ في SCCHN	52

البابُ الثَّالثُ: القسمُ العملي	**59**
الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ	**60**
١-١-هدفُ البحثِ	60
١-٢-خلفيَّةُ البحثِ وأهميَّتهُ	60
١-٣-مناهجُ البحثِ وأدواتهُ	62
الفصلُ الثَّاني: نتائجُ البحثِ	**72**
٢-١-الخصائصُ الديموغرافيَّةُ لمرضى البحث	72
٢-٢-خصائصُ الورمِ لدى مرضى البحث	74
٢-٣-خصائصُ العلاجِ	78
٢-٤-نتائجُ العلاجِ	79
٢-٥-نتائجُ البقيا	80
٢-٦-العواملُ المؤثِّرةُ في البقيا الكليَّةِ	81
٢-٧-الآثارُ الجانبيَّةُ	85
الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ بنتائجِ الدِّراساتِ العالميَّةِ	**86**
الفصلُ الرَّابعُ: الخُلاصةُ، والمُحدِّداتُ، والتَّوصياتُ	**93**
٤-١-الخُلاصةُ	93
٤-٢-المُحدِّداتُ	94
٤-٣-التَّوصياتُ	94
المراجعُ	96
الملاحقُ	103
Abstract	105

قائمةُ الجداولِ (List of Tables)

رقم الجدول	محـــــــتـوى الجـــــــدول	رقم الصفحة
1	تصـنيفُ AJCC لمرحلةِ الورمِ الأوَّلي (T) للسَّـرطانِ حرشـفي الخلايا في تجويفِ الفمِ والبلعومِ الفموي السلبي لـ HPV والبلعومِ السُّفلي والحنجرةِ	39
2	تصـنيفُ AJCC لمرحلةِ العقدِ اللمفاويَّةِ (N) والنَّقائلِ (M) للسَّـرطانِ حرشـفي الخلايا في تجويفِ الفمِ والبلعومِ الفموي السلبي لـ HPV والبلعومِ السُّفلي والحنجرةِ	41
3	تصـنيفَ المرحلةِ (staging) وفقاً لنظامِ TNM للسَّـرطانِ حرشـفي الخلايا في تجويفِ الفمِ والبلعومِ الفموي السلبي لـ HPV والبلعومِ السُّفلي والحنجرةِ	41
4	التَّصنيفُ المرحليُّ للسَّرطانِ حرشفي الخلايا في البلعوم الفموي الإيجابي لـ HPV	42
5	الأضدَّادُ وحيدةُ النَّسيلةِ المُعتمدةُ لعلاجِ SCCHN	61
6	الحالةُ الأدائيَّةُ وفقاً للمجموعةِ التعاونيَّةِ الشرقيَّةِ لعلمِ الأورام (ECOG)	70
7	تصنيفُ الاستجابةِ العلاجيَّةِ وفقاً لنظامِ **RECIST**	74
8	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً للفئةِ العمريَّةِ	78
9	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لجنسِ المريض	79
10	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً للعاداتِ الشَّخصيَّةِ	79
11	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لتصنيفِ ECOG PS	80
12	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لموقعِ الورمِ الأوَّلي	81
13	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمرحلةِ الورمِ الأوَّلي (تصنيف TNM لـ AJCC 8^{th})	82
14	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً للعلاجاتِ السَّابقةِ	83
15	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لامتدادِ الورمِ النَّاكسِ/النَّقيلي	84
16	الخصائصُ العلاجيَّةُ للمرضى في البحثِ	85
17	توزُّع المرضى وفقاً لأفضلِ استجابةٍ	86
18	نتائجُ البقيا لدى مرضى البحث	87
19	التَّحليلُ أحاديُّ المتغيِّرِ للبقيا الكليَّةِ	88
20	التَّحليلُ متعدِّدُ المُتغيِّراتِ للبقيا الكليَّةِ	90
21	الآثارُ الجانبيَّةُ المرتبطةُ بالعلاجِ لدى مرضى البحث	91
22	مقارنةٌ بين نتائج دراستنا ونتائجِ بعضِ الدراساتِ العشوائيَّةِ العالميَّةِ	97
23	مقارنةٌ بين نتائج دراستنا ونتائجِ بعضِ الدراساتِ العالميَّةِ من البيئةِ السَّريريَّةِ	98

قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانية (List of Figures)

رقم الشكل	محـــــــتـوى الشـــــكل	رقم الصفحة
1	المواقعُ التَّشريحيَّةُ لتطوُّرِ سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعُنقِ (SCCHN)	22
2	الحدوثُ العالميُّ لسرطانِ الرَّأسِ والعُنقِ حرشفي الخلايا (SCCHN)	23
3	تطوُّرُ سرطاناتِ الرأسِ والعنقِ حرشفيَّةِ الخلايا (SCCHN) والأحداثُ الجينيَّةُ الرَّئيسيَّةُ	27
4	تطوُّرُ ســرطانِ الخلايا الحرشــفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) ســلبيّ HPV المُرتبطُ بالموادِّ المسرطنة	29
5	الخمجُ بفيروسِ الورمِ الحُليمي البشري في خبايا اللَّوزتين وتطوُّرُ سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) إيجابي HPV	31
6	التَّشريحُ النَّسيجيُّ المرضيُّ لسرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN)	36
7	المُثبِّطاتُ والأضـدَّادُ وحيدةُ النَّسـيلةِ التي تسـتهدفُ جُزيئاتٍ مُختلفةً في مسـاراتِ مُسـتقبلاتِ EGFR المُستخدمةِ في التَّجارُبِ السَّريريَّة لـ SCCHN	60
8	توزُّعَ مرضى البحثِ وفقاً لتصنيفِ ECOG لحالةِ الأداءِ	80
9	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لموقعِ الورمِ الأوَّلي	81
10	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمرحلةِ الورمِ الأوَّلي (تصنيف TNM لـ AJCC 8^{th})	82
11	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً للعلاجاتِ السَّابقةِ	83
12	توزُّعَ مرضى البحثِ وفقاً لامتدادِ الورمِ النَّاكسِ/النَّقيلي	84
13	توزُّع المرضى وفقاً للاستجابةِ للعلاجِ	86
14	منحنياتُ كابلان–ماير للبقيا لدى مرضى البحث	87

قائمةُ الاختصاراتِ (List of Abbreviations)

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
AJCC	American Joint Commission on Cancer	اللجنةُ الأمريكيَّةُ المُشتركةُ للسَّرطانِ
CRT	Chemoradiotherapy	العلاجُ الكيميائيُّ الشُّعاعيُّ
CSCs	cancer stem cells	الخلايا الجذعيَّةُ السَّرطانيَّةُ
CT	computed tomography	التَّصويرُ المقطعيُّ المُحوسَبُ
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	المعاييرُ المُشتركةُ لتصنيفِ الأحداثِ الضَّارَّةِ
DCR	disease control rate	معدَّلُ السَّيطرةِ على المرضِ
DOI	depth of invasion	عمقُ الغزوِ
EBRT	external beam radiation therapy	العلاجُ الشُّعاعيُّ بالحزمةِ الخارجيَّةِ
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	المجموعةُ التعاونيَّةُ الشرقيَّةُ لعلمِ الأورام
EGFR	epidermal growth factor receptor	مُستَقبِلُ عاملِ نمو البشرةِ
EMA	European Medicines Agency	الوكالةُ الأوروبيَّةُ للأدويةِ
ENE	extranodal extension	الامتدادُ خارجَ العقدةِ
FDA	Food and Drug Administration	إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةُ
FNA	fine needle aspiration	البزلُ بالإبرةِ الرَّفيعةِ
HPV	human papillomavirus	فيروسُ الورمِ الحُليمي البَشري
IARC	Agency for Research on Cancer	الوكالةُ الدُّوليَّةُ لبحوثِ السَّرطانِ
ICI	immune checkpoint inhibition	تثبيطُ نقاطِ التَّفتيشِ المناعيَّةِ
IMRT	intensity modulated radiation therapy	العلاجُ الشُّعاعيُّ مُعَدَّلُ الكثافةِ
MAPK	mitogen-activated protein kinase	بروتينُ كيناز المُنشَّطُ بالميتوجين
MRI	magnetic resonance imaging	التَّصويرُ بالرَّنينِ المغناطيسي
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	الشَّبكةُ الوطنيَّةُ الشَّاملةُ للسَّرطانِ
NCI	National Cancer Institute	المَعهدُ الوطنيُّ للسَّرطانِ
ORR	objective response rate	مُعدَّلِ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ
OS	overall survival	البُقيا الكليَّةُ
PCR	polymerase chain reaction	تفاعُلُ البلمرة المُتسلسل

PD-L1	programmed death-ligand 1	ربيطةُ الموتِ الخلوي المبرمج-١
PET	positron emission tomography	التَّصويرُ المقطعيُّ بالإصدار البوزيتروني
PFS	progression free survival	البُقيا الخاليةُ من التَّطوُّرِ الورمي
PS	performance status	حالةُ الأداءِ
RB1	retinoblastoma-associated protein 1	البروتينُ المُرتبطِ بالورمِ الأرومي الشَّبكي ١
RDI	relative dose intensity	شدَّةُ الجرعةِ النسبيَّةِ
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	معاييرُ تقويمِ الاستجابةِ في الأورامِ الصَّلبةِ
SBRT	stereotactic body radiotherapy	العلاجُ الشُّعاعيُّ التَّجسيميُّ
SCCHN	squamous cell carcinoma of head and neck	سرطانُ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results	سجِّلُ الترصُّدِ والوبائيَّاتِ والنتائجِ النهائيَّةِ
SPTs	second primary tumors	الأورامُ البدئيَّةُ الثَّانيةُ
TPF	taxane/platinum/5-fluorouracil	التاكسان/البلاتين/٥-فلورويوراسيل
UICC	Union for International Cancer Control	الاتِّحادُ الدُّوليُّ لمُكافحةِ السَّرطانِ

المُلخَّصُ

الخلفيَّة: لا يزالُ سـرطانُ الخلايا الحرشـفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) النَّاكسِ/النَّقيلي مرضـاً يَصعُبُ علاجُهُ، مع نتائجٍ سريريَّةٍ ضعيفةٍ وخياراتٍ علاجيَّةٍ محدودةٍ.

الهدف: تهدفُ هذهِ الدِّراسةُ إلى تقييمِ فعاليَّةِ مشاركةِ السِّيتوكسيماب مع العلاجِ الكيميائي القائمِ على البلاتينـات، كخطٍّ علاجيٍّ أوَّلي لسـرطـانِ الخلايـا الحرشـفيَّـةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) النَّاكسِ/النَّقيلي لدى المرضى السوريين.

الموادُّ والطَّرائقُ: أُجريت هذهِ الدِّراسـةُ الحشـديَّةُ التَّحليليَّةُ التقدُّميَّةُ غيرُ المُقارِنَةِ في مستشفى البيروني الجامعي بين تشرين الثاني ٢٠٢٣ ونيسان ٢٠٢٥. شملت الدراسة مرضى مصابين بـــ SCCHN النَّاكس/النقيلي، والذين تلقُّوا السيتوكسيماب (جرعة تحميل ٤٠٠ مغ/م^{٢}، ثم ٢٥٠ مغ/م^{٢} أسبوعيًّاً) مع سيسبلاتين (١٠٠ مغ/م^{٢}) أو كاربوبلاتين (AUC ٥) بالإضافة إلى فلورويوراسيل (١٠٠٠ مغ/م^{٢}/يوم لمدة ٤ أيام) كل ٣ أسـابيع لمدَّةٍ لا تتجاوزُ ٦ دوراتٍ، متبوعةً بعلاجِ صـيانةٍ بالسـيتوكسـيماب حتى تطوُّرِ المرضِ. كانت نقاط النهاية الأولية هي البقيا الكليَّة (OS) والبقيا الخالية من التَّطور الورمي (PFS). وشـملت نقاط النهاية الثانوية معدَّلَ الاسـتجابةِ الموضـوعيَّةِ (ORR) والسـلامة. اسـتُخدم تحليل Cox للانحدار متعدِّد المتغيرات لتحديد عواملِ الإنذارِ المستقلة.

النتائج: عولِجَ ما مجموعه ٦٩ مريضـاً في المستشفى المذكور. كان متوسِّطُ أعمار المرضـى ٥٨,٢ عاماً، وكان ٦٩,٦% منهم ذكوراً. بلغ معدَّلُ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ ٤٣,٥%، ومعدَّلُ السَّيطرةِ على المرض ٦٨,١%. بلغَ متوسِّطُ البقيا الخالية من التَّطور الورمي ٥,٨ شهر، ومتوسط البقيا الكليَّةِ ٩,٨ شهر. شملتِ العواملُ التنبؤيَّةُ للبقيا الكليَّةِ النَّكسَ الموضعيَّ مع نقائلٍ (نسبة الخطر المعدلة: ٢,١٨؛ فاصـل ثقة ٩٥%: ١,٢٤–٣,٨٤؛ P=0.007) وECOG 1–2 (نسـبة الخطر المعدلة: ١,٨٥؛ فاصل ثقة ٩٥%: ١,٠٦–٣,٢٣؛ P=0.03).

ظهرت لدى ٤,٣% من المرضى تفاعلاتُ تسريبٍ للسيتوكسيماب من الدَّرجةِ الثالثةِ أو الرابعةِ، بينما واجهَ ١٧,٤% منهم طفحاً جلديًّاً من الدرجةِ الثالثةِ.

الاستنتاج: أظهرت إضافةُ السيتوكسيماب إلى نظامٍ علاجيٍّ بالبلاتين/٥-فلوروبيوراسيل متوسِّطَ بقيا خاليةٍ من التَّطوُّرِ، ومتوسِّطَ بقيا كليَّةٍ، ومعدَّلَ سيطرةٍ على المرضِ، ومعدَّلَ استجابةٍ موضوعيَّةٍ مماثلاً لدراسةِ EXTREME ومعظمِ الدِّراساتِ الدوليَّةِ، دونَ أيِّ نتائجٍ جديدةٍ أو غيرِ مُتوقَّعةٍ تتعلَّقُ بالسَّلامةِ. مما يؤكِّدُ فعاليَّةَ العلاج الكيميائي مع السيتوكسيماب كخطِ علاجٍ أوَّلي فعَّالٍ وآمنٍ للمرضى السوريين المصابين بسرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرأسِ والعنقِ النَّاكسِ/النَّقيلي.

كلمات مفتاحية: العلاج الكيميائي بمشاركة السيتوكسيماب، سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرأسِ والعنقِ النَّاكسِ/النَّقيلي، البقيا الكلية، البقيا الخالية من التطور الورمي، السلامة

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي

أولاً: المقدِّمةُ

يُعدُّ سـرطانُ الخلايا الحرشـفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (squamous cell carcinoma of head and neck) (SCCHN) سادسَ أكثرِ أنواعِ السَّرطانِ شيوعاً حولَ العالمِ، حيث سُجِّلَت ٨٩٠ ألفَ حالةٍ جديدةٍ (ما يُعادلُ ٤,٥% من إجمالي حالاتِ تشـخيصِ السَّـرطانِ حولَ العالمِ) و٤٥٠ ألفِ حالةِ وفاةٍ سنويَّاً (ما يُعادل ٤,٦% من وفيَّاتِ السَّرطانِ العالميَّةِ) [1]. يستمرُّ معدَّلُ حدوثِ SCCHN في الارتفاعِ، ومنَ المُتوقَّعِ أن يرتفعَ بنسبةِ ٣٠% (أي ١,٠٨ مليون حالةٍ جديدةٍ سنويَّاً) بحلولِ عام ٢٠٣٠ [1].

في المُمارسـةِ السَّـريريَّةِ، يُعاني مُعظمُ مرضـى سـرطانِ الخلايا الحرشـفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) من مرضٍ محدودٍ موضـعيَّاً، ويعاني ١٠% منهم فقط من نقائلٍ بعيدةٍ عندَ التَّشخيصِ. تُعدُّ الجراحةُ المباشـرةُ متبوعةً بالعلاجِ الشُّـعاعي المُسـاعدِ أو العلاجِ الكيميائي الشُّـعاعي المُسـاعِد خياراتِ العلاجِ الحاليَّةِ للمرضِ الموضـعي (local/locoregional). ومعَ ذلكَ، حتَّى مع التَّطوُّراتِ الحديثةِ في الجراحةِ والإشـعاعِ، فإن مجموعةً فرعيَّةً من المرضـى سـتُعاني في النِّهايةِ من تطوُّرِ المرضِ [2]. تُشـيرُ الأدلَّةُ المُتزايدةُ إلى أنَّ نسـبةَ النَّكسِ الموضـعي تتراوحُ بين ٤٠ و٥٠% لدى المرضـى الذين شُـخِّصـوا بـ SCCHN المُتقدِّمِ موضـعيَّاً (locally advanced) والذين عُولِجُوا بالجراحةِ المُباشـرةِ أو العلاجِ الكيميائي الشُّـعاعي، بينما تتراوحُ نسـبةُ حدوثِ نقائلٍ بعيدةٍ بين ٢٠ و٣٠% [3] [4]. ونتيجةً لذلكَ، يُعاني حوالي نصـفُ مرضـى SCCHN من مرضٍ ناكسٍ (recurrent) و/أو نقيليٍّ (metastatic) في المُمارسةِ السَّريريَّةِ الشَّائعةِ [4].

يُعَدُّ SCCHN النَّاكسُ/النَّقيليُّ مرضـاً صـعبَ العلاجِ، مع إنذارٍ ضـعيفٍ ومتوسِّـطِ بقيا يبلغُ حوالي ١٢ شـهراً [5]. وتُسـهِمُ عواملٌ مثلَ مُقاوَمَةِ العلاجِ، ونكسِ الورمِ، ونقائلِ العُقدِ اللَّمفاويَّةِ، في

انخفاضِ معدَّلاتِ البقيا الكليَّةِ (overall survival) (OS) [6]. بالإضـافةِ إلى ذلكَ، يتمُّ التَّعبيرُ بشـكلٍ مُفرطٍ عن مُسـتَقبِلِ عاملِ نمو البشـرةِ (epidermal growth factor receptor) (EGFR) لدى ما يصلُ إلى ٩٠% من مرضى SCCHN، ويرتبطُ بانخفاضِ معدَّلاتِ البقيا [7].

يُعَدُّ السِّـيتوكسـيماب (cetuximab) الضـدَّ أحاديَّ النَّسـيلةِ من نوع الغلوبولين المناعي G1 الوحيدَ المُعتَمَدَ لعلاجِ SCCHN [7]. يرتبطُ السِّـيتوكسـيماب بالمجالِ خارجِ الخليَّةِ لمُسـتَقبِلِ عاملِ نمو البشـرةِ (EGFR)، ممَّا يمنَعُ تنشيطَ المُستقبلاتِ والإشـاراتِ اللَّاحقةِ، ما يقودُ إلى موتِ الخلايا المُبرمَجِ للخلايا السَّـرطانيَّةِ [7] [8]. وفضـلاً عن ذلكَ، يمكنُ أن يُحفِّزَ السِّـيتوكسـيمابُ السُّـميَّةَ الخلويَّةَ المُعتَمِدَةَ على الأضـدَّادِ، ممَّا يؤدِّي إلى تحضيرِ وتَنشيطِ الخلايا المناعيَّةِ المُستجيبةِ، ويُسـهِّلُ ارتشاحَ الخلايا المناعيَّةِ إلى البيئةِ الدَّقيقةِ للورمِ [8].

أثبتت تجربةُ EXTREME العشـوائيَّةُ أنَّ نظامَ EXTREME (المكوَّنَ من السِّـيتوكسـيماب بالإضـافةِ إلى البلاتيناتِ و٥–فلوروبوراسـيل لمدَّةٍ تصـلُ إلى سـتِّ دوراتٍ، تليها فترةُ علاجٍ مُسـتمرَّةٍ باستخدامِ السيتوكسيماب حتَّى ظُهورِ المَرضِ المُتقدِّم)، هو أوَّلُ نظامٍ علاجيٍّ مُنذُ قرابةِ ٣٠ عاماً يُحسِّنُ السَّيطرةَ على المرضِ والبُقيا بشكلٍ مَلحوظٍ مقارنةً بالعلاجِ الكيميائي لـ SCCHN النَّاكسِ/النَّقيلي كخطٍّ علاجيٍّ أوَّل [9]. أدَّت إضـافةُ السِّـيتوكسـيماب إلى نظامِ العلاجِ الكيميائي القياسـي إلى زيادةِ مُعدَّلِ الاسـتجابةِ الموضـوعيَّةِ (objective response rate) (ORR) من ٢٠% إلى ٣٦%، وتحسـينِ مُتوسِّطِ البقيا الخاليةِ من التَّطوُّرِ الورمي (progression free survival) (PFS) من ٣,٣ إلى ٥,٦ شهراً، وتحسينِ متوسِّطِ البقيا الكليَّةِ (OS) من ٧,٤ إلى ١٠,١ شهراً مقارنةً بالعلاجِ الكيميائي وحدِه [9]. توصي إرشاداتُ المُمارسةِ السَّريريَّةِ للشَّبكةِ الوطنيَّةِ الشَّاملةِ للسَّرطانِ (National Comprehensive Cancer Network) (NCCN) باستخدامِ السِّيتوكسيماب بالإضافةِ إلى البلاتيناتِ و٥–فلوروبوراسيل كأحد خياراتِ الخطِّ الأوَّلِ لعلاجِ SCCHN النَّاكسِ/النَّقيلي [10].

ثانياً: المشكلةُ البحثيَّةُ

على الرُّغمِ من أنَّ التَّجارُبَ السَّريريَّةَ الحديثةَ قد أتاحت فهماً أعمقَ لاستخدامِ السِّيتوكسيماب مع العلاجِ القائم على البلاتيناتِ لسرطان الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) في بيئةٍ مُحكَمَةٍ، إلَّا أنَّ المَعلوماتِ المُتوفِّرةَ عن فعاليَّةِ هذهِ المشـاركةِ في البيئةِ السَّـريريَّةِ الواقعيَّةِ من قِبلِ الأطبَّاءِ قليلةٌ. أسـفرت دراسـاتٌ عديدةٌ عن نتائجٍ متضـاربةٍ بشـأنِ فعاليَّته، لا سـيَّما في فئاتٍ سـكانيَّةٍ غيرِ مُختارةٍ من المرضـــى [11]. إضـــافةً إلى ذلك، غيّرَتِ العلاجاتُ المناعيَّةُ النَّاشـــئةُ نماذجَ العلاجِ، إلَّا أنَّ مشـــاركةَ السِّيتوكسيماب مع البلاتيناتِ لا تزالُ خياراً حاسماً للمرضـى غيرِ المؤهَّلين للعلاجِ المناعي أو في بيئاتٍ محدودةِ الموارِدِ [12]. فضـلاً عن ذلكَ، فإنَّ التَّكلفةَ المُرتفعةَ للسيتوكسيماب وسميَّتهُ المُرافقةَ، بما في ذلكَ الطَّفحُ الجلديُّ الشَّـديدُ وتفاعلاتُ التَّسـريبِ، تُثيرُ تسـاؤلاتٍ حولَ نسـبةِ المخاطرِ والفوائدِ في بيئاتٍ واقعيَّةٍ [13]. لذلكَ، تُعدُّ الدِّراسـاتُ الرَّصـديَّةُ ضـروريَّةً لضـمانِ أن تُتَرجَمَ الفَوائدُ المُلاحَظَةُ في التَّجارُبِ السَّـريريَّةِ المُحكمة إلى المرضـى في البيئةِ الواقعيَّةِ.

ثالثاً: التَّساؤلاتُ

ما هي فعاليَّةُ المشـاركةِ العلاجيَّةِ للسِّـيتوكسـيماب مع البلاتينات كخطٍ أوَّلَ لدى مرضـى سـرطان الخلايا الحرشـفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) النّاكسِ و/أو النّقيلي من حيثِ معدَّلِ البقيا الكليَّةِ (OS) والبقيا الخالية من التَّطوُّرِ الورمي (PFS) ومعدَّلِ الاســـتجابةِ الموضـــوعيَّةِ (ORR) ومعدَّلِ السَّـــيطرةِ على المرضِ (disease control rate) (DCR)؟

ما هي التَّأثيراتُ الجانبيَّةُ للمُشـاركةِ الدَّوائيَّةِ بين السِّـيتوكسـيماب والبلاتينات لدى مرضـى سـرطان الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) النّاكسِ و/أو النّقيلي؟

رابعاً: هدفُ البحث

الهدفُ الرَّئيسيُّ:

تحديدُ البُقيا الخاليةِ من التَّطوُّرِ الورمي (PFS) والبُقيا الكليَّةِ (OS) عندَ ١٢ شهراً لدى مرضى سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) النّاكسِ و/أو النّقيلي المُعالَجينَ بمشاركةِ السِّيتوكسيماب مع البلاتيناتِ كخطٍّ علاجيٍّ أوَّل.

تقييم معدّل الاستجابة على العلاج بالسِّيتوكسيماب بالمشاركة مع البلاتينات كخطٍّ علاجيٍّ أوَّل لدى مرضى سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) النّاكسِ و/أو النّقيلي

الهدفُ الثَّانويُّ:

تحديد معدَّلِ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR)، ومعدَّلِ السَّيطرةِ على المرضِ (DCR)، والآثارِ الجانبيَّةِ (من الدَّرجتين ٣و٤) لدى مرضى SCCHN النّاكسِ و/أو النّقيلي المُعالَجينَ بمشاركةِ السِّيتوكسيماب مع البلاتيناتِ كخطٍّ علاجيٍّ أوَّل.

خامساً: أهميَّةُ البحث

تحملُ دراسةُ استخدامِ السِّيتوكسيماب مع العلاجِ الكيميائي القائمِ على البلاتيناتِ كعلاجٍ أوَّليٍّ لسرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) النَّاكسِ/النَّقيلي أهميَّةً سريريَّةً ومُجتمعيَّةً بالغةً. على الرُّغمِ من التَّقدُّمِ المُحرَزِ في علمِ الأورامِ، لا يزالُ SCCHN النَّاكسِ/النَّقيلي يُظهِرُ معدَّلاتِ بقيا ضئيلةً. لا يقتصرُ هذا المرضُ العدوانيُّ على فرضِ أعباءٍ بدنيَّةٍ ونفسيَّةٍ شديدةٍ على المرضى فحسب، بل يُمثِّلُ أيضاً ضغطاً اقتصاديّاً كبيراً على أنظمةِ الرِّعايةِ الصحيَّةِ نظراً إلى ارتفاعِ تكاليفِ العلاجِ. يُقدم السِّيتوكسيماب نهجاً بيولوجيّاً لتعطيلِ نمو الورمِ وانتشارِهِ في SCCHN، حيث يكونُ فرطُ التَّعبيرِ عن مُستقبِلِ عاملِ نمو البشرةِ (EGFR) شائعاً للغايةِ. يُعدُّ توضيحُ دورُ العلاجِ بالسيتوكسيماب مع

البلاتيناتِ أمراً بالغَ الأهميَّةِ، إذ لا يزالُ العلاجُ المناعيُّ، على الرُّغمِ من أهميَّتِهِ، غيرَ مُتاحٍ أو غيرَ فعَّالٍ للعديدِ من المرضى بسببِ تكلفتِهِ أو سميَّتِهِ أو مقاومةِ البيئةِ المُحيطةِ بالورمِ.

سادساً: مناهجُ البحث وأدواتهُ

تصـميمُ البَحثِ: دراسـةٌ حشـديَّةٌ تحليليَّةٌ تقدميَّةٌ غيرُ مقارنةٍ (prospective, non-comparative, analytical cohort study) في مستشفى البيروني الجامعي في دمشق ما بين شهري تشرين الثَّاني ٢٠٢٣ وأيار ٢٠٢٥. أجريت الدِّراسةُ وفقَ المعايير التالية:

معاييرُ الاشتمالِ:

شملتِ الدِّراسةُ مرضى سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) النّاكسِ و/أو النّقيلي المُشخَّصين والمُعالَجين في مستشفى البيروني الجامعي في دمشق ما بين شهري تشرين الثاني ٢٠٢٣ وأيار ٢٠٢٤ والذينَ تمَّت مُتابعتهم لمدَّةِ سنةٍ كاملةٍ (أي حتَّى شهر أيار ٢٠٢٥)، وحقَّقوا الشُّروط التالية:

- السَّـرطانُ حرشـفيُّ الخلايا المُؤكَّدُ نسـيجيَّاً أو خلويَّاً في الرَّأسِ والعنقِ (تجويفِ الفمِ، البلعومِ الفموي، البلعومِ السُّفلي، الحنجرة).
- المرضُ النَّاكسُ و/أو النَّقيليُّ (غيرُ قابلٍ للاستئصالِ وغيرُ قابلٍ للشفاءِ بالعلاجاتِ الموضعيَّةِ).
- تأكيدُ تطوُّرِ المرضِ من خلالِ التَّصـويرِ (المقطعي المُحوسَـب/الرَّنينِ المغناطيسـي/التَّصـويرِ المقطعي بالإصدارِ البوزيتروني) خلالَ ٤ أسابيعٍ من الاشتمالِ.
- عدمُ تلقي علاجٍ جهازيٍّ سـابقٍ للمرضِ النَّاكس/النَّقيلي (علاج من الخطِّ الأوَّل). اشـتُمِلَ المرضى الذينَ أجروا جراحةً سابقةً بقصدِ الشِّفاءِ، أو خضعوا لعلاجٍ شعاعيٍّ، أو علاجٍ كيميائي قبلَ ستَّةِ أشهرٍ أو أكثرَ من حدوثِ النَّكسِ.
- العمرُ ١٨ عاماً فما فوق.

- المرضى الذين لديهم حالةٌ أدائيَّةٌ جيِّدةٌ وفقاً للمجموعةِ التعاونيَّةِ الشرقيَّةِ لعلمِ الأورام (Eastern Cooperative Oncology Group) (ECOG) (نقاطُ ECOG ≤ ٢).
- الموافقةُ على الدُّخولِ في الدراسةِ.

معايير الاستبعاد:

استُبعِدَ المرضى عندَ وجودِ أحدِ المعاييرِ التَّاليةِ:

- تلقي علاجٍ جهازيٍّ سابقٍ لـــ SCCHN النَّاكس/النقيلي، بما في ذلك مضادَّاتُ مُستقبلِ عاملِ نمو البشرة (EGFR)، أو العلاجُ المناعيُّ، أو العلاجُ الكيميائيُّ.
- المرضى المصابونَ بسرطانِ البلعومِ الأنفي.
- فرطُ الحساسيَّةِ للسِّيتوكسيماب، أو البلاتينات (سيسبلاتين/كاربوبلاتين).
- فقدانُ سمعٍ شديدٍ (مضادٌّ استطبابٍ للسيسبلاتين).
- الأمراضُ القلبيَّةُ الوعائيَّةُ غيرُ المضبوطةِ (مثلَ قصورِ القلبِ المتقدِّمِ، واحتشاءِ عضلةِ القلبِ الحديثِ).
- وجودُ اعتلالٍ عصبيٍّ مُحيطيٍّ سابقٍ من الدَّرجةِ الثانيةِ أو أكثر.
- الحملُ والرضاعةُ.
- عدمُ القدرةِ على الالتزامِ بمواعيدِ زياراتِ المُتابعةِ أو مواعيدِ العلاجِ.
- المرضى مع حالةٍ أدائيَّةٍ سيئةٍ (نقاطُ ECOG > ٢).
- المرضى غيرُ الراغبينَ في المشاركةِ في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة).

طريقةُ العمل:

جُمِعت البياناتُ في هذهِ الدِّراسةِ بشكلٍ مستقبليٍّ (prospective) وكان جميعُ المرضى، أو ذويهم عندَ الضرورةِ، على درايةٍ تامَّةٍ بالدِّراسةِ وقد أُخِذَت موافقتَهُم الخَطيَّةُ المُستنيرةُ على المشاركةِ بعدَ تلقِّي المعلوماتِ الكافيَةِ (مُدرجةٌ ضمن ملاحقِ البحثِ).

بروتوكولُ الدِّراسةِ:

امتدَّتِ الدِّراسةُ ١٨ شهراً، شملت فترةَ جمع عينات لمدَّةِ ٦ أشهرٍ، وفترةَ متابعةٍ قصوى لكلّ مريضٍ لمدَّةِ ١٢ شهراً من الجرعةِ الأولى للسيتوكسيمابِ أو حتَّى وفاتهِ، أيُّهما يحدثُ أوَّلاً.

❖ **جمعُ البياناتِ الدِّيموغرافيَّةِ والسَّريريَّةِ:**

وُثِّقَت البياناتُ التَّاليةُ عبرَ أضابيرِ المرضى واستبياناتٍ مُعدَّةٍ مُسبقاً خلالَ زياراتِ المتابعةِ:

خصائصُ المريض:

- العمرُ عندَ تشخيصِ المرضِ النَّاكسِ/النَّقيلي، والجنسُ، والتَّدخينُ، واستهلاكُ الكحولِ
- الحالةُ الأدائيَّةُ (وفقاً لـ ECOG)

خصائصُ الورمِ:

- موقعُ الورمِ الأوَّليّ
- مرحلةُ الورمِ الأوَّلي وفقاً لنظامِ TNM وفقاً للطَّبعةِ الثَّامنةِ من دليلِ تحديدِ مرحلةِ السَّرطانِ الذي أصـــدرتهُ اللجنةُ الأمريكيَّةُ المُشـــتركةُ للسَّـــرطانِ (American Joint Commission on Cancer) (AJCC) [14].
- العلاجاتُ السَّابقةُ للمرضِ الأوَّلي
- امتدادُ الورمِ النَّاكسِ/النَّقيلي (نكس موضعي فقط، نقائل فقط، نكس موضعي مع نقائل)

❖ **العلاجُ:**

أُجريَ العلاجُ وفقاً لبروتوكول EXTREME [9]:

- البلاتينات: سيسبلاتين بجرعة ١٠٠ مغ/م^{٢} من مساحةِ سطحِ الجسمِ في اليومِ الأوَّلِ كلَّ ٣ أسابيعٍ، أو كاربوبلاتين بجرعة مساحة تحت المنحني ٥ في اليومِ الأوَّلِ كلَّ ٣ أسابيعٍ (حسب وظائف الكلية).
- ٥-فلوروبوراسيل: ١٠٠٠ مغ/م^{٢}/يوم لمدَّةِ ٤ أيَّامٍ كلَّ ٣ أسابيعٍ.
- السِّيتوكسيماب: جرعةُ تحميلٍ ٤٠٠ مغ/م^{٢} تسريباً وريديَّاً لمدَّةِ ساعتين، ثمَّ ٢٥٠ مغ/م^{٢} تسريباً وريديَّاً لمدَّةِ ساعةٍ واحدةٍ أسبوعيَّاً

مدَّةُ العلاجِ: بالنسبةِ للعلاجِ الكيماوي حتَّى ستِّ دوراتٍ كحدٍّ أقصى وبالنسبةِ للسيتوكسيماب حتَّى ستِّ دوراتٍ أو حتَّى تطوُّرِ المرضِ و/أو حدوثِ السُّميَّةِ غيرِ المَقبولةِ.

❖ المتابعةُ أثناءَ العلاجِ:

كلَّ ٣ أسابيعٍ (قبلَ كُلِّ دورةٍ):

- تقويمُ السَّميَّةِ (الآثارُ الجانبيَّة الضَّارَّة) وفقاً للمعاييرِ المُشتركةِ لتصنيفِ الأحداثِ الضَّارَّةِ (CTCAE) (Common Terminology Criteria for Adverse Events) للمَعهدِ الوطني للسَّرطانِ (NCI) (National Cancer Institute) [15].

بعد كلِّ ٣ دورات (٩ أسابيع):

- التَّصويرُ المقطعيُّ المحوسبُ و/أو التَّصويرُ بالرَّنينِ المغناطيسي لتقويمِ الاستجابةِ وفقاً لنظامِ معاييرِ تقويمِ الاستجابةِ في الأورامِ الصَّلبةِ (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (RECIST) [16].

❖ نهايةُ العلاجِ:

- سببُ إيقافِ العلاج (وفاةٌ، سُميَّةٌ، تطوُّرُ المرضِ).
- أفضلُ استجابةٍ مُوثَّقةٍ (استجابةٌ تامَّةٌ، استجابةٌ جزئيَّةٌ، مرضٌ مستقرٌّ، تطوُّرُ المرضِ).

❖ **المتابعةُ بعدَ العلاجِ:**

كل ٣ أشهرٍ:

- تُحدَّدُ البقيا الكليَّةُ (OS) والبقيا الخاليةُ من التَّطوُّرِ الورمي (PFS).
- أيُّ علاجاتٍ لاحقةٍ (مثل العلاجِ المناعي، العلاج الشُّعاعي التلطيفي).

❖ **النَّتائجُ المُقاسَةُ:**

كان الهدفُ الرَّئيسيُّ لهذهِ الدِّراسةِ وصفُ استخدامِ نظامِ EXTREME في بيئةٍ سريريَّةٍ واقعيَّةٍ.

- النَّتيجةُ الأوَّليَّةُ: البقيا الخاليةُ من التَّطوُّرِ الورمي (PFS)، والبقيا الكليَّةُ (OS) عندَ ١٢ شهراً.
- النَّتائجُ الثَّانويَّةُ: معدَّلُ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR)، ومعدَّلُ السَّيطرةِ على المرضِ (DCR)، وحدوثُ الآثارِ الجانبيَّةِ من الدرجة ٣-٤.

سابعاً: الدِّراساتُ المرجعيَّةُ

١- تجربةُ EXTREME (Vermorken وزملائهِ) [9]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer

---

وهي دراسةٌ عشوائيَّةٌ، مفتوحةُ التَّسميةِ، مُتعدِّدةُ المراكزِ أجراها Jan B. Vermorken وزملاؤُهُ ونُشرَت عام ٢٠٠٨ في مجلَّةِ The New England Journal of Medicine. كان الهدفُ الرَّئيسيُّ

لهذهِ الدِّراسةِ هو التَّحقيقُ في فعاليَّةِ مُشاركةِ السِّيتوكسيماب مع العلاجِ الكيميائي القائمِ على البلاتين كعلاجٍ من الخطِّ الأوَّلِ للمرضى الذين يعانونَ من SCCHN النَّاكسِ/النَّقيلي.

شملتِ الدِّراسةُ ٤٤٢ مريضاً مصاباً بـــ SCCHN النَّاكسِ/النَّقيلي غيرِ المُعَالج، وزِّعوا عشوائيَّاً بنسبةِ ١:١ في مجموعتين. تلقَّت المجموعةُ في ذراعِ الشَّاهد (٢٢٠ مريض) البلاتينات (إما سيسبلاتين بجرعة ١٠٠ مغ/م^{٢} من مساحةِ سطحِ الجسمِ في اليومِ الأوَّلِ أو كاربوبلاتين AUC ٥ مغ/مل/د، كتسريبٍ وريديٍّ لمدَّةِ ساعةٍ واحدةٍ في اليومِ الأوَّلِ) بالإضافةِ إلى فلورويوراسيل (بجرعة ١٠٠٠ مغ/م^{٢} يوميَّاً لمدَّةِ ٤ أيام) كل ٣ أسابيعٍ لمدَّةٍ أقصاها ٦ دوراتٍ. وتلقَّت المجموعةُ في ذراعِ التَّجربةِ (٢٢٢ مريض) نفسَ العلاجِ الكيميائي بالإضافةِ إلى السيتوكسيماب (بجرعة ٤٠٠ مغ/م^{٢} في البدايةِ، تسريباً وريديَّاً لمدَّةِ ساعتين، ثمَّ ٢٥٠ مغ/م^{٢}، تسريباً وريديَّاً لمدَّةِ ساعةٍ واحدةٍ أسبوعيَّاً) لمدَّةٍ أقصاها ٦ دوراتٍ. استمرَّ المرضى ذوو الحالةِ المرضيَّةِ المُستقرَّةِ، الذين تلقُّوا العلاجَ الكيميائيَّ بالإضافةِ إلى السِّيتوكسيماب، في تلقي السِّيتوكسيماب حتَّى تطوُّرِ المَرضِ أو ظهورِ آثارٍ سُميَّةٍ غيرِ مَقبولةٍ، أيَّهُمَا حدثَ أوَّلاً.

في النَّتائجِ، أدَّت إضافةُ السِّيتوكسيماب إلى العلاجِ الكيميائي القائمِ على البلاتين مع فلورويوراسيل (بلاتين–فلورويوراسيل) إلى إطالةِ مُتوسِّطِ البقيا الكليَّةِ (OS) بشكلٍ ملحوظٍ من ٧,٤ أشهرٍ في مجموعةِ العلاجِ الكيميائي وحده إلى ١٠,١ أشهرٍ في مجموعةِ العلاج الكيميائي بالإضافةِ إلى السِّيتوكسيماب (نسبةُ الخطرِ للوفاةِ: ٠,٨، P=0.04). أدَّت إضافةُ السِّيتوكسيماب إلى إطالةِ متوسِّطِ مدَّةِ البقيا الخاليةِ من التَّطوُّرِ الورمي (PFS) من ٣,٣ إلى ٥,٦ أشهرٍ (نسبةُ الخطرِ للتطوُّرِ: ٠,٥٤، P <0.001) وزادت معدَّلَ الاستجابةِ من ٢٠% إلى ٣٦% (P<0.001). كانت أكثرُ الآثارِ الجانبيَّةِ شيوعاً في مجموعتي العلاجِ الكيميائي وحده والعلاج الكيميائي مع السيتوكسيماب هي فقرُ الدَّمِ (١٩% و١٣% على التوالي)، وقلَّةُ العدلاتِ (٢٣% و٢٢%)، وقلَّةُ الصُّفيحاتِ الدَّمويَّةِ (١١% في كلتا المجموعتين). حدثَ الإنتانُ لدى ٩ مرضى في مجموعةِ السِّيتوكسيماب ومريضٍ واحدٍ في مجموعة العلاج الكيميائي وحده (P=0.02). من بين ٢١٩ مريضًا تلقُّوا السيتوكسيماب، عانى ٩% منهم من تفاعلاتٍ جلديَّةٍ من

الدَّرجةِ الثَّالثةِ، و٣% منهم من تفاعلاتٍ مُتعلِّقةٍ بالتَّسـريبِ من الدَّرجةِ الثَّالثةِ أو الرَّابعةِ. لم تُسـجَّل أيُّ وفيَّاتٍ مُتعلِّقةٍ بالسِّيتوكسيماب.

خَلُصَـت الدّراسـةُ أنَّهُ بالمقارنةِ مع العلاجِ الكيميائي القائمِ على البلاتين–فلوروبوراسـيل، حسَّـنت إضـافةُ السِّيتوكسيماب إلى العلاجِ الكيميائي القائمِ على البلاتين–فلوروبوراسيل معدَّلَ البُقيا الكليَّةِ عندَ استخدامهِ كخطٍّ علاجيٍّ أوَّل لمرضى سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) النَّاكسِ/النَّقيلي.

٢– دراسةُ DIRECT (Guigay وزملائهِ) [17]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Observational, prospective, phase 4 study in patients with first-line recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with cetuximab and platinum-based therapy: DIRECT

وهي دراسـةٌ رقابيَّةٌ مسـتقبليَّةٌ من المرحلةِ الرَّابعةِ أجراها Joël Guigay وزملاؤُهُ في فرنسـا ونُشرَت عام ٢٠٢١ في مجلَّةِ Cancer Reports. كان الهدفُ الرَّئيسيُّ لهذهِ الدِّراسةِ تقييمُ شدَّةِ الجرعةِ النسـبيَّةِ للسِّـيتوكسـيماب لدى مرضـى SCCHN النَّاكسِ/النَّقيلي، والذين عُولِجوا بالسِّـيتوكسـيماب كخطٍّ علاجيٍّ أوَّلٍ وفقاً لنظامِ EXTREME.

شـملتِ الدِّراسـةُ المرضـى بعمرِ ١٨ عاماً فما فوق، وكانوا مؤهَّلين لتلقي السِّـيتوكسـيماب مع البلاتيناتِ. كانت نقطةُ النِّهايةِ الأسـاسـيَّةُ هي شـدَّةُ الجرعةِ النسـبيَّةِ (relative dose intensity) (RDI) للسيتوكسيماب.

في النَّتائجِ، من بين المرضـى المُسـجَّلين بشكلٍ مستقبليٍّ (١٥٧ مريضـاً)، تلقَّى ١١٩ منهم شوطاً واحداً أو أكثر من نظـامِ EXTREME. اختلفت المُمـارسـاتُ عن تجربـة EXTREME في حـذف ٥–

فلورويوراسيل (١٤%)، وإعطاءِ السِّيتوكسيماب كلَّ أسبوعين (٥٤%)، واشتمالِ المرضى الذين تلقُّوا علاجاً مُسبقاً باستخدامِ السِّيتوكسيماب في سياقِ المرضِ المُتقدِّم موضعيَّاً والمرضى مع فترةٍ خاليّةٍ من المرضِ أقلَّ من ٦ أشهرٍ. بلغَ ٦٤% من المرضى شدَّةَ جرعةٍ نسبيَّةٍ للسِّيتوكسيماب ≤ ٨٠%، بينما بلغَ متوسِّطُ RDI للسِّيتوكسيماب ٨٨%. تلقى ٤٦% من المرضى علاجَ صيانةً بالسِّيتوكسيماب (متوسط RDI ٩١%). بلغ متوسِّطُ البُقيا دونَ تطوُّرِ المرضِ (PFS) ٤,٥ شهراً، ومتوسِّطُ البقيا الكليَّةِ (OS) ٩,٤ شهراً. لم تُلاحَظ أيُّ نتائجٍ جديدةٍ/غيرِ مُتوقَّعةٍ تتعلَّقُ بالسَّلامةِ.

أظهرت دراسةُ DIRECT أنَّ العلاجَ بالسيتوكسيماب كخطٍّ أوَّلٍ، بالإضافةِ إلى البلاتيناتِ، كان نظاماً علاجيَّاً مُجدياً ومُفيداً كخطٍّ أوَّلٍ لدى مرضى سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) النَّاكسِ/النَّقيلي في الظُّروفِ الواقعيَّةِ.

٣- دراسةُ CHANGE-2 (Guo وزملائِهِ) [18]

عنوانُ الدِّراسةِ:

First-line treatment with chemotherapy plus cetuximab in Chinese patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Efficacy and safety results of the randomized, phase III CHANGE-2 trial

---

CHANGE-2 هي تجربةٌ عشوائيَّةٌ متعدِّدةُ المَراكزِ، مفتوحةُ التَّسميةِ، متوازيةُ المجموعاتِ، من المرحلةِ الثَّالثةِ، أُجريت على مرضى صينيين تمَّ تشخيصهم نسيجيَّاً أو خلويَّاً بسرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) النَّاكسِ/النَّقيلي. أجرى التَّجربةَ Ye Guo وزملاؤهُ ونُشِرَت عام ٢٠٢١ في مجلَّةِ European Journal of Cancer. هدفتِ الدِّراسةُ إلى تقويمِ فعاليَّةِ وسلامةِ السِّيتوكسيماب

مع العلاجِ الكيميائي المُعدَّلِ (جرعةٍ مخفضـةٍ من كلٍّ من البلاتيناتِ و٥-فلورويوراسـيل) مقارنةً بالعلاجِ الكيميائي كخطٍّ أوَّلٍ لعلاجِ مرضى SCCHN النَّاكسِ/النَّقيلي.

وُزِّعَ المرضى عشوائيًّاً لتلقِّي ما يصلُ إلى ستَّةِ أشواطٍ من السِّيتوكسيمابِ مع العلاجِ الكيميائي المُعدَّلِ، يليها شوطُ صيانةٍ من السيتوكسيماب حتَّى يتفاقمَ المرضُ أو تلقِّي العلاجِ الكيميائي وحدهُ. كانت نقطةُ النِّهايةِ الأساسيَّةُ هي مدَّةُ البقيا الخاليةِ من التطوُّر الورمي (PFS).

في النَّتائجِ، تمَّ توزيعُ ٢٤٣ مريضاً عشوائيًّاً (١٦٤ مريضاً للعلاجِ بالسِّيتوكسيمابِ مع العلاجِ الكيميائي المُعدَّلِ و٧٩ مريضـاً للعلاج الكيميائي). بلغت نسـبةُ الخطرِ للبُقيا الخالي من التَّطور الورمي (PFS): ٠,٥٧ (فاصـل ثقة ٩٥%: ٠,٤-٠,٨، المتوسِّـطُ: ٥,٥ مقابل ٤,٢ شـهر)، ونسـبةُ الخطرِ للبقيا الكليَّةِ (OS): ٠,٦٩ (فاصـــل ثقة ٩٥%: ٠,٥-٠,٩٣، المتوسِّـــطُ: ١١,١ مقابل ٨,٩ شـــهر) لصـــالحِ السِّيتوكسيمابِ مع العلاجِ الكيميائي. بلغت معدَّلاتُ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR) ٥٠% مع إضافةِ السِّيتوكسيمابِ إلى العلاجِ الكيميائي و٢٦,٦% مع العلاجِ الكيميائي وحده.

حدثت آثارٌ جانبيَّةٌ ناجمةٌ عن العلاجِ من الدَّرجةِ الثَّالثةِ أو الرَّابعةِ القصـوى لدى ٦١,٣% من المرضـى الذين عولجوا بالسِّـــيتوكســـيمابِ مع العلاجِ الكيميائي و٤٨,٧% من المرضـــى الذين عولجوا بالعلاجِ الكيميائي.

أظهرت تجربةُ CHANGE-2 تحسُّناً في متوسِّطِ البقيا الخاليةِ من التَّطوُّرِ الورمي (PFS)، ومتوسِّطِ البقيا الكليَّةِ (OS)، ومعدَّلِ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR) مع إضافةِ السِّيتوكسيماب إلى نظامٍ علاجيٍّ مُعدَّلٍ من البلاتين/٥-فلورويوراسيل، دونَ أي نتائجٍ جديدةٍ أو غيرِ مُتوقَّعةٍ تتعلَّقُ بالسَّلامةِ، ممَّا يُؤكِّدُ أنَّ السِّيتوكسيمابِ مع العلاجِ الكيميائي فعَّالٌ وآمنٌ كخطٍ أوَّلٍ للمرضى الصينيين المُصابين بسرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) النَّاكسِ/النَّقيلي.

٤- دراسةُ ENCORE (Le Tourneau وزملائِهِ) [19]

عنوانُ الدِّراسةِ:

First-line cetuximab + platinum-based therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A real-world observational study—ENCORE

ENCORE هي دراسةٌ رصديَّةٌ مستقبليَّةٌ، مفتوحةُ التَّسميةِ، متعدِّدةُ الجنسيَّاتِ أجراها Christophe Le Tourneau وزملاؤهُ ونُشِرَت عام ٢٠٢٢ في مجلَّةِ Cancer Reports. هدفت التَّجربةُ إلى دراسةِ الاستخدامِ طويلِ الأمدِ للسِّيتوكسيماب مع البلاتينات كخطٍ علاجيٍّ أوَّلٍ في حالاتِ SCCHN النَّاكسِ/النَّقيلي في بيئةِ الممارسةِ السَّريريَّةِ. وعلى وجهِ الخصوصِ، هدفت الدِّراسةُ إلى استكشافِ الاعتباراتِ السَّريريَّةِ، مثلَ قرارِ وصفِ السِّيتوكسيماب مع العلاجِ القائمِ على البلاتين، وطريقةِ ومدَّةِ العلاجِ، ونتائجِ المرضى.

شملت الدِّراسةُ مرضى SCCHN النَّاكسِ/النَّقيلي غيرِ المعالجينَ سابقاً، وكان علاجهم المُخطَّطُ لهُ هو السِّيتوكسيماب مع العلاجِ القائم على البلاتين من ستِّ دولٍ مختلفةٍ.

في النتائجِ، من بين ٢٢١ مريضاً، شملت العلاجاتُ المُخطَّطُ لها السِّيتوكسيماب مع كاربوبلاتين (٣١,٢%)، أو سيسبلاتين مع ٥-فلوروبوراسيل (٣١,٧%)، أو كاربوبلاتين مع ٥-فلوروبوراسيل (٢٣,١%)، وشملت ٣,٢% منهم النَّاكسان، ولم تشمل ٤٥,٢% منهم ٥-فلوروبوراسيل. خُطِّطَ للعلاجِ بالسِّيتوكسيماب لمدَّةٍ ثابتةٍ (≥ ٢٤ أسبوعاً) لدى ١٥ مريضاً (٦,٨%) وحتى تطوُّرِ المرضِ لدى ٢٠٦ مرضى (٩٣,٢%). بلغ متوسِّطُ البقيا الخاليةِ من التَّطوُّرِ الورمي (PFS) والبقيا الكليَّةِ (OS) ٦,٥ و١٠,٨ شهراً على التوالي. حدثت آثارٌ جانبيَّةٌ من الدَّرجةِ الثالثةِ وما فوق لدى ٣٩,٨% من المرضى. وحدثت آثارٌ جانبيَّةٌ خطيرةٌ لدى ٢٥,٨% من المرضى، وكانَت ٥,٤% منها مرتبطةً بالسِّيتوكسيماب.

خلصت الدِّراسةُ أنَّهُ في مرضى سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) النَّاكسِ/النَّقيلي، كان استخدامُ السِّيتوكسيماب كخطٍّ أوَّلٍ مع العلاجِ الكيميائي القائمِ على البلاتين مُمكناً وقابلاً للتَّعديلِ في بيئةٍ واقعيَّةٍ، مع سميَّةٍ وفعاليَّةٍ مُماثلةٍ لتجربة EXTREME المحوريَّةِ في المرحلةِ الثَّالثةِ.

٥- دراسةُ Sano وزملائِهِ [20]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Real-world Treatment Outcomes of the EXTREME Regimen as First-line Therapy for Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Multi-center Retrospective Cohort Study in Japan

---

وهي دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ متعدِّدةُ المراكزِ أجراها Daisuke Sano وزملاؤُهُ في اليابان ونُشرَت عام ٢٠١٩ في مجلَّةِ Anticancer Research. كانَ الهدفُ هو دراســـةُ نتائجِ العلاجِ الفعلي لنظامِ EXTREME كعلاجٍ من الخطِّ الأوَّلِ لســـرطانِ الخلايا الحرشـــفيَّةِ في الرَّأسِ والعُنقِ (SCCHN) النَّاكسِ/النَّقيلي.

تمَّ تحليلُ ما مجموعُهُ ١٠٠ مريضٍ مصـــابٍ بـــــ SCCHN النَّاكسِ/النَّقيلي، والذين عولجوا بنظامِ EXTREME كعلاجٍ من الخطِّ الأوَّلِ. تمَّ تقييمُ نتائجِ العلاجِ لمقارنةِ خصـــائصِ المريضِ والعلاجِ مع معدَّلِ البقيا الكليَّةِ.

في النَّتائجِ، أظهرَ المرضـــى الذين عولِجوا بنظام EXTREME القائمِ على كاربوبلاتين معدَّلَ بقيا كليَّةٍ (OS) مماثلٍ مع آثارٍ جانبيَّةٍ أقلَّ مقارنةً بالمرضـــى الذين عولِجوا بنظام EXTREME القائمِ على سيسبلاتين. كان معدَّلُ البُقيا بعد تطوُّرِ المرضِ أطولَ بفرقٍ مهمٍّ إحصـائيًّاً لدى المرضـى الذين عولجوا بعلاجٍ من الخطِّ الثاني بعد نظام EXTREME مقارنةً بمن لم يتلقوا علاجاً من الخطِّ الثاني.

خلصـــت الدَّراســـةُ إلى أنَّ نظامَ EXTREME القائمَ على كاربوبلاتين أكثرُ جدوى مع نتائجٍ علاجيَّةٍ مُماثلةٍ مقارنةً بنظام EXTREME القائم على سيسبلاتين. بالإضـافةِ إلى ذلكَ، سـاهمت خطوطُ العلاجِ اللَّاحقةُ في تحسينِ معدَّلاتِ البقيا لمرضى سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعُنقِ النَّاكسِ/النَّقيلي.

ثامناً: مكوّناتُ البحث

يتكوَّنُ البحثُ من ثلاثةِ أبوابٍ:

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي.

البابُ الثاني: القسمُ النظريُّ، ويتحدَّثُ عن الإطارِ النَّظري لموضـوعِ الدراسـةِ وعن التعريفات الأساسيَّةِ ليكون لدى القارئ الإلمامُ الكامل، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصـلُ الأوَّلُ، مقدِّمةٌ عن سـرطانِ الخلايا الحرشـفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ:** يعطي الفصـلُ بدايةً فكرةً عامَّةً عن المرضِ ثمَّ يسـتعرضُ المناطقَ التَّشـريحيَّةَ التي يُصـيبها ويتحدَّثُ عن وبائيَّاتِ المرضِ من حيثِ حدوثِهِ وانتشـارِهِ وعواملِ الخطرِ. يشـرحُ الفصـلُ الآليَّةَ الإمراضـيَّةَ لحدوثِ سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرأسِ والعنقِ (SCCHN) ويميِّزُ بين السَّرطانِ المُرتبطِ بفيروسِ الورمِ الحُليمي البشري (HPV) والسَّرطانِ غيرِ المُرتبطِ بهِ.
- **الفصلُ الثاني، التَّظاهُرُ السَّريريُّ، والتَّشخيصُ، والتَّقييمُ:** يستعرضُ الفصلُ المظاهرَ السَّريريَّةَ لـ SCCHN وفقاً للمنطقةِ التَّشـريحيَّةِ التي يُصـيبُها. يتحدَّثُ كذلكَ عن طرائقِ أخذِ الخزعاتِ من أجلِ تشخيصِ السَّرطانِ والمظاهرِ المرضيَّةِ (الباثولوجيَّةِ) التي تؤكِّدُ التَّشخيصَ. يشرحُ الفصلُ التَّصنيفَ المرحليَّ (staging) ويعرضُ جداولَ توضيحيَّةً مفصَّلةً.
- **الفصــلُ الثالثُ، علاجُ ســرطانِ الخلايا الحرشــفيَّةِ في الرَّأسِ والعُنقِ:** ويتحدَّثُ عن الطَّرائقِ الرَّئيسيَّةُ للعلاجِ الشَّافي في سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرأسِ والعنقِ (SCCHN). يستعرضُ

بدايةً الخياراتِ العلاجيَّةَ في السَّرطانِ الباكرِ ثمَّ في السَّرطانِ المتقدِّمِ موضعيَّاً. يشرحُ الفصلُ دورَ العلاجِ المناعي في المرضِ المتقدِّمِ موضعيَّاً.

- **الفصلُ الرَّابعُ، علاجُ سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعُنقِ النَّاكسِ و/أو النَّقيلي:** يشرحُ الفصلُ بدايةً أهميَّةَ وصعوبةَ SCCHN النَّاكس/النَّقيلي ويستعرضُ الاستراتيجيَّاتِ العلاجيَّةَ. يتحدَّثُ الفصلُ بإسهابٍ عن اختيارِ العلاجِ الجهازي للسَّرطانِ وفقاً للمعاييرِ السَّريريَّةِ والجُزيئيَّةِ على ضوءِ التَّطوُّراتِ النَّاشئةِ في العلاجِ المناعي. ويستعرضُ خياراتِ العلاجِ الإنقاذي (التَّلطيفي) مثلَ الجراحةِ والعلاجِ الشُّعاعي/إعادةِ التَّشعيعِ. يستعرضُ الفصلُ دورَ السيتوكسيمابِ في علاجِ SCCHN، ويشرحُ الدَّورَ المَرَضيَّ لمُستقبلِ عاملِ نمو البشرةِ (EGFR) في الإمراضيَّةِ والعلاجَ المُستهدفَ لها بالأضدَّادِ وحيدةِ النَّسيلةِ بما في ذلكَ السيتوكسيمابِ. ثمَّ يقدِّمُ الفصلُ شرحاً وافياً عن طريقةِ إعطاءِ السيتوكسيمابِ وآثارِهِ الجانبيَّةِ والسُّميَّةِ المُرتبطةِ به.

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

- **الفصلُ الأوَّلُ، هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِهِ:** ويحوي خلفيَّةَ البحثِ وأهميَّتهُ، وهدفَ البحث، وموادَّ وطرق البحث (تصميم الدراسة، وعيِّنة البحث، ومعايير الاشتمال والاستبعاد، وطريقة العمل وكذلك الدراسة الإحصائيَّة المتَّبعة ونموذجَ الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استُخدِمت في البحث).
- **الفصلُ الثاني، نتائجُ البحثِ:** ويحوي عرضاً للنتائجِ الإحصائيَّةِ.
- **الفصلُ الثالثُ، المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالميَّةِ:** ويحوي مراجعةً للنتائجِ التي تمَّ التوصُّلُ إليها ومقارنتها مع نتائج الدراساتِ العالميَّةِ المشابهةِ.
- **الفصلُ الرابعُ، الاستنتاجاتُ والتوصياتُ:** ويحوي خلاصةَ نتائج البحث والمقترحات المستقبليَّةِ لإجراءِ دراساتٍ حول هذا الموضوع لاحقاً.

البابُ الثَّاني: القسمُ النظريُّ

يتألَّف البابُ الثَّاني من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ:** مقدِّمةٌ عن سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ
- **الفصلُ الثَّاني:** التَّظاهُرُ السَّريريُّ، والتَّشخيصُ، والتَّقييمُ
- **الفصلُ الثالثُ:** علاجُ سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعُنقِ
- **الفصلُ الرَّابعُ:** علاجُ سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعُنقِ النَّاكسِ و/أو النَّقيلي

الفصلُ الأوَّلُ: مقدِّمةٌ عن سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ

١-١-مقدِّمة:

يتطوَّرُ سـرطانُ الخلايا الحرشـفيَّةِ في الرَّأسِ والعُنقِ (SCCHN) من الظَّهارةِ المُخاطيَّةِ في تجويفِ الفمِ والبلعومِ والحُنجرةِ، وهو أكثرُ الأورامِ الخبيثةِ شـيوعاً في الرَّأسِ والعُنقِ (الشـكل ١) [21]. يختلفُ عبءُ هذا السَّرطانِ باختلافِ البُلدانِ والمَناطقِ، وقد ارتبطَ عموماً بالتَّعرُّضِ للمُسَرطِناتِ المُشتَقَّةِ من التَّبغِ، أو الإفراطِ في استهلاكِ الكحولِ، أو كليهما. ويتزايدُ ارتباطُ الأورامِ التي تنشأُ في البلعومِ الفموي بالإصـابةِ السَّـابقةِ بالسُّـلالاتِ المُسـرطِنةِ لفيروسِ الورمِ الحُليمي البَشـري (human papillomavirus) (HPV)، وخاصَّةً HPV-16، وبدرجةٍ أقلَّ HPV-18 وسلالاتٍ أخرى [22]. ونظراً إلى أنَّ أكثرَ الأنواعِ المُسرطِنةِ شيوعاً لهذا الفيروسِ (HPV-16 وHPV-18) مشمولةٌ في لقاحاتِ HPV المُعتَمَدةِ من إدارةِ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةِ (Food and Drug Administration) (FDA)، فمِنَ المُمكنِ الوقايـةُ من SCCHN الإيجابيِّ لـ HPV من خلالِ حملاتِ تطعيمٍ ناجحةٍ في جميعِ أنحاءِ العالمِ [21].

لا تزالُ سرطاناتُ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعُنقِ في تجويفِ الفمِ والحُنجرةِ مرتبطةً بشكلٍ رئيسي بالتَّدخينِ، ويُشارُ إليها الآن مجتمعةً باسمِ SCCHN السَّلبيَّةِ لـــ HPV. لم تُثبَت فعاليَّةُ أيِّ استراتيجيَّةٍ للمسحِ، ويظلُّ الفحصُ السَّريريُّ الدَّقيقُ هو النَّهجُ الأساسيُّ للكَشفِ المُبكرِ. على الرُّغمِ من أنَّ نسبةً من الآفاتِ الفمويَّةِ ما قبلِ الخبيثةِ، والتي تتظاهرُ على شكلِ طلاوةٍ بيضاء (leukoplakia) أو طلاوةٍ حمراء (erythroplakia)، تتطوَّرُ إلى سرطانٍ غازٍ، إلَّا أنَّ غالبيَّةَ المرضى يتظاهرونَ بـ SCCHN في مرحلةٍ مُتقدِّمةٍ دونَ وجودِ قصَّـةٍ مرضـيَّةٍ للإصـابةِ بآفةٍ ما قبلِ خبيثةٍ [21]. يُعالَجُ سرطانُ الخلايا الحرشـفيَّةِ في تجويفِ الفمِ عادةً بالاسـتئصـالِ الجراحي، يليهِ العلاجُ المُسـاعدُ الشُّـعاعيُّ أو الكيميائيُّ مع الإشـعاعِ

والمعروفُ باسمِ العلاجِ الكيميائي الشُّعاعي (chemoradiotherapy) (CRT) وفقاً لمرحلةِ المرضِ. ويُعدُّ CRT النَّهجَ الأساسيَّ لعلاجِ أنواعِ السَّرطانِ التي تنشأُ في البلعومِ أو الحنجرةِ [21].

عادةً ما يكونُ إنذارُ SCCHN الإيجابيّ لـــ HPV أفضلَ من إنذارِ SCCHN السَّلبي لهُ، وتختبرُ الدِّراساتُ الجاريةُ فعاليَّةَ تقليلِ الجُرعةِ العلاجيَّةِ (سواءً العلاجِ الشُّعاعي أو العلاجِ الكيميائي) في SCCHN الإيجابيّ لـ HPV. باستثناءِ سرطاناتِ تجويفِ الفمِ في مراحلها المُبكِّرة (التي تُعالَجُ بالجراحةِ فقط) أو سرطاناتِ الحُنجرةِ (التي تستجيبُ للجراحةِ أو العلاجِ الشُّعاعي فقط)، يتطلَّبُ علاجُ غالبيَّةِ حالاتِ SCCHN مقارباتٍ علاجيَّةً مُتعدِّدةَ الوسائطِ. وقد اعتمدت إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةُ (FDA) دواءَ السِّيتوكسيماب (cetuximab)، وهو ضدٌّ وحيدُ النَّسيلةِ لمُستقبلاتِ عاملِ نمو البشرةِ (EGFR)، كمُحسِّسٍ شُعاعي، بمُفردِهِ أو مع العلاجِ الكيميائي، لعلاجِ الأمراضِ النَّاكسةِ أو النَّقيليَّةِ [23]. وعلى الرُّغمِ من أنَّ السِّيتوكسيماب أقلُّ فعاليَّةً من السيسبلاتين كمُحسِّسٍ شعاعي في الأمراضِ المُرتبطةِ بـــ HPV [24]، فإنَّهُ يُستَخدَمُ غالباً لدى المرضى غيرِ المُؤهَّلينَ للعلاج بالسيسبلاتين. وافقت إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةُ على مُثبِّطاتِ نقاطِ التفتيشِ المناعيَّةِ (pembrolizumab وnivolumab) لعلاجِ SCCHN النَّاكسِ أو النَّقيليّ المُقاومِ للسيسبلاتين. كما اعتُمِدَ pembrolizumab كعلاجٍ من الخطِّ الأوَّلِ للمرضى الذين يعانونَ من مرضٍ غيرِ قابلٍ للاستئصال أو مرضٍ نقيليٍّ [11].

٢-١-نظرةٌ تشريحيَّةٌ:

يمكنُ أن تنشأَ سرطاناتُ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ من عدَّةِ مناطقٍ تشريحيَّةٍ تشمل ما يلي:

تجويفُ الفمِ (oral cavity): يشملُ تجويفُ الفمِ الغشاءَ المُخاطيَّ للشَّفتين (وليسَ الشَّفةَ الخارجيَّةَ الجافَّةَ)، والغشاءَ المُخاطيَّ الخديَّ، واللسانَ الأماميَّ، وقاعَ الفمِ، والحنكَ الصَّلبَ، واللثَّةَ العلويَّةَ والسُّفليَّةَ. تُحدَّدُ الحافَّةُ الأماميَّة لتجويفِ الفمِ بالجزءِ من الشَّفةِ الذي يُلامِسُ الشَّفةَ المُقابلةَ (أي الغشاءَ المخاطيَّ الرَّطبَ). أما الحافَّةُ الخلفيَّةُ فتُحدَّدُ بالحُليماتِ الكأسيَّةِ للِّسانِ، والأعمدةِ اللَّوزيَّةِ الأماميَّةِ (العضلات

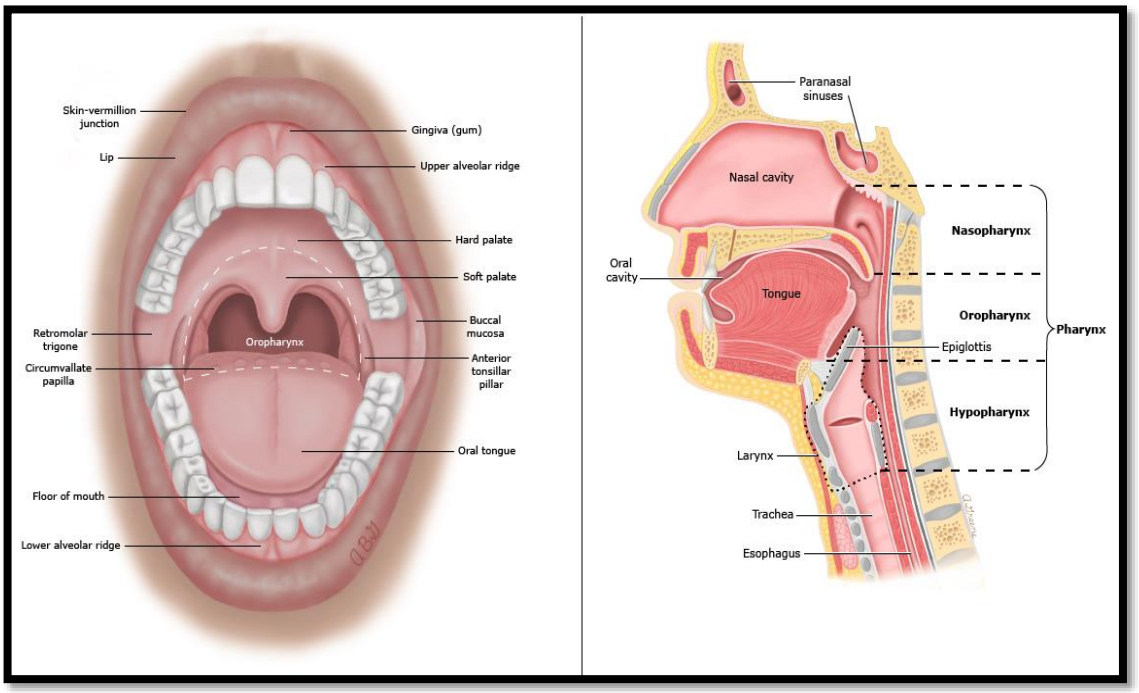
اللهاتيَّة اللسانيَّة)، والحافَّةِ الخلفيَّةِ للحنكِ الصَّلبِ. تُحدَّدُ الحدودُ الجانبيَّةُ لتجويفِ الفم بالمنطقةِ الشدقيَّةِ الماضغةِ (الغشاءِ المُخاطي الخدِّي للخدين) والمثَّلثِ خلفَ الرَّحى (الشكل ١) [21].

البلعوم (Pharynx): ينقسمُ البلعومُ إلى البلعومِ الأنفي، والبلعومِ الفموي، والبلعومِ السُّفلي (الشكل ١) [21].

- **البلعومُ الأنفي (nasopharynx):** يُشكِّلُ البلعومُ الأنفيُّ امتداداً للتَّجويفِ الأنفي. تُحدَّدُ الحدودُ بين التجويفِ الأنفي والبلعوم الأنفي بالفتحاتِ الخلفيَّةِ للتجويف الأنفي. يُحدَّدُ البلعومُ الأنفيُّ من الأعلى بالقاعدية الوتديَّةِ والقاعديَّةِ القذاليَّةِ، ومن الأسفلِ بالحنكِ الصَّلبِ والرَّخو. وتُشكِّلُ العضلةُ أمامَ الفقريَّةِ والحافَّةُ الأماميَّةُ للعمودِ الفقري الرقبي عند المستويين C1 وC2 الحافَّةَ الخلفيَّةَ للبلعومِ الأنفي. يشملُ البلعومُ الأنفيُّ أيضاً الزَّوائدَ الأنفيَّةَ (اللوزتين البلعوميتين الأنفيتين)، الواقعتين في السَّقفِ المُتوسِّطِ للبلعومِ الأنفي.
- **البلعومُ الفمويُّ (oropharynx):** يُشكِّلُ الحنكُ الرَّخو الحدَّ الفاصلَ بين البلعومِ الأنفي والبلعومِ الفموي. ينفصلُ البلعومُ الفمويُّ من الأمام عن تجويفِ الفم بالحُليماتِ الكأسيَّةِ والأعمدةِ اللَّوزيَّةِ الأماميَّةِ. اللَّوزتانِ الحنكيَّتان، والأعمدةُ اللَّوزيَّةُ الخلفيَّةُ، وقاعدةُ اللسانِ (الثُّلثُ الخلفيُّ من اللسانِ)، والأخاديدُ، والحنكُ الرَّخو، والجدارُ البلعوميُّ الخلفيُّ هي هياكلُ البلعومِ الفموي. أمَّا من الأسفل، فيُحدَّدُ البلعومُ الفمويُّ بالعظمِ اللَّامي والثنياتِ البلعوميَّةِ اللسانيَّةِ.
- **البلعومُ السُّفليُّ (hypopharynx):** يشملُ البلعومُ السُّفليُّ الجيوبَ الكُمثريَّةَ، والسَّطحَ الخلفيَّ للحُنجرةِ، والجدرانَ البلعوميَّةَ السُّفليَّةَ والخلفيَّةَ والجانبيَّةَ.

الحنجرةُ (larynx): تنقسمُ الحنجرةُ إلى ثلاثِ مناطقٍ تشريحيَّةٍ: الحنجرةُ فوقَ المزمارِ (supraglottic larynx)، والحنجرةُ المزماريَّةُ (glottic larynx) (الحبالُ الصَّوتيَّةُ الحقيقيَّةُ والغشاءُ المخاطيُّ للأصورةِ الأماميَّةِ والخلفيَّةِ)، والحنجرةُ تحتَ المزمارِ (subglottic larynx)، التي تمتدُّ إلى الحافَّةِ السُّفليَّةِ للغضروفِ الحَلقي [21].

التجويفُ الأنفيُّ والجيوبُ الأنفيَّةُ المجاورةُ: تشــملُ التجويفَ الأنفيَّ والجيوبَ الأنفيَّةَ (الفكّي العلوي، والغربالي، والوتدي، والجبهي) [21].



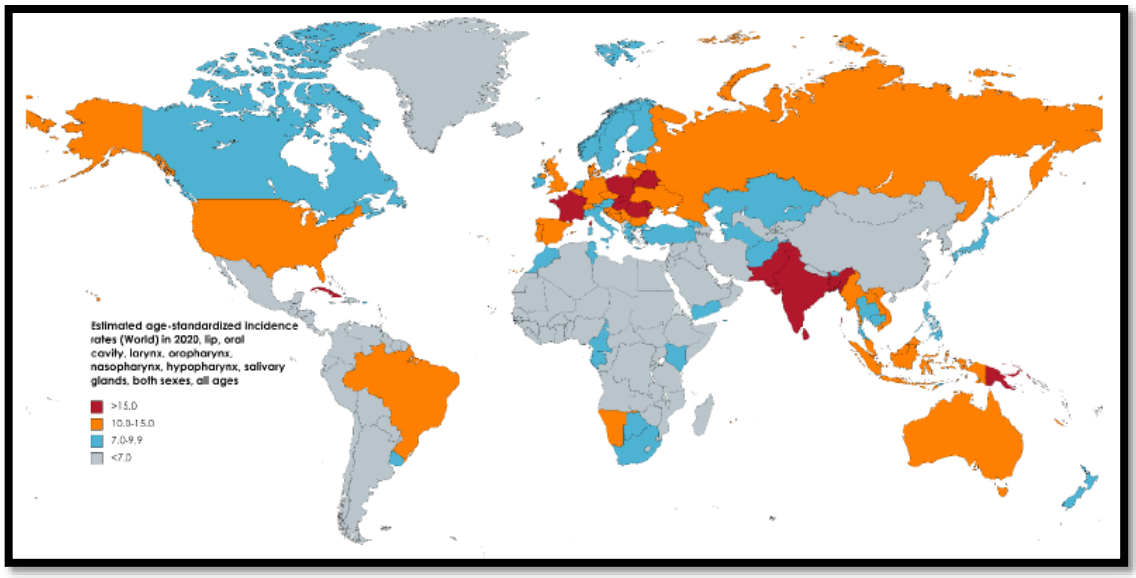
الشكل (١): المواقعُ التَّشريحيَّةُ لتطوُّرِ سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعُنقِ (SCCHN) [21]

٣-١-الوبائيَّاتُ:

٣-١-١- الحدوثُ، والانتشارُ، والوفيَّاتُ:

وفقاً لأحدثِ تقديراتِ GLOBOCAN (٢٠٢٠)، يُعدُّ ســرطانُ الخلايا الحرشــفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) سادسَ أكثرِ أنواعِ السَّرطانِ شيوعاً على مستوى العالمِ، حيثُ يُقدَّرُ عددُ حالاتِ الإصـابةِ الجديدةِ به بنحو ٨٩٠ ألفَ حالةٍ (ما يُعادلُ ٤,٥% من إجمالي حالات تشـخيص السـرطان حول العالم) و٤٥٠ ألفِ حالةِ وفاةٍ سنويَّاً (ما يُعادل ٤,٦% من وفيَّاتِ السَّرطانِ العالميَّةِ) [1]. ويشملُ معدَّلُ الإصــابةِ ما يُقارب ٣٨٠ ألفِ حالةِ إصــابةٍ بســرطانِ الشَّــفةِ وتجويفِ الفمِ، و١٨٥ ألفِ حالةِ

إصـابةٍ بسـرطانِ الحُنجرةِ، و١٣٣ ألفِ حالةِ إصـابةٍ بسـرطانِ البلعومِ الأنفي، و٩٨ ألفِ حالةِ إصـابةٍ بسـرطانِ البلعوم الفموي، و٨٤ ألفِ حالة إصـابة بسـرطانِ البلعوم السُّـفلي (hypopharynx)، و٥٤ ألفَ حالةِ إصـــابةٍ بســـرطانِ الغُدَدِ اللُّعابيَّةِ [1]. يســـتمرُّ معدَّلُ حدوثِ SCCHN في الارتفاعِ، ومنَ المُتوقَّعِ أن يرتفعَ بنسبةِ ٣٠% (أي ١,٠٨ مليون حالةٍ جديدةٍ سنويَّاً) بحلولِ عام ٢٠٣٠ [25].



الشكل (٢): الحدوثُ العالميُّ لسرطانِ الرَّأسِ والعُنقِ حرشفي الخلايا (SCCHN) [25]

يرتبطُ ارتفاعُ معدَّلِ انتشـارِ SCCHN في مناطق مثلَ جنوبِ شـرقِ آسـيا وأسـتراليا باسـتهلاكِ منتجاتٍ تحتوي على موادٍّ مُســـرطنةٍ مُحدَّدةٍ، في حين ســـاهَمَت المُعدَّلاتُ المُتزايدةُ للخمجِ البلعومي الفموي بفيروسِ الورمِ الحُليمي البَشـــري (HPV) في ارتفاعِ معدَّلِ انتشـــارِ SCCHN في الولاياتِ المُتَّحدةِ الأمريكيَّةِ وأوروبا الغربيَّةِ [25].

عموماً، يكونُ الرِّجالُ أكثرَ عُرضةً للإصابةِ بـــ SCCHN من النِّساءِ بمرَّتينِ إلى أربعِ مرَّاتٍ. يبلغُ متوسِّطُ عُمرِ تشخيصِ SCCHN غيرِ المُرتبطِ بـ HPV قرابةَ ٦٦ عاماً، بينما يبلغ متوسِّطُ عُمرِ تشخيصِ SCCHN المُرتبطِ بـ HPV وسرطانِ البلعوم الأنفي المُرتبطِ بفيروس إبشتاين بار حوالي ٥٣ عاماً و٥٠ عاماً على التَّوالي [26].

تَحسَّنَ مُعدَّلُ البقيا لمرضى SCCHN تحسُّناً طفيفاً خلالَ العُقودِ الثَّلاثةِ الماضيةِ، فعلى سبيلِ المثالِ، ارتفعَ معدَّلُ البقيا لمدَّةِ خمسِ سنواتٍ من ٥٥% خلال الفترة ١٩٩٢-١٩٩٦ إلى ٦٦% خلال الفترة ٢٠٠٢-٢٠٠٦ عندَ تحليلِهِ في جميعِ الفئاتِ العمريَّةِ والمَواقِعِ التَّشريحيَّةِ ضمنَ "سجِّلِ الترصُّدِ والوبائيَّاتِ والنتائجِ النهائيَّةِ" (Surveillance, Epidemiology, and End Results) (SEER) [27]. ولاحظَ تحليلُ المَجموعاتِ الفرعيَّةِ تَحسُّناً في معدَّلِ البقيا في جميعِ الفئاتِ العمريَّةِ باستثناءِ المرضى الأكبرِ سنَّاً (٧٥ عاماً فما فوق) وفي جميعِ المواقعِ التَّشريحيَّةِ باستثناءِ الحُنجرةِ، حيثَ ظلَّ مُعدَّلُ البقيا ثابتاً. يُعزَى تَحسُّنُ معدَّلاتِ البقيا جُزئيَّاً إلى ظهورِ SCCHN المُرتبطِ بـ HPV، وهي فئةٌ سكانيَّةٌ ذاتُ إنذارٍ أفضل، وليسَ إلى تَحسُّنٍ في العلاجِ مُتعدِّدِ الوسائطِ بحدِّ ذاتهِ. وقد أشارَ تحليلٌ لاحقٌ لـ SEER، يتضمَّنُ تقييماً نسيجيَّاً لفيروسِ الورمِ الحُليمي البَشري، إلى تحسُّنٍ في معدَّلاتِ البقيا لدى مرضى SCCHN الإيجابيين لـــ HPV، وليسَ السَّلبيين له [28]. بالإضافةِ إلى الوفيَّاتِ النَّاجمةِ مباشرةً عن SCCHN، يُسجِّلُ النَّاجونَ من هذا السَّرطانِ ثاني أعلى معدَّلِ انتحارٍ (٦٣,٤ حالةٍ لكل ١٠٠ ألفِ شخصٍ) بعدَ مرضى سرطانِ البنكرياس (٨٦,٤ حالةٍ لكل ١٠٠ ألفِ شخص)، مقارنةً بالنَّاجين من أنواعٍ أخرى من السَّرطانِ (٢٣,٦ حالة لكل ١٠٠ ألفِ شخصٍ). ويُحتمَلُ أن تكونَ الشدَّةُ النفسيَّةُ وتدهورُ جودةِ الحياةِ من العواملِ الرَّئيسيَّةِ الكامنةِ وراءَ الانتحارِ [29].

٣-١-٢- عواملُ الخطرِ:

كشفتِ الدِّراساتُ الوبائيَّةُ عن مجموعةٍ مُتنوعةٍ من عواملِ الخطرِ للإصابةِ بسرطانِ الرَّأسِ والعُنقِ حرشفي الخلايا (SCCHN)، وفقاً لتصنيفِ الوكالةِ الدُّوليَّةِ لبحوثِ السَّرطانِ (Agency for Research on Cancer) (IARC) التَّابعةِ لمُنظَّمةِ الصَّحَّةِ العالميَّةِ [25]. تشملُ عواملُ الخطرِ هذهِ استهلاكَ التَّبغِ، واستهلاكَ الكُحولِ، والتَّعرُّضَ للملوثَّاتِ البيئيَّةِ، والإصابةَ بالفيروساتِ، وتحديداً فيروسِ الورم الحُليمي البَشري (HPV) وفيروسِ إبشتاين بار [21]. يُعَدُّ استهلاكُ التَّبغِ والكُحولِ من عواملِ الخطرِ عاليةِ الخطورةِ الأكثرِ انتشاراً جغرافيَّاً. وتجدرُ الإشارةُ إلى أنَّ مُستخدمي كلتا المادَّتين بكثافةٍ

يكونونَ أكثرَ عُرضةً للإصابةِ بـــ SCCHN بأكثرَ من ٣٥ ضعفاً [25]. بينَ بعضِ سكَّانِ منطقةِ آسيا والمُحيطِ الهادئ، يرتبطُ سرطانُ تجويفِ الفمِ بمضغِ مُنتجاتِ جوزِ الأريكا (areca nut)، وأوراقِ التنبول (betel leaf)، بالإضافةِ إلى التَّوابلِ وفقاً للعاداتِ المَحليَّةِ [21]. يرتبطُ استخدامُ مُنتجاتِ جوزِ الأريكا أو التنبول بارتفاعِ معدَّلاتِ الإصابةِ بسرطانِ تجويفِ الفمِ خاصَّةً في الهندِ (الأوَّلُ والرَّابعُ بين أكثرِ أنواعِ السَّرطانِ شيوعاً بينَ الرِّجالِ والنِّساءِ في الهندِ على التَّوالي)، وتايوان، وبعضِ مقاطعاتِ الصين [21].

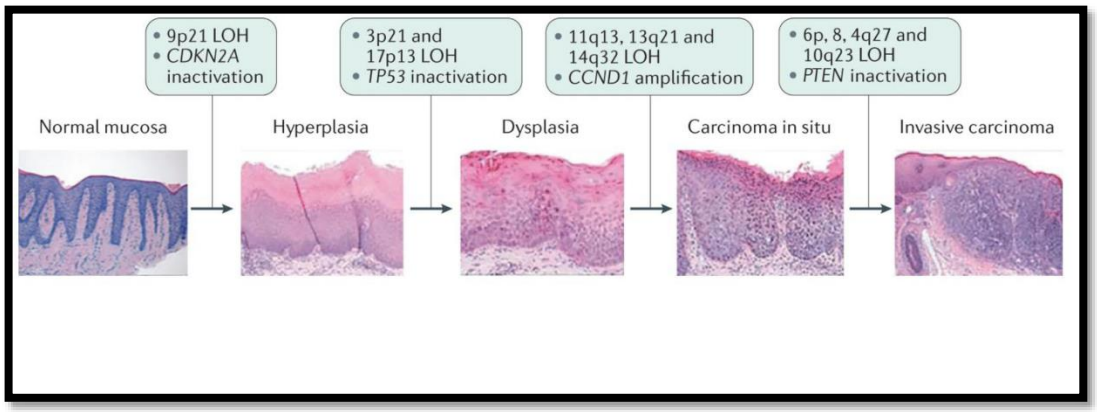
يُعَدُّ التَّعرُّضُ لمُلوِّثاتِ الهواءِ المُسرطِنَةِ، بما في ذلكَ الموادُّ الكيميائيَّةُ العضويَّةُ وغيرُ العضويَّةِ، عاملَ خطرٍ للإصابةِ بـــ SCCHN، وخاصَّةً في البُلدانِ/المَناطقِ النَّاميةِ التي يتفاقَمُ فيها تلوُّثُ الهواءِ، مثلَ الهندِ والصين [30] [31]. تشملُ عواملُ الخطرِ الأخرى التَّقدُّمَ في السنِّ، وسوءَ نظافةِ الفمِ، واتِّباعَ أنظمةٍ غذائيَّةٍ تفتَقِرُ إلى الخضراواتِ [25]. فيما يتعلَّقُ بالعواملِ الخمجيَّةِ، يُعرَفُ الخمجُ المُستمرُّ بـــ HPV وفيروسِ إبشتاين بار بأنهُ عاملُ خطرٍ مُسبِّبٍ لـــ SCCHN، والذي ينشأ من البلعومِ الفموي والبلعوم الأنفي، على التوالي [32] [33]. تتراوحُ نسبةُ الذُّكورِ إلى الإناثِ في حالاتِ SCCHN الإيجابي لـ HPV بين ٣ و٦ [34]، وهو ما يُفسَّرُ بالمعدَّلاتِ المرتفعةِ للخمجِ الفموي البلعومي المُستمرِّ بـــ HPV بين الذُّكورِ. تنتقلُ عدوى HPV المؤديَّةِ إلى SCCHN بشكلٍ رئيسيٍّ عن طريقِ الجنسِ الفَموي [21].

بالإضافةِ إلى ذلكَ، تُسهِمُ العواملُ الوراثيَّةُ أيضاً في خطرِ حدوثِ SCCHN. الأفرادُ المُصابونَ بفقرِ دم فانكوني معرَّضونَ لخطرِ الإصابة بـــ SCCHN، وخاصَّةً سرطاناتِ تجويفِ الفمِ، بنسبةٍ تتراوحُ بين ٥٠٠ و٧٠٠ ضعف [35]. أظهرتِ التَّحليلاتُ أنَّ تعدُّدَ الأشكالِ (polymorphism) في الجيناتِ المُشارِكةِ في استقلابِ الموادِّ المُسرطِنَةِ وفي المناعةِ يرتبطُ بزيادةِ خطرِ الإصابةِ، بما في ذلكَ تعدُّدُ الأشكالِ في مستضد الخلايا اللَّمفاويَّةِ التَّائيَّةِ السَّامَّةِ ٤، وإنترلوكين-١٠، والسيتوكروم P450 1A1، [21]. وبالتَّالي، فإنَّ انخفاضَ القُدرةِ على استقلابِ المُوادِّ المُسرطِنَةِ وضعفَ المناعةِ قد يُسهِمَانِ في حدوثِ SCCHN [21].

٤-١-الآليَّاتُ/الفزيولوجيا المرضيَّةُ:

٤-١-١- التَّكوينُ، والتَّطوُّرُ، والخليَّةُ الأصليَّةُ:

ينشأ سرطانُ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) من الخلايا الظَّهاريَّةِ المُخاطيَّةِ التي تُبطِّنُ تجويفَ الفمِ والبلعومِ والحُنجرةِ والمسارِ الأنفي الجيبي. من النَّاحيةِ النَّسيجيَّةِ، يتبعُ التَّطوُّرُ إلى SCCHN الغازيةِ سلسلةً من الخطواتِ المُنظَّمةِ، تبدأُ بفرطِ تنسُّجِ الخلايا الظَّهاريَّةِ، يليهِ خللُ التَّنسُّجِ (الخفيفُ، والمتوسِّطُ، والشَّديدُ)، ثم السَّرطانُ اللابذُ (*in situ*)، وفي النِّهايةِ السَّرطانُ الغازي (الشكل ٣) [21].



الشكل (٣): تطوُّرُ سرطاناتِ الرأسِ والعنقِ حرشفيَّةِ الخلايا (SCCHN) والأحداثُ الجينيَّةُ الرَّئيسيَّةُ [21]

ونظراً إلى الطَّبيعةِ غيرِ المُتجانسةِ لـ SCCHN، فإنَّ الخليَّةَ الأصليَّةَ (cell of origin) تعتمدُ على الموقعِ التَّشريحي والعاملِ المُسبِّبِ (مادَّةٍ مُسرطنةٍ أو فيروسٍ). ومعَ ذلكَ، في كلِّ حالةٍ، تُعدُّ الخلايا الجذعيَّةُ أو السَّلفيَّةُ البالغةُ الطَّبيعيَّةُ مُرشَّحةً على الأرجحِ لتكونَ الخليَّةَ الأصليَّةَ. إذ تُشكِّلُ الخلايا الجذعيَّةُ السَّرطانيَّةُ (cancer stem cells) (CSCs) لـ SCCHN، القادرةُ على توليدِ الأورامِ في اختباراتِ الزَّرعِ، نسبةً ضئيلةً (١-٣%) من خلايا الأورامِ الأوَّليَّةِ [36]، ولكن على الرُّغمِ من مقاوَمَتِها المُتأصِّلةِ للأدويةِ التَّقليديَّةِ، فإنَّها تُمثِّلُ أهدافاً جذَّابةً لأدويةٍ مُستهدِفَةٍ جديدةٍ [21].

من الظَّواهرِ السَّريريَّةِ المُهمَّةِ التي يجبُ مراعاتُهَا عندَ تحديدِ الخليَّةِ الأصلِ في سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ تطوُّرُ الأورامِ البدئيَّةِ الثَّانويةِ (second primary tumors) (SPTs). تنشأُ الأورامُ الأوليَّةُ الثانويةُ المُتزامِنَةُ و/أو مُتبدِّلَةُ التَّوقيتِ بمعدَّلاتٍ عاليةٍ جدَّاً بعدَ تشخيصِ الورمِ الأوَّلي، ويمكنُ أن تتمركَزَ في مواقعٍ تشريحيَّةٍ مُميَّزةٍ في منطقةِ الرَّأسِ والعنقِ، أو المريء، أو الرئتين [37]. وكثيراً ما تكونُ هذهِ الأورامُ مُميتةً [21].

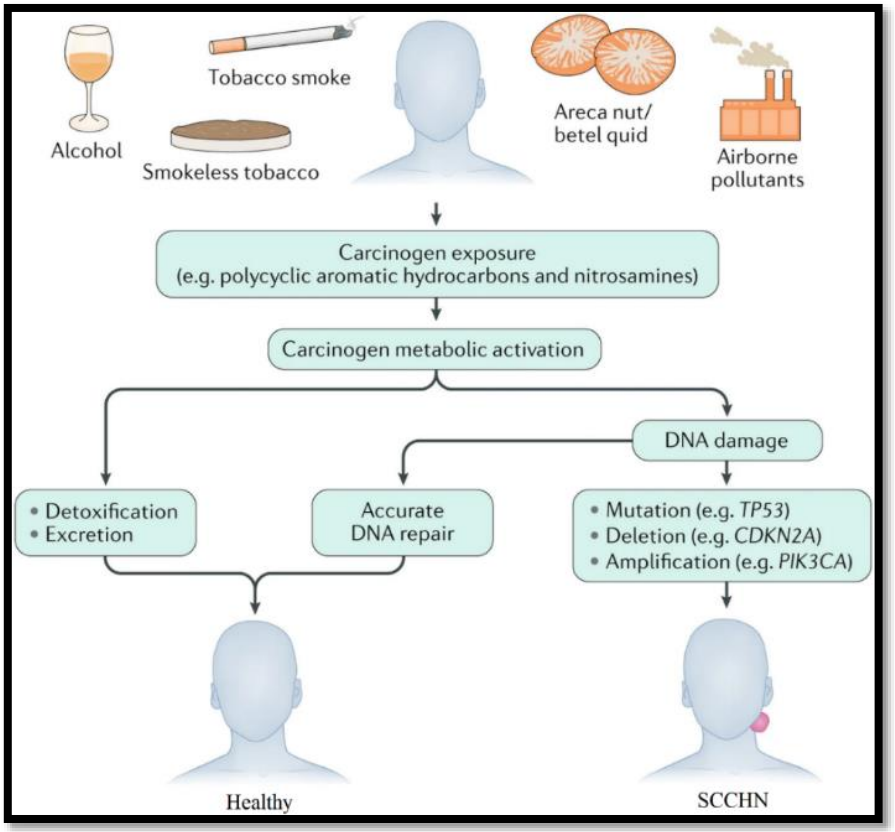
٤-١-٢- الأحداثُ المبدئيَّةُ والمُبكِّرةُ:

أوَّلاً، سرطانُ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ السلبيُّ لفيروسِ الورمِ الحُليمي البَشري:

يُعدُّ استهلاكُ التَّبغِ عاملَ الخطرِ الرَّئيسي للإصابةِ بـ SCCHN السَّلبي لـ HPV. يتكوَّنُ التَّبغُ من أكثرَ من ٥٠٠٠ مادَّةٍ كيميائيَّةٍ مُختلفةٍ. في التَّبغِ غيرِ المُدخَّن، تُعَدُّ النيتروزأمينات المادَّةَ المُسرطِنَةَ السَّائدةَ، بينما الموادُّ المُسرطِنةُ في جوز الأريكا ونبات التنبول غيرُ مُعرَّفةٍ جيّداً [38]. تخضعُ الموادُّ المُسرطِنَةُ المُشتقَّةُ من التَّبغِ لتنشيطٍ استقلابيٍّ، إذ يمكنُ لعددٍ من المُستقلَبَاتِ التَّفاعليَّةِ لهذهِ المُوادِّ المُسرطنةِ تكوينَ نواتجِ إضافيةٍ تساهميَّةٍ للحمضِ النووي، والتي، إذا لم تُصلح بشكلٍ صحيحٍ، قد تؤدِّي إلى طفراتٍ وتشوُّهاتٍ جينيَّةٍ أخرى (الشكل ٤) [1].

يعتمدُ ميلُ المُوادِّ المُسرطنةِ في التَّبغِ إلى تعزيزِ التَّغيُّراتِ الجينيَّةِ والتَّحوُّلِ الورمي على الأرجحِ، على التَّوازُنِ بين التَّنشيطِ الاستقلابي مقابلَ إزالةِ السُّمومِ وإصلاحِ الحمضِ النووي (الشكل ٤). يرتبطُ استخدامُ مُنتجاتِ التَّبغِ أيضاً بالالتهابِ في الأنسجةِ المُعرَّضةِ. ويتزامنُ مع الالتهابِ الإنتاجُ الموضعيُّ للسيتوكيناتِ والكيموكيناتِ وعواملِ النُّمو التي يمكنُ أن يكونَ لها دورٌ مُهمٌّ في تعزيزِ التَّكاثُرِ وتكوينِ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ، وفي النِّهايةِ، التَّسرطُنُ [21].

يُعدُّ الإفراطُ في استهلاكِ الكحولِ عاملَ خطرٍ رئيسيٍّ آخرَ للإصابةِ بـــ SCCHN السَّلبي لـ HPV، ومن المعروفِ أنَّهُ يتآزرُ مع استخدامِ التَّبغِ لتعزيزِ التَّسرطُنِ [39]. قد يُستَخدَمُ الكحولُ كمذيبٍ للموادِّ المُسرطنةِ، ممَّا يزيدُ من تعرُّضِ الخلايا الظَّهاريَّةِ لهذهِ الموادِّ [21].



الشكل (٤): تطوُّرُ سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) سلبيّ HPV المُرتبطُ بالموادِّ المسرطنة [21]

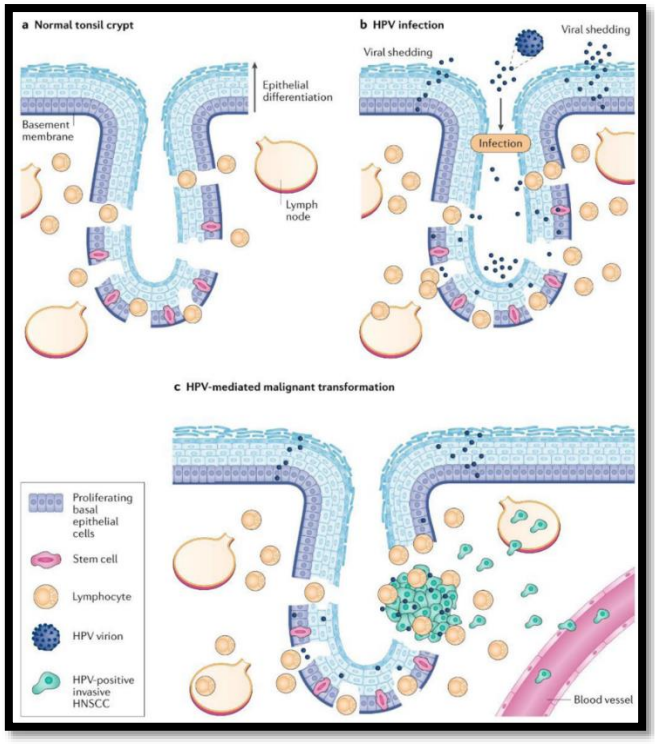
ثانياً، سرطانُ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ الإيجابيُّ لفيروسِ الورمِ الحُليمي البَشري:

تُعدُّ الإصابةُ بـــ HPV عاملَ خطرٍ مُتزايدَ الانتشارِ للإصابةِ بسرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN). يرتبطُ هذا الفيروسُ بمُعظَمِ ســـرطاناتِ البلعومِ الفموي (أكثر من ٧٠%)، وبأقليَّةٍ ضـــئيلةٍ من السَّـــرطاناتِ في مواقعٍ تشـــريحيَّةٍ أخرى في الرأسِ والعُنقِ [22]. يُظهِرُ SCCHN الإيجابيُّ لـــــ HPV اختلافاتٍ واضـــحةً عن SCCHN السَّـــلبي لهُ في التَّعبيرِ الجيني، والطَّفراتِ،

والخصائصِ المناعيَّةِ، مما يُبرِزُ الطَّبيعةَ البيولوجيَّةَ الفَريدة لهذا المرضِ. تُعد الإصابةُ بـــ HPV حدثاً مُبكِّراً في SCCHN الإيجابيُّ لـــ HPV، وتنشأ معظمُ هذهِ السَّرطاناتِ من خبايا عميقةٍ في اللَّوزتين الحنكيَّتين واللسانيَّتين (الشكل ٥) [21].

يُعدُّ HPV-16 النَّوعَ المُسبِّبَ الرَّئيسيَّ، على الرُّغمِ من اكتشافِ أنواعٍ أخرى من فيروساتِ HPV عالية الخطورةِ، بما في ذلك HPV-18، وHPV-31، وHPV-33، وHPV-52، لدى نسبةٍ صغيرةٍ من المرضى [40].

أثناءَ الإصابةِ بفيروسِ الورمِ الحُليمي البشري (HPV)، تسمحُ الطَّبيعةُ الشَّبكيَّةُ والمُتقطِّعةُ للظَّهارةِ الحرشفيَّةِ في الخلايا القاعديَّةِ بوصولِ الفيروسِ إلى الخلايا الجذعيَّةِ، والخلايا القاعديَّةِ المُتكاثرةِ والتي تُمثِّلُ خلايا أصلٍ مُحتملةٍ لـ SCCHN الإيجابي لـ HPV. [21]



الشكل (٥): الخمجُ بفيروسِ الورمِ الحُليمي البشري في خبايا اللَّوزتين وتطوُّرُ سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) إيجابي HPV [21]

يتكوَّنُ الجينومُ الفيروسيُّ من سبعةِ جيناتٍ مُبكِّرةٍ (E1–E7) وجينين متأخِّرين (L1 وL2). يُعدُّ الجينان ثنائيا التَّرابُطِ E6 وE7 أساسيَّين للتحوُّلِ السَّرطاني للخليَّةِ المُضيفةِ. يُشكِّلُ بروتين E6 مُركَّباً مع بروتين اليوبيكويتين الخلوي وبروتين p53 الكابتِ للورم. يرتبطُ بروتين E7 بقوَّةٍ بالبروتينِ المُرتبطِ بالورمِ الأرومي الشَّبكي (retinoblastoma–associated protein) (RB1)، وهو مُنظِّمٌ لدورةِ الخليَّةِ، ممَّا يُعزِّزُ تدميرَ RB1 وإطلاقَ عواملِ النَّسخِ. يعملُ الإدماجُ المُستقرُّ للجينوم الفيروسي في جينومِ المُضيفِ، والتَّأثيرُ المُنسَّقُ لبروتينات E6 وE7 على مستويات p53 وRB1 الخلويَّةِ، على التوالي، على تعزيزِ التَّحوُّلِ الخلوي. يلزمُ تراكمُ تعديلاتٍ جينيَّةٍ إضافيَّةٍ لتحفيزِ التَّحوُّلِ الكاملِ، بما في ذلكَ اكتسابُ الأنماطِ الظَّاهريَّةِ الغازية والنَّقيليَّةِ [41].

الفصلُ الثَّاني: التَّظاهُرُ السَّريريُّ، والتَّشخيصُ، والتَّقييمُ

١-٢-التَّظاهُرُ السَّريريُّ:

سرطانُ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) هو سرطانٌ يُصيبُ البالغين، ويبلغُ متوسِّطُ العُمرِ عندَ التَّشخيصِ ٦٦ عاماً للورمِ السَّلبيّ لفيروسِ الورمِ الحُليمي البَشري (HPV)، و٥٣ عاماً للورمِ الإيجابيّ لـــــ HPV، و٥٠ عاماً للورمِ الإيجابيّ لفيروسِ إبشـــتاين بار [25] [26]. وبغضّ النَّظرِ عن المُسبِّباتِ البيئيَّةِ أو الفيروسيَّةِ، فإنَّ الذُّكورَ أكثَرُ عُرضةً للإصابةِ بها من الإناثِ بشكلٍ ملحوظٍ في جميعِ أشكالِ SCCHN [34]. تعتمدُ الأعراضُ التَّقليديَّةُ لسرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ على كلٍّ من المَوقعِ التَّشريحي للورمِ الأوَّلي وسببِ الورمِ (سواءً كان مُسرطناً بيئيّاً أو HPV أو فيروس إبشتاين بار).

١-٢-١- أورامُ تجويفِ الفمِ:

عادةً ما تتظاهرُ سرطاناتُ تجويفِ الفمِ، بما في ذلكَ اللسانُ المُتحرِّكُ، وقاعُ الفمِ، والغشاءُ المُخاطيُّ للفمِ، والمُثلَّثُ خلفَ الرَّحى، والحنكُ الصَّـــلبُ، بقرحةٍ فمويَّةٍ غيرِ شـــافيةٍ [21]. غالباً ما تُشـــخَّصُ أورامُ تجويفِ الفمِ في مرحلةٍ مُبكرةٍ نتيجةً لتشـــخيصِ المَريضِ الذَّاتي للآفةِ الكُتليَّةِ وأعراضِـــها التي تُعيقُ الوظائفَ الأساسيَّةِ للأكلِ والكلامِ، مثلَ الألمِ عندَ المَضغِ أو عسرِ التلفُّظِ (dysarthria). ويُعزِّزُ الشَّكَّ السَّـــريريُّ بوجودِ عواملِ مُســـرطِنَةٍ بيئيَّةٍ مُصـــاحبةٍ، بما في ذلكَ اســـتخدامُ التَّبغِ غيرِ المُدخَّن أو القابلِ للاشتعالِ، والكحولُ، وضعفُ الأسنان [21].

١-٢-٢- أورامُ البلعومِ الفموي والبلعومِ السُّفلي سلبيَّةُ HPV:

عادةً ما تُصبِحُ الأورامُ الأوَّليَّةُ في البلعومِ الفموي، بما في ذلك قاعدةُ اللسانِ واللَّوزتان الحنكيَّتان والحنكُ الرَّخو والبلعومُ السُّـفليُّ، مُسـبِّبةً للأعراضِ في مرحلةٍ لاحقةٍ، نظراً إلى موقعها التَّشـريحي الخفي. عندَ وجودِ أعراضٍ مثلَ عسرِ البلعِ (dysphagia)، أو ألمِ البلعِ (odynophagia)، أو ألمِ الأذنِ (otalgia)، غالباً ما تُنذِرُ بورمٍ أكثرَ تقدُّماً. يُنصَـحُ بمعرفةِ القصَّـةِ الشَّـخصـيَّةِ لتعاطي التَّبغِ القابلِ للاشتعالِ والكحولِ عندَ ظهورِ مثلِ هذهِ الأعراضِ البلعوميَّةِ غيرِ النَّوعيَّةِ [21].

١-٢-٣- أورامُ الحنجرةِ:

غالبًا ما يُعاني مرضى سرطانِ الحُنجرةِ من تغيُّراتٍ في الصَّوتِ أو بحَّةٍ في الصَّوتِ، ممَّا يُؤدي إلى التَّشـخيصِ المُبكِّرِ. في حالِ إهمالِ الأورامِ، قد يُعاني المرضـى من زلَّةٍ تنفسـيَّةٍ، وفي النِّهايةِ انسدادٍ في مجرى الهواء، ممَّا يستدعي إجراءَ عمليَّةٍ جراحيَّةٍ لفغرِ الرُّغامى. تتضاعفُ عواملُ الخطرِ السُّـلوكيَّةُ لتعاطي التَّبغِ القابلِ للاشـتعالِ والكحولِ في الحنجرةِ وغيرِها من المواقعِ غيرِ المُصـابةِ بفيروسِ الورمِ الحُليمي البشري [41].

١-٢-٤- أورامُ البلعومِ الفموي إيجابيَّةُ HPV:

غالباً ما يتظاهرُ مرضى سرطانِ البلعومِ الفموي المُرتبطِ بـــ HPV بكتلةٍ غيرِ مُؤلمةٍ في العنقِ وورمٍ أوَّلي غيرِ عرضـيٍّ. تشملُ عواملُ الخطرِ السَّائدةُ لسرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) المُرتبطِ بـ HPV الجنسَ الذكريَّ وتعدُّدَ الشُّركاءِ الجنسيين مدى الحياة [42]. ومعَ ذلكَ، فإنَّ مُتوسِّطَ فترةِ الكمونِ التي تتراوحُ بين ١٠ و٣٠ عاماً من الإصابةِ الفمويَّةِ الأوَّليَّةِ حتَّى التَّشخيصِ النِّهائي لسـرطانِ البلعومِ الفموي إيجابيّ HPV يعني أنَّ عواملَ الخطرِ قد تكونُ صـعبةَ التَّحديدِ. وبالتَّالي، تُعدُّ كتلةُ العنقِ خبيثةً لدى جميعِ البالغين حتَّى يَثبُتَ العكسُ. في مراجعةٍ منهجيَّةٍ لجراحةِ

الفمِ الغازية بشـكل طفيف لتقييمِ ورمِ SCCHN الأوَّلي الخفي، والذي يتظاهرُ على شـكلِ كتلةٍ في العنقِ، كانت غالبيَّةُ الأورامِ إيجابيَّةً لـ HPV [43].

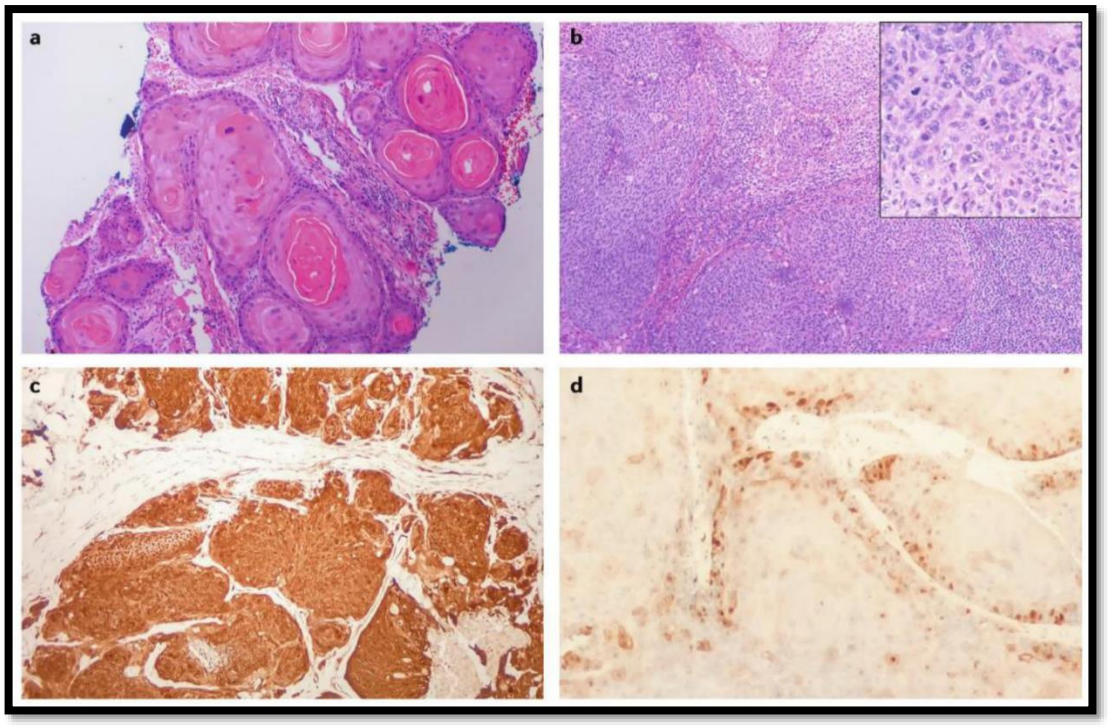
١-٢-٥- أورامُ البلعومِ الأنفي الإيجابيَّةُ لفيروس إبشتاين بار:

تشملُ الأعراضُ الأكثرُ شيوعاً لسرطانِ البلعومِ الأنفي وجودَ كتلةٍ في العنقِ، والرُّعافَ، وانسدادَ الأنفِ أحاديَّ الجانبِ [44]. ونظراً إلى قُربِ البلعوم الأنفي من قاعدةِ القحفِ، يمكنُ أن تتظاهرَ الأورامُ الأكثرُ تقدُّماً بفقدانِ السَّمعِ التَّوصيلي أو شللِ العصبِ القحفي. في شرقِ وجنوبِ شرقِ آسيا، حيثُ يُعَدُّ سرطانُ البلعومِ الأنفي الإيجابيُّ لفيروسِ إبشتاين بار مستوطناً، يتطلَّبُ ظهورُ كتلةٍ جديدةٍ في العنقِ لدى البالغين تقييماً كاملاً للرَّأسِ والعنقِ مع الاهتمامِ الوَثيقِ بالبَلعومِ الأنفي [21].

٢-٢-التَّشخيصُ:

٢-٢-١- التَّشريحُ المرضيُّ النَّسيجيُّ:

يجبُ تشخيصُ SCCHN بأخذِ خزعةٍ من الورمِ الرَّئيسي و/أو كتلةِ العُنقِ [45]. تعتمدُ طريقةُ الخزعةِ على موقعِ الآفةِ. عادةً ما تُجرى فحوصات الورمِ الرَّئيسي باستخدامِ الملقطِ ذي الكأس (cup forceps)، أو الخزعةِ الجراحيَّةِ، أو الخزعةِ الاستئصاليَّةِ، بينما يُجرى البزلُ بالإبرةِ الرَّفيعةِ (fine needle aspiration) (FNA) لكتلةِ العُنقِ المُشتَبَهِ بها. لا يُنصَحُ بإجراءِ خزعةٍ استئصاليَّةٍ لكتلةِ العُنقِ إلَّا إذا كانت عيِّنةُ خزعةِ FNA غيرَ تشخيصيَّةٍ بشكلٍ مُستمرٍّ، أو لم يتُمَّ تحديدُ موقعٍ رئيسيٍّ في التَّصويرِ المقطعي أو التنظيرِ البانورامي (panendoscopy)، أو في حالةِ الاشتباهِ في الإصابةِ باللمفوما [21]. بما أنَّ سرطانَ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) ينشأُ من الظَّهارةِ الطبقيَّةِ للغشاءِ المُخاطي العلوي للجهازِ الهضمي، فإنَّ الطَّيفَ النَّسيجيَّ المرضيَّ يمتدُّ بين اللانمطيَّةِ الخلويَّةِ والتَّمايُزِ الحُرشفي (الشكل ٦) [21].



الشكل (٦): التَّشريحُ النَّسيجيُّ المرضيُّ لسرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) [21]

(a) سرطانٌ حرشفيُّ الخلايا جيّدُ التَّمايُزِ في اللسانِ الفموي، يُظهر خلايا ناضجةٍ ذاتَ تقرُّنٍ شبهِ مُنظَّمٍ، ويتميَّزُ بـ "لؤلؤة الكيراتين" (تلوين بالهيموتوكسلين والإيوزين تكبير ١٠x). (b) سرطانٌ حرشفيُّ الخلايا ضعيفُ التَّمايُزِ في قاعدةِ اللِّسانِ (تكبير ١٠x). يُظهِرُ الشَّكلُ المُدرَجُ خلايا غيرَ ناضجةٍ ذاتَ تعدُّدِ أشكالٍ نوويٍّ وانقساماتٍ غيرَ نمطيَّةٍ دونَ تطبُّقٍ أو تقرُّنٍ واضحٍ (تكبير ٤٠x) (تلوين بالهيموتوكسلين والإيوزين). (c) سرطانٌ حرشفيُّ الخلايا في البلعومِ الفموي إيجابيٌّ لـ HPV، يتميَّزُ بتلوينٍ نووي وسيتوبلازمي منتشرٍ لبروتينِ دورة الخلية $p16^{INK4A}$ بواسطة التلويناتِ المناعيَّةِ الكيميائيَّةِ النَّسيجيَّةِ، ممَّا يدلُّ على الإصابةِ بـ HPV (تكبير ١٠x). (d) سرطانٌ حرشفيُّ الخلايا في البلعومِ الفموي سلبيٌّ لجين $p16^{INK4A}$ يُظهِرُ تلوُّناً طفيفاً بنفسِ ضدِّ $p16^{INK4A}$، وهي شدَّةُ تلوُّنٍ تُشيرُ إلى مرضٍ سلبيٍّ لـ HPV [1]

يُشبهُ الورمُ جيّدُ التَّمايُزِ الظَّهارةَ الطبقيَّةَ، حيثُ تنتظمُ الخلايا النَّاضجةُ في طبقاتٍ ذاتِ تقرُّنٍ غيرِ مُنتظمٍ، ويتجلَّى ذلك عادةً على شكل "لؤلؤةِ الكيراتين" (الشكل ٦a). يتميَّزُ الورمُ ضعيفُ التَّمايُزِ بخلايا غيرِ ناضجةٍ ذاتِ تعدُّدِ أشكالٍ نوويٍّ وانقساماتٍ غيرِ نمطيَّةٍ، مع غيابِ التَّطبُّقِ (stratification) والتَّقرُّنِ

(keratinization) المُنظَّمين أو وجودهما بالحدِّ الأدنى (الشـــكل b٦). تجدرُ الإشـــارةُ إلى أنَّ مدى التَّمايُزِ الحُرشـفي المَلحوظِ يرتبطُ ارتباطاً وثيقاً بالسَّـببِ: غالباً ما تكونُ خلايا SCCHN سـلبيَّةُ HPV متوسِّـطةَ أو جيِّدةَ التَّمايُزِ، مع الحفاظِ على التطبُّقِ والتقرُّنِ، بينما تكونُ خلايا SCCHN إيجابيَّةُ HPV ضعيفةَ التَّمايُزِ [46].

يمكنُ عادةً تشـخيصُ سـرطانِ الخلايا الحرشـفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) بناءً على الفحصِ النَّسيجي المَرضي الروتيني باستخدامِ تلوينِ الهيموتوكسلين والإيوزين. ومعَ ذلكَ، في حالةِ الأورامِ ضعيفةِ التَّمايُزِ، قد تكونُ التلويناتُ المناعيَّةُ الكيميائيَّةُ النَّسـيجيَّةُ ضـروريَّةً لتأكيدِ الأصـلِ الظَّهاري. تُلوَّنُ أورامُ SCCHN روتينيَّاً بأضـدَّادٍ للكيراتينِ الخلوي الشَّـاملِ (pancytokeratin) وواسـماتِ التَّمايُزِ الحُرشـفي [47]. يُعدُّ اختبارُ فيروسِ الورمِ الحُليمي البشـــري (HPV) إلزاميَّاً لجميعِ أورامِ البلعومِ الفموي أو الأورامِ الأوَّليَّةِ غيرِ المَعروفةِ، إذ يُعَدُّ عاملاً رئيســـيَّاً في التَّحديدِ الحديثِ لمرحلةِ المرضِ (staging) وإنذارِهِ. تتوفَّرُ تقنيَّاتٌ مُتعدِّدةٌ لتحديدِ حالةِ HPV، بما في ذلكَ الكشفُ عن RNA المرسال E6 وE7 باستخدامِ تفاعُلِ البلمرةِ المتسلسلِ (polymerase chain reaction) (PCR) بالانتساخِ العكسي، أو DNA لـ HPV باسـتخدامِ PCR أو التَّهجينِ الموضـعي، أو بروتينِ دورةِ الخليَّةِ $p16^{INK4A}$ باسـتخدامِ التلويناتِ المناعيَّةِ الكيميائيَّةِ النَّسـيجيَّةِ [48]. تتضـمَّنُ التَّوصـياتُ المُجمَعُ عليها من الكليَّةِ الأمريكيَّةِ للمشـرِّحين المرضـيين فحصَ جميعِ سـرطاناتِ البلعومِ الفموي المُشـخَّصـةِ حديثاً للكشـفِ عن HPV باسـتخدامِ التلويناتِ المناعيَّةِ الكيميائيَّةِ النَّسـيجيَّةِ للكشـفِ عن $p16^{INK4A}$، مع عتبةٍ تشـخيصـيَّةٍ تتمثَّلُ في التَّلوينِ النَّووي والسيتوبلازمي المُنتشرِ في أكثر من ٧٠% من خلايا الورمِ [49] (الشكل c٦) و(الشكل d٦).

٣-٢- تحديدُ المرحلةِ (staging):

بعدَ تأكيدِ الإصـابةِ بسـرطانِ الخلايا الحرشـفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) من خلالِ الفحصِ النَّسيجي المرضي، يشملُ تقييمُ مرحلةِ المرضِ الإجراءاتِ التَّاليةِ لجميعِ المرضى، بغضِّ النَّظرِ عن حالةِ الإصـابةِ بفيروسِ الورمِ الحُليمي البشري (HPV): فحصٌ كاملٌ للرَّأسِ والعُنقِ مع تأمُّلٍ مباشـرٍ لتجويفِ الفمِ وتنظيرِ الأنفِ والبلعومِ والحنجرةِ بالألياف البصـريَّةِ عندَ الحاجةِ، والتَّصـويرِ المَقطعي للرَّأس والعُنقِ باسـتخدامِ التَّصـويرِ المقطعي المُحوسَـبِ (computed tomography) (CT) أو الرَّنينِ المغناطيسـي (magnetic resonance imaging) (MRI) لتحديدِ مدى انتشـارِ المرضِ في المنطقةِ، والتَّصـويرِ المقطعي المُحوسَبِ للصَّدرِ لاستبعادِ احتماليَّةِ وجودِ نقائلٍ بعيدةٍ. يُفضَّلُ، عندَ توفُّرِهِ، استخدامُ التَّصويرِ المقطعي بـالإصـــدارِ البوزيتروني (positron emission tomography) (PET) لتحديدِ مرحلةِ المرضِ النَّقيلي البعيدِ لدى المرضـى الذين يعانونَ من أورامٍ مُتقدِّمةٍ موضـعيَّاً أو مرضٍ عُقديٍّ [50]. في مرضى سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) المُرتبطِ بالتَّبغِ، يستدعي خطرُ الإصابةِ بورمٍ أوَّلي ثانٍ مرتبطٍ بالتَّبغِ في الجهازِ الهضمي العلوي تحديدَ مرحلةِ المرضِ باستخدامِ التَّنظيرِ الشَّاملِ تحتَ التَّخديرِ، بما في ذلك التَّنظيرُ المُباشرُ للحنجرةِ، وتنظيرُ المري، وتنظيرُ القصباتِ [51]. ونظراً إلى أنَّ مرضـى SCCHN المُصابينَ بـــ HPV أو فيروس إبشتاين بار نادراً ما يتظاهرونَ بورمٍ أوَّلي ثانٍ، فيمكنُ استبعادُ التَّنظيرِ الشَّاملِ في مُعظَمِ الحالاتِ [49].

تُعدُّ مرحلةُ سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) وحالةُ الإصابةِ بـــ HPV الآن من العواملِ الرَّئيسـيَّةِ المُحدِّدةِ لإنذارِ SCCHN في أمريكا الشَّـماليَّةِ وأوروبا الغربيَّةِ. حتَّى عام ٢٠١٧، كان تحديدُ مرحلةِ SCCHN يشملُ تصـنيفَ المرضِ ضـمنَ كلِّ موقعٍ تشريحيٍّ فرعيٍّ (تجويفِ الفمِ، أو البلعومِ الفموي، أو البلعومِ السُّـفلي، أو الحنجرةِ) وفقًا لنظامِ الورمِ–العُقَدِ–النَّقائلِ (TNM)، بغضِّ النَّظرِ عن حالةِ الإصابةِ بـــ HPV [52]. في عام ٢٠١٧، أصدرَ الاتِّحادُ الدُّوليُّ لمُكافحةِ السَّرطانِ (Union for International Cancer Control) (UICC) واللجنةُ الأمريكيَّةُ المُشـتركةُ للسَّـرطانِ (AJCC)

الطَّبعةَ الثَّامنةَ من دليلِ تحديدِ مرحلةِ السَّرطانِ [14]. تضمَّنت هذهِ النَّسخةُ ثلاثةَ تغييراتٍ مُهمَّةٍ لتحسينِ تمييزِ المخاطرِ والتَّنبُّؤِ بالنَّتائجِ في SCCHN [14]:

- إضافةُ عمقِ الغزوِ (depth of invasion) (DOI) إلى التَّصنيفِ المرحلي لسرطاناتِ تجويفِ الفمِ.
- إضافةُ الامتدادِ خارجَ العقدةِ (extranodal extension) (ENE) إلى تحديدِ مرحلةِ العقدِ في SCCHN غيرِ الفيروسي.
- تدوينُ نظامِ تصنيفٍ جديدٍ لـ SCCHN الإيجابي لـ HPV.

يوضِّحُ الجداولُ (١) تصنيفَ مرحلةِ الورمِ (T) لسرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في تجويفِ الفمِ، والبلعومِ الفموي السَّلبي لـــ HPV، والبلعومِ السُّفلي، والحنجرةِ. فيما يعرضُ الجدول (٢) تصنيفَ العقدِ اللمفاويَّةِ (N) والنقائل البعيدةِ (M) لنفسِ السَّرطانات. ويوضِّحُ الجدول (٣) تصنيفَ المرحلةِ (staging) وفقاً لنظامِ TNM للأورامِ المذكورةِ.

الجدول (١): تصنيفُ AJCC لمرحلةِ الورمِ الأوَّلي (T) للسَّرطانِ حرشفي الخلايا في تجويفِ الفمِ والبلعومِ الفموي السلبي لـ HPV والبلعومِ السُّفلي والحنجرةِ [14]

تجويفِ الفمِ	
Tx	لا يمكنُ تقويمُ الورمِ الأوَّلي
Tis	سرطانٌ لابدّ
T1	الورم ≤ ٢ سم وعمقُ الغزو ≤ ٥ مم
T2	الورم ≤ ٢ سم وعمقُ الغزو > ٥ مم أو الورم ٢–٤ سم وعمقُ الغزو ≤ ١٠ مم
T3	الورم > ٤ سم أو أيُّ ورمٍ مع عمقِ الغزو > ١٠ مم
T4a (متوسِّطُ التقدُّم)	يغزو الهياكلَ المُجاورةَ (على سبيلِ المثالِ، العظمَ القشريَّ للفكِّ السُّفلي/الفكِّ العلوي، أو الجيبَ الفكيَّ العلويَّ، أو عضلاتِ اللسانِ العميقةَ)
T4b (متقدِّمٌ جدَّاً)	يغزو حيِّزَ المَضغِ، أو الصَّفائحَ الجناحيَّةَ، أو قاعدةَ القحفِ، أو يكتنفُ الشَّريانَ السُّباتيَّ

البلعوم الفموي سلبي HPV	
Tx	لا يمكنُ تقويمُ الورمِ الأوَّلي
Tis	سرطانٌ لابدٌ
T1	الورم ≥ ٢ سم
T2	الورم > ٢سم ولكن ≥ ٤ سم
T3	الورم > ٤ سم أو يمتدُّ إلى السطح اللساني للسان المزمار
T4a (متوسِّطُ التقدُّمِ)	يغزو الورمُ الحنجرةَ، أو العضلةَ الخارجيَّةَ للسان، أو العضلة الجناحيَّةَ الوسطى، أو الحنك الصلب، أو الفك السفلي.
T4b (متقدِّمٌ جدًّا)	يغزو الورمُ العضلةَ الجناحيَّةَ الجانبية، أو الصفائح الجناحية، أو البلعوم الأنفي الجانبي، أو قاعدة القحف، أو يكتنف الشريان السباتي.
البلعوم السفلي	
Tx	لا يمكنُ تقويمُ الورمِ الأوَّلي
Tis	سرطانٌ لابدٌ
T1	الورم ≥ ٢ سم أو يقتصرُ على موقعٍ فرعيٍّ واحدٍ من البلعومِ السُّفلي
T2	يغزوُ الورم أكثرَ من موقعٍ فرعي من البلعوم السفلي أو موقعٍ مجاورٍ، أو الورم > ٢ سم ولكن ≥ ٤ سم ولا يثبتُّ نصفَ الحنجرةِ
T3	الورم > ٤ سم أو يثبتُّ نصفَ الحنجرةِ أو يمتدُّ إلى مخاطيَّةِ المري
T4a (متوسِّطُ التقدُّمِ)	يغزو الورمُ الغضروفَ الدَّرقي/الحلقي، أو العظم اللامي، أو الغدة الدرقية، أو عضليَّةَ المري، أو الأنسجة الرخوة في الحجرة المركزية
T4b (متقدِّمٌ جدًّا)	يغزو الورم اللُّفافةَ الفقريَّةَ الأماميَّةَ، أو يكتنفُ الشَّريان السباتي، أو يصيبُ هياكل المنصف.
الحنجرة	
Tx	لا يمكنُ تقويمُ الورمِ الأوَّلي
Tis	سرطانٌ لابدٌ
T1a	ورمٌ يقتصرُ على حبل صوتي واحدٍ (قد يشملُ الصُّوارَ الأماميَّ أو الخلفي) مع حركةٍ طبيعيَّةٍ
T1b	ورمٌ يصيبُ الحبلين الصوتيين (قد يشملُ الصُّوارَ الأماميَّ أو الخلفي) مع حركةٍ طبيعيَّةٍ
T2	يمتدُّ الورمُ إلى منطقةِ فوق المزمار و/أو منطقةِ تحت المزمار، مع أو بدونِ ضعفِ حركةِ الحبلين الصوتيين
T3	ورمٌ يقتصرُ على الحنجرةِ مع تثبيتِ الحبل الصَّوتي و/أو غزو الحيِّزِ المُجاورِ للمزمارِ و/أو القشرةِ الدَّاخليَّةِ للغضروفِ الدَّرقي
T4a (متوسِّطُ التقدُّمِ)	يغزو الورمُ القشرةَ الخارجيَّةَ للغضروفِ الدَّرقي و/أو يغزو الأنسجة خارج الحنجرة (الرغامى، أو الغضروف الحلقي، أو الأنسجة الرخوة في العنق بما في ذلك العضلات الخارجية العميقة للسان، أو عضلات الحزام، أو الغدة الدرقية، أو المري).
T4b (متقدِّمٌ جدًّا)	يغزو الورمُ الحيِّزَ أمامَ الفقراتِ، أو يكتنفُ الشَّريان السباتي، أو يغزو هياكلَ المنصف.

الجدول (٢): تصنيفُ AJCC لمرحلةِ العقدِ اللمفاويَّةِ (N) والنَّقائلِ (M) للسَّرطانِ حرشفي الخلايا في تجويفِ الفمِ والبلعومِ الفموي السلبي لـ HPV والبلعومِ السُّفلي والحنجرةِ [14]

العقدُ اللمفاويَّةُ (N)	
NX	لا يمكنُ تقويمُ العقدِ اللَّمفاويَّةِ النَّاحيَّةِ
N0	لا يوجدُ نقائلٌ في العقدِ اللَّمفاويَّةِ النَّاحيَّةِ
N1	عقدةٌ واحدةٌ على نفسِ الجانبِ ≤٣ سم وسلبيَّةِ ENE
N2a	عقدةٌ واحدةٌ على نفسِ الجانبِ ٣–٦ سم وسلبيَّةِ ENE
N2b	عقدٌ مُتعدِّدةٌ على نفسِ الجانبِ ≤٦ سم وسلبيَّةِ ENE
N2c	عقدٌ ثنائيَّةُ الجانبِ و/أو في الجانبِ المقابلِ ≤ ٦ سم وسلبيَّةِ ENE
N3a	أيُّ عقدةٍ > ٦ سم وسلبيَّةِ ENE
N3b	أيُّ عقدةٍ إيجابيَّةِ ENE (حتَّى لو كانت ≤٣ سم)
النقائلُ البعيدةُ (M)	
M0	لا نقائل بعيدة
M1	وجودُ نقائلٍ بعيدةٍ

الجدول (٣): تصنيفَ المرحلةِ (staging) وفقاً لنظامِ TNM للسَّرطانِ حرشفي الخلايا في تجويفِ الفمِ والبلعومِ الفموي السلبي لـ HPV والبلعومِ السُّفلي والحنجرةِ [14]

مرحلةُ الورمِ (stage)	
Stage I	T1, N0, M0
Stage II	T2, N0, M0
Stage III	(T3, N0, M0) أو (T1–T3, N1, M0)
Stage IVA	(T4a, N0–N1, M0) أو (T1–T4a, N2, M0)
Stage IVB	(M0، أي N، T4b) أو (أي T, N3, M0)
Stage IVC	(M1، أي N، أي T)

نظراً إلى أنَّ سرطانَ البلعومِ الفموي المُرتبطَ بـــ HPV أو الإيجابيَّ لجينِ $p16^{INK4A}$ يختلفُ تماماً عن سرطانِ البلعومِ الفموي السَّلبي لجين $p16^{INK4A}$، فقد طُوِّرَ نظامُ تصنيفٍ مرحليٍّ منفصلٍ لسرطانِ البلعومِ الفموي المرتبطِ بـ HPV (الإيجابي لجينِ $p16^{INK4A}$) (الجدول ٤) [14].

الجدول (٤): التَّصنيفُ المرحليُّ للسَّرطانِ حرشفي الخلايا في البلعوم الفموي الإيجابي لـ HPV [14]

الورمُ الأوَّليُّ (T)	
T0	لا يوجدُ ورمٌ محدَّدٌ، ولكن هناكَ إصابةٌ لعقدةٍ (عقدٍ) بـ HPV
T1	الورمُ ≥ ٢ سم
T2	الورمُ > ٢ سم و ≤ ٤ سم
T3	الورمُ > ٤ سم أو امتدادٌ إلى السَّطحِ اللساني للسانِ المزمارِ
T4	مرضٌ موضعيٌّ مُتوسِّطُ التَّقدُّمِ: يغزو الورمُ الحنجرةَ، أو العضلةَ الخارجيَّةَ للسان، أو الجناحَ الإنسيَّ، أو الحنكَ الصَّلبَ، أو الفكَّ السُّفليَّ، أو ما بعدَ ذلكَ
العقدُ اللمفاويَّةُ (N)	
NX	لا يمكنُ تقويمُ العقدِ اللَّمفاويَّةِ النَّاحيَّةِ
N0	لا يوجدُ نقائلٌ في العقدِ اللَّمفاويَّةِ النَّاحيَّةِ
N1	عقدةٌ واحدةٌ أو أكثر على نفسِ الجانبِ ≤ ٦ سم
N2	عقدٌ لمفاويَّةٌ على الجانب المقابل أو على كلا الجانبين ≤ ٦ سم
N3	عقدةٌ (عقدٌ) لمفاويَّةٌ > ٦ سم
النقائلُ البعيدةُ (M)	
M0	لا نقائل بعيدة
M1	وجودُ نقائلٍ بعيدةٍ
مرحلةُ الورمِ (stage)	
Stage I	(T0–T2, N1, M0) أو (T0–T2, N0, M0)
Stage II	(T3, N0–N2, M0) أو (T0–T2, N2, M0)
Stage III	(T4, N0–N3, M0) أو (T0–T4, N3, M0)
Stage IV	(M1، أي N، أي T)

الفصلُ الثَّالثُ: علاجُ سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعُنقِ

٣-١-مقدِّمة:

تتمثَّلُ الطَّرائقُ الرَّئيسيَّةُ للعلاجِ الشَّافي في سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرأسِ والعنقِ (SCCHN) الموضعي (local) أو الموضعي النَّاحي (locoregional) بالاستئصالِ، والعلاجِ الشُّعاعي، والعلاجِ الجهازي. ينبغي أن يهدفَ تخطيطُ العلاج إلى اتِّباعِ النَّهجِ الأكثرِ فعاليَّةً في العلاجِ، مع الحفاظِ على الوظيفةِ بشكلٍ مثالي.

٣-٢-علاجُ المرضِ في المرحلةِ المبكرةِ:

يُعرَّف المرضُ في مراحلهِ المُبكِّرةِ (early stage disease) بأنَّهُ الورمُ في المرحلةِ الأولى أو الثانية (stage I –II). يتظاهرُ ما يقربُ من ٣٠ إلى ٤٠% من مرضى SCCHN بمرضٍ في المرحلةِ المبكرة. يُعالَجُ هؤلاء المرضى عموماً إما بالجراحةِ الأوَّليَّةِ أو بالعلاجِ الشُّعاعي النهائي. تتراوحُ نسبةُ البقيا لمدَّةِ خمسِ سنواتٍ لدى مرضى SCCHN في مراحلهِ المُبكِّرةِ عادةً بين ٧٠ و٩٠%. يلزمُ إجراءُ متابعةٍ بعدَ العلاجِ الأوَّلي للكشفِ عن أيِّ نكسٍ قابلٍ للشِّفاءِ، ولتحديدِ الأورامِ البدئيَّةِ الثانويةِ (مثلَ سرطانِ الرئةِ) وعلاجِها، وخاصَّةً لدى مرضى SCCHN المُرتبطِ بالتَّبغِ والكحولِ [53].

في المراحلِ المُبكِّرةِ من المرضِ، تُعطي الجراحةُ المُحافظةُ أو العلاجُ الشُّعاعيُّ (radiotherapy) (RT) سيطرةً موضعيَّةً ناحيَّةً مماثلةً. في حالِ عدمِ وجودِ أدلَّةٍ قاطعةٍ، ينبغي أن يستندَ الاختيارُ بين هاتين الطَّريقتين العلاجيتين إلى تقييمِ النَّتائجِ الوظيفيَّةِ ومراضةِ العلاجِ لكلِّ مريضٍ، بالإضافةِ إلى تفضيلاتِ وخُبراتِ المؤسَّسةِ والمريضِ [53]. ينبغي علاجُ المرضِ المُبكِّرِ قدرَ الإمكانِ باستخدامِ طريقة علاجٍ واحدةٍ (الجراحةُ أو العلاجُ الشُّعاعيُّ) [53].

٣-٣-علاجُ المرضِ المُتقدِّمِ موضعيًّاً:

يرتبطُ سرطانُ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرأسِ والعنقِ المُتقدِّمُ موضعيًّاً (stage III–IV) بخطرٍ كبيرٍ للنَّكسِ الموضعي والنَّقائلِ البعيدةِ. عادةً ما تكونُ هناكَ حاجةٌ إلى مناهجٍ علاجيَّةٍ مُشتركةٍ (الجراحة، والعلاج الشعاعي، و/أو العلاج الكيميائي) لتحسينِ فُرصِ السَّيطرةِ على المرضِ على المدى الطَّويل [54]. تشملُ هذهِ المناهجُ العلاجيَّةُ المُشتركةُ الجراحةَ الأوَّليَّةَ متبوعةً إمَّا بالعلاجِ الشُّعاعي أو العلاجِ الكيميائي الشُّعاعي المُتزامنِ، والعلاجَ الكيميائيَّ التَّحريضيَّ (إعطاءُ العلاجِ الكيميائي قبلَ الجراحةِ و/أو العلاج الشُّعاعي)، والعلاجَ الكيميائيَّ الشُّعاعيَّ المُتزامنَ بدونِ جراحةٍ، والعلاجَ التَّتابعيَّ (أي العلاجُ الكيميائيُّ التَّحريضيُّ متبوعاً بالعلاجِ الكيميائي الشُّعاعي المُتزامنِ) بدونِ جراحةٍ [53].

٣-٣-١- الجراحةُ:

يُوصى بالجراحةِ الأوَّليَّةِ لسرطاناتِ تجويفِ الفمِ (T3/T4) والحنجرةِ (T4). يمكنُ أيضاً علاجُ سرطاناتِ البلعومِ السُّفلي المُتقدِّمةِ جراحيًّاً. يُعدُّ علاجُ آفاتِ البلعومِ الفموي المُتقدِّمةِ حاليًّاً غيرَ جراحي، سواءً كانت إيجابيَّةً أو سلبيَّةً لـ HPV، ولكن يمكنُ اللُّجوءُ إلى الجراحةِ إذا كانَ هناكَ ما يمنعُ العلاجَ الشُّعاعيَّ [55]. في أغلبِ الأحيانِ، تحتاجُ الأورامُ المُعالَجةُ جراحيًّاً إلى علاج شعاعيٍّ أو علاجٍ كيميائيٍّ شعاعيٍّ بعدَ الجراحةِ. باستثناءِ سرطانِ تجويفِ الفمِ، عادةً ما يتمُّ اختيارُ خيارٍ أوَّلي غيرِ جراحي مع الاحتفاظِ بالجراحةِ للعلاجِ الإنقاذي.

٣-٣-٢- العلاجُ الكيميائيُّ الشُّعاعيُّ المُتزامنُ:

في الحالاتِ المُتقدِّمةِ موضعيًّاً، أدَّى استخدامُ العلاجِ الكيميائي الشُّعاعي (CRT) المتزامنِ إلى تحسينِ السَّيطرةِ الموضعيَّةِ النَّاحيَّةِ وتحسينِ معدَّلِ البقيا مقارنةً بالعلاجِ الشُّعاعي وحدَهُ [56]. ولوحِظَت

هـذهِ الفـائـدةُ بغضّ النَّظرِ عن موقعِ الورمِ في تجويفِ الفمِ أو البلعومِ أو الحنجرةِ [53]. أعطى العلاجُ الكيميائيُّ الشُّـعاعيُّ المتزامنُ أكبرَ فائدةً مع العلاجِ القائمِ على السـيسـبلاتين، ويُوصـى بجرعة إجماليَّةٍ قدرُها ٢٠٠ مغ/م٢ من السـيسـبلاتين [53]. وقد ثَبُتَ أنَّ البلاتين مع ٥-فلوروبوراسـيل يحسِّـنُ معدَّلاتِ البقيا، وهو خيارٌ مُناسبٌ للمرضى الذين لا يتحمَّلونَ جرعاتٍ عاليةً من السيسبلاتين [53].

أظهرَ العلاجُ الشُّـعاعيُّ بالتزامنِ مع السِّـيتوكسـيماب تحسُّـناً في السَّـيطرةِ الموضـعيَّةِ النَّاحيةِ، والبُقيا الخاليةِ من التَّطور الورمي (PFS) والبُقيا الكليَّةِ (OS) مقارنةً بالعلاجِ الشُّـــعاعي وحده [53]. ومؤخَّراً، أفادت دراسـتان عشـوائيَّتانِ بنتائجٍ لدى مرضـى مُصـابين بسـرطان الخلايا الحرشـفية المُرتبطِ بـ HPV في البلعوم الفموي، والذين عولجوا بشكلٍ متزامنٍ إمَّا بالسيسبلاتين (١٠٠ مغ/م٢) لمدَّةِ ٣ أسـابيع مع العلاج الشُّـــعاعي (٧٠ جراي) أو بالسِّـــيتوكســـيماب أســـبوعيَّاً (٢٥٠ مغ/م٢) ونفسِ نظامِ العلاج الشُّعاعي. أظهرت كلتا التجربتين مدَّة بقيا كليَّةٍ أقصرَ في مجموعةِ السِّيتوكسيماب دونَ أيِّ انخفاضٍ في مُعدَّلاتِ المراضةِ الحادَّةِ أو المُتأخِّرةِ [57] [58].

لا تزالُ مقارنةُ العلاجِ الشُّعاعي بالإضافةِ إلى السِّيتوكسيماب مع العلاجِ الشُّعاعي المتزامنِ مع السيسبلاتين لدى مرضـى SSCHN المتقدِّمِ موضـعيَّاً السَّلبي لـــ HPV غيرَ معروفةٍ، ولكن يُنصَحُ بـ CRT القائمِ على البلاتين، مع الاحتفاظِ بالسِّيتوكسيماب للمرضى الذين يُعتبرونَ غيرَ مؤهَّلينَ لـ CRT القائمِ على البلاتين.

٣-٣-٣- العلاجُ الكيميائيُّ التَّحريضيُّ (induction):

من أجلِ الحفاظِ على الحُنجرةِ، تمَّ التَّحقُّقُ من صـــحَّةِ طريقتين: العلاجُ الكيميائيُّ الشُّـــعاعيُّ المتزامنُ، والعلاجُ الكيميائيُّ التَّحريضـــيُّ (ثلاثُ دوراتٍ) متبوعاً بالعلاجِ الشُّـــعاعي وحده. كانَ معدَّلُ الحفاظِ على الحُنجرةِ أعلى مع العلاجِ الكيميـائي الشُّـــعـاعي المُتزامنِ، لكن معـدَّلَ البقيـا مماثـلٌ للعلاجِ الكيميـائي التَّحريضي متبوعاً بالعلاج الشعاعي [59]. في مرضـى SCCHN المتقدِّمِ موضـعيَّاً في الحُنجرةِ أو البلعوم

السفلي والذين قد يحتاجونَ إلى استئصالِ الحنجرةِ الكاملِ أو استئصالِ البلعومِ والحنجرةِ، ارتبطَ استخدامُ العلاجِ الكيميائي التَّحريضي القائمِ على البلاتين بالحفاظِ على الأعضاءِ من خلال تحديد المرضى الذين يمكن أن يستفيدوا من العلاجِ الشعاعي وحده [60]. وقد أثبتَ إدخالُ (التاكسان/البلاتين/٥-فلوروبوراسيل) (taxane/platinum/5-fluorouracil) (TPF) تفوُّقَهُ على بروتوكول (البلاتين-٥فلوروبوراســـيل)، وأصبح TPF الآن هو النِّظامُ القياسيُّ للعلاجِ الكيميائي التحريضي [53].

٣-٣-٤- العلاجُ الشُّعاعيُّ أو العلاجُ الكيميائيُّ الشُّعاعيُّ بعدَ الجراحةِ:

عندَ تفضيلِ الخيارِ الجراحي كطريقةٍ علاجيَّةٍ أساسيَّةٍ، قد يكونُ العلاجُ الشُّعاعيُّ بعدَ الجراحةِ ضروريًّاً لتقليلِ خطرِ نكسِ الورمِ موضعيًّاً. تمَّ تحديدُ عددٍ من عواملِ الخطرِ لنكسِ الورمِ موضعيًّاً، مثل الورمِ T3-T4، والحوافِّ الإيجابيَّةِ (الورم على بُعد ١ مم من الحوافّ)، وهامشِ الاستئصالِ القريبِ (بين ١ و٥ مم)، والارتشاحِ حول العصب، والانتشارِ الوعائي اللَّمفاوي، وغزو أكثر من عقدةٍ لمفاويَّةٍ واحدةٍ، ووجودِ امتدادٍ خارجَ العقدةِ (ENE) [53]. بالنِّسبةِ للمرضى الذين يعانونَ من عاملِ خطرٍ واحدٍ أو أكثرَ، فقد أثبتت الدِّراساتُ صحَّةَ استخدامِ العلاجِ الشُّعاعي بعدَ الجراحةِ بجرعةٍ تصلُ إلى ٥٨ غراي (بوجودِ عاملِ خطرٍ واحدٍ فقط) أو ٦٣-٦٤ غراي (بوجودِ عواملِ خطرٍ مُتعدِّدةٍ) [53]. وفضلاً عن ذلكَ، أظهرت الدِّراساتُ أنَّ العلاجَ الكيميائيَّ الشُّعاعيَّ المتزامنَ (٦٦ غراي) مع جرعةٍ عاليةٍ من السيسبلاتين (١٠٠ مغ/م^{٢} كل ٣ أسابيع) قد حسَّنَ البقيا الكليَّةَ للمرضى الذين خضعوا للجراحةِ ولديهم امتدادٌ خارج العقدة (ENE)، مقارنةً بنفس الجرعةِ من العلاجِ الشُّعاعي وحده [53].

٤-٣-دورُ العلاجِ المناعيُّ في المرضِ المتقدِّمِ موضعيًّاً:

أحدثَ تثبيطُ نقاطِ التَّفتيشِ المناعيَّةِ (immune checkpoint inhibition) (ICI) نقلةً نوعيَّةً في عددٍ من أنواعِ السَّرطانِ، ولكن أظهرت الدِّراساتُ المُبكِّرةُ في سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ

(SCCHN) المُتقدِّمِ موضعيَّاً نتائجَ متباينةً. بالنِّسبةِ للمرضى الذين يتلقَّونَ العلاجَ الكيميائيَّ الشُّعاعيَّ النهائيَّ، لم تُحسِّنْ إضافةُ الأضدَّادِ وحيدةِ النَّسيلةِ المضادَّةُ لربيطةِ الموتِ الخلوي المبرمج-١ (programmed death-ligand 1) (PD-L1)، مثلَ بيمبروليزوماب (pembrolizumab) أو أفيلوماب (avelumab)، من معدَّلِ البُقيا الخاليةِ من التَّطورِ الورمي (PFS) أو البقيا الكليَّةِ (OS) في سلسلةٍ من التَّجارُبِ [61] [62]. في المقابلِ، قد يُوفِّرُ العلاجُ المناعيُّ قبلَ الجراحة (في سياقِ neoadjuvant) فوائدَ سريريَّةً. لاحظت دراسةٌ أجريَت على مجموعةٍ من مرضى SCCHN، شملت ٣٥٨ مريضاً، استجاباتٍ مَرضيَّةً بعدِ استخدام نيفولوماب كعلاجٍ مُساعد قبل الجراحة (neoadjuvant) [63]، كما أظهرَ مرضى SCCHN القابلِ للاستئصالِ عالي الخطورةِ، والذين تلقَّوا العلاجَ المناعيَّ قبلَ الجراحةِ، والذين حقَّقوا استجابةً مَرضيَّةً، معدَّلاتِ نكسٍ أقلَّ [64].

باختصارٍ، يبدو أنَّ العلاجَ المناعيَّ قبلَ الجراحة (neoadjuvant) ذو فائدةٍ مُحتَمَلَةٍ، وإن كان مصحوباً بآثارٍ جانبيَّةٍ مُتزايدةٍ [65]. هناكَ حاجةٌ إلى مُتابعةٍ طويلةِ الأمدِ من أجلِ فهمٍ أفضلَ لتأثيرِ الاستجاباتِ المَرضيَّةِ على توصياتِ استخدامِ العلاجِ المناعي بعدَ الجراحة (في سياقِ adjuvant) وخطرِ نكسِ المرضِ أو حدوثِ نقائلٍ [65]. لا يزالُ من غيرِ الواضحِ سببُ عدمِ إظهارِ العلاجِ المناعي فائدةً سريريَّةً أكبرَ في سياقِ المرضِ المتقدِّمِ موضعيَّاً، على الرُّغمِ من أنَّ إحدى الفرضيَّاتِ تفيدُ بأنَّ الإشعاعَ والعلاجَ الكيميائيَّ قد يكونُ لهما آثارٌ مُثبِّطةٌ للمناعةِ موضعيَّاً، ممَّا يُضعِفُ تأثيرَ العلاجِ المناعي في الأمراضِ المتقدِّمةِ موضعيَّاً [65].

الفصلُ الرَّابعُ: علاجُ سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعُنقِ النَّاكسِ و/أو النَّقيلي

١-٤- مقدِّمةٌ:

في المُمارسةِ السَّريريَّةِ، يُعاني مُعظمُ مرضى سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) من مرضٍ محدودٍ موضعيَّاً (من T1-2N0M0 إلى T4N3M0)، ويعاني ١٠% منهم فقط من نقائلٍ بعيدةٍ عندَ التَّشخيصِ [2]. تُشيرُ الأدلَّةُ المُتزايدةُ إلى أنَّ نسبةَ النَّكسِ الموضعي تتراوحُ بين ٤٠ و٥٠% لدى المرضى الذين شُخِّصوا بـ SCCHN المُتقدِّمِ موضعيَّاً والذين عُولِجُوا بالجراحةِ المُباشرةِ أو العلاجِ الكيميائي الشُّعاعي، بينما تتراوحُ نسبةُ حدوثِ نقائلٍ بعيدةٍ بين ٢٠ و٣٠% [3] [4]. ونتيجةً لذلكَ، يُعاني حوالي نصفُ مرضى SCCHN من مرضٍ ناكسٍ و/أو نقيليٍّ في المُمارسةِ السَّريريَّةِ الشَّائعةِ [4].

يُعَدُّ سرطانُ الخلايا الحرشفية في الرأس والعنقِ (SCCHN) النَّاكسِ/النَّقيلي مرضاً صعبَ العلاجِ، مع إنذارٍ ضعيفٍ [5]. وتُسهِمُ عواملٌ مثلَ مُقاوَمَةِ العلاجِ، ونكسِ الورمِ، ونقائلِ العُقدِ اللَّمفاويَّةِ، في انخفاضِ معدَّلاتِ البقيا الكليَّةِ (OS) [6].

خلال الثَّلاثينَ عاماً الماضيةِ، كانَ يعتمدُ أفضلُ علاجٍ لـ SCCHN على العلاجِ الكيميائي المُتعدِّدِ القائمِ على البلاتين، مع متوسِّطِ بقيا كليَّةٍ يبلغ ٧ أشهرٍ، حتَّى عام ٢٠٠٨ عندما أظهرت تجربةُ EXTREME فائدةً في البقيا الكليَّةِ مع إضافةِ السِّيتوكسيماب إلى البلاتين و٥-فلوروبوراسيل [9]. ومؤخَّراً، أثبتت نتائجُ دراستي CheckMate 141 [63] وKEYNOTE-048 [12] اللَّاحقتين دورَ العلاجِ المناعي في علاجِ هؤلاءِ المرضى.

تشـتركُ جميعُ الاسـتراتيجيَّاتِ المَذكورةُ أعلاه في سِـمَةٍ واحدةٍ، وهي فكرةُ أنَّ المرضَ النَّاكسَ/النَّقيليَّ يُمكنُ اعتبارهُ مرضاً جهازيَّاً، يتميَّزُ بانتشارِ النَّقائلِ الكبيرةِ والمجهريَّةِ في الدَّمِ والأعضاءِ التي يُغذِّيها. لهذا السَّـببِ، تُصـنَّفُ فئتا SCCHN "النَّاكس" و "النقيلي" في نفسِ الفئةِ الإنذاريَّةِ (المرضِ النَّاكسِ/النَّقيلي)، ويشتركانَ في نفسِ الإنذارِ السَّيئِ. ومعَ ذلكَ، في بعضِ الحالاتِ النَّادرةِ، وخاصَّـةً فيما يتعلَّقُ بالمرضـى الذين يعانونَ من نكسٍ موضـعيٍّ فقط (SCCHN النَّاكسِ)، تكونُ الجراحةُ و/أو العلاجُ الشُّعاعيُّ قادرين على "شـفاءِ" المريضِ، ممَّا يمنحُهُ فرصـةً مُمتازةً للبُقيا. تقتصـرُ الجراحةُ والإشـعاعُ/إعادةُ الإشـعاعِ على حالاتٍ قليلةٍ ومُختارةٍ، ويجبُ تقييمُهُمَا كخيارٍ أوَّلٍ في هذهِ الحالاتِ، لكونِهِمَا استراتيجيَّتانِ مُرتبطتان ببُقيا كليَّةٍ أطول [65].

في الحالاتِ النَّاكسـةِ/النَّقيليَّةِ، ينبغي أن تهدفَ الاسـتراتيجيَّاتُ الموضـعيَّةُ بشـكلٍ رئيسـيٍّ إلى تقليلِ حجمِ الورمِ، والسَّـيطرةِ على الأعراضِ، وتحسـينِ نوعيَّةِ الحياةِ، بينما نادراً ما يُمكنُ أن تُحقِّقَ "شـفاءَ" المريضِ. في الواقعِ، لا يوجدُ دليلٌ واضـحٌ بشـأنِ العلاجاتِ "الشَّـافيةِ" الموضـعيَّةِ (الجراحةِ/إعادةِ الإشـعاعِ) القادرةِ على تحسينِ معدَّلاتِ البقيا بشكلٍ كبيرٍ [65].

٢-٣- العلاجُ الجهازيُّ:

ينبغي أن يسـتندَ اختيارُ العلاجِ الجهازي إلى تقييمِ المَعاييرِ السَّـريريَّةِ والجُزيئيَّةِ. تشـملُ المعاييرُ السَّريريَّةُ المرضـى الذين لم يخضـعوا للعلاجاتِ الجهازيَّةِ من قبل، والمرضـى الذين عُولِجوا سابقاً بالعلاج المُساعد (adjuvant)، وعبءَ المرضِ (ناكسٍ موضـعيَّاً مقابل النَّقيلي)، والمرضَ المَصـحوبِ بأعراضٍ، وخطرَ حـدوثِ اختلاطـاتٍ حـادَّةٍ، وحـالـةَ الأداءِ (performance status) (PS)، والمرضَ المُقـاوِمَ للبلاتين مقابلَ المرضِ الحسَّـاسِ لهُ، وفقدانَ الوزنِ، والتَّدخينَ النَّشـطَ، والأمراضَ المُرافقةَ المُهمّةَ. تشـملُ المعاييرُ الجُزيئيَّةُ الثاني سـرطانَ البلعومِ الفموي المُرتبطِ بـــ HPV، والتَّعبيرَ عن ربيطةِ الموتِ الخلوي المبرمج-١ (PD-L1) [66].

٢-٣-١- المرضى غيرُ المُعالجين سابقاً (naive):

وفقاً لـــ "دورةِ السَّرطانِ والمناعةِ" التي اقترحها Chen وCoukos وMellman، يتمُّ تعديلُ النَّشاطِ المُضادِّ للسَّرطانِ بواسطةِ الخلايا المناعيَّةِ، بدايةً بالتَّعرُّفِ المناعي على السَّرطانِ، ثم باستجابةٍ مناعيَّةٍ تَكيُّفيَّةٍ، وأخيراً بالقضـاءِ على الخلايا السَّـرطانيَّةِ. تُمثِّلُ كلُّ خطوةٍ من خطواتِ هذهِ العمليَّةِ هدفاً مُحتَمَلاً للعلاجِ واستراتيجيَّاتٍ للحدِّ من ظاهرةِ الهروبِ المَناعي. في الوقتِ الحاضرِ، يتمُّ تحديدُ عددٍ من العواملِ التنبؤيَّةِ والإنذاريَّةِ، ولكنَّ ربيطةَ الموتِ الخلوي المبرمج-١ (PD-L1) فقط هي التي تُنبئ باســـتجابةِ العلاجِ المناعي [66].

أظهرت نتائجُ تجربةِ KEYNOTE-048 تغييراً في المُمارســـةِ السَّـــريريَّةِ، حيث قارنت ثلاثَ استراتيجيَّاتٍ علاجيَّةٍ [12]:

- بيمبروليزوماب (Pembrolizumab) (مُثبِّطُ نقطةِ التَّفتيشِ المناعيَّةِ) وحدَهُ.
- بيمبروليزوماب مع العلاجِ الكيميائي (البلاتين + ٥-فلوروبوراسيل).
- العلاج الكيميائي مع السِّيتوكسيماب (نظام EXTREME).

أشارت نتائجُ التَّحليلِ النهائي إلى أنَّ استخدام بيمبروليزوماب في SCCHN النَّاكس/النَّقيلي الإيجابي لـ PD-L1، إمَّا كعلاجٍ وحيدٍ أو بالاشـــتراكِ مع العلاج الكيميائي، كان مُفضَّـــلاً على العلاجِ بنظامِ EXTREME، والذي يُعتَبَرُ معيارَ الرِّعايةِ من عام ٢٠٠٨ إلى عام ٢٠١٩. كانت النَّتائجُ كما يلي: عموماً، تحسَّـنت البقيا الكليَّةُ بشـكلٍ ملحوظٍ مع نظامِ بيمبروليزوماب مع العلاجِ الكيميائي مقارنةً بنظامِ EXTREME (١٣ شـهراً مقابل ١٠,٧ شـهراً) دونَ فرقٍ كبيرٍ في معدَّلِ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ أو البقيا الخاليةِ من التَّطورِ الورمي أو تقليلِ الآثارِ الجانبيَّةِ. لم يُحدِث اســـتخدامُ بيمبروليزوماب بمفردهِ تغيُّراً في البقيا مقارنةً بنظامِ EXTREME. ومع ذلكَ، في المرضـــى ذوي التَّعبيرِ العالي عن PD-L1، تفوَّقَ بيمبروليزوماب وحدَهُ على نظام EXTREME (١٤,٩ شهراً مقابل ١٠,٨ شهراً).

بناءً على هذهِ النَّتائجِ، أوصت إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةُ (FDA) باستخدامِ بيمبروليزوماب وحدِهِ للمرضى مع تعبيرٍ عن PD-L1، أو مع العلاجِ الكيميائي بغضِّ النَّظرِ عن حالةِ التَّعبيرِ عن PD-L1، بينما وافقت الوكالةُ الأوروبيَّةُ للأدويةِ (European Medicines Agency) (EMA) على استخدامِ بيمبروليزوماب وحدهُ أو مع العلاج الكيميائي فقط للمرضى مع تعبيرٍ عن PD-L1، ممَّا يعني أنَّ المرضى مع تعبير سلبي سيخضعونَ لأنظمةٍ علاجيَّةٍ تعتمدُ على العلاج الكيميائي فقط [66].

من ناحيةٍ أخرى، فشلت تجربةُ CheckMate 651 في إثباتِ تفوُّقِ العلاجِ المُشترَكِ (نيفولوماب + إيبيلوموماب) على نظامِ EXTREME، رغمَ مُلاحظةِ تحسُّنٍ طفيفٍ في البقيا لدى المرضى مع تعبيرٍ إيجابيٍّ قويٍّ عن PD-L1 (١٧,٦ شهراً مقابل ١٤,٦ شهراً). ومعَ ذلكَ، سجَّل هذا العلاجُ استجاباتٍ أطولَ ديمومةً وأعراضاً جانبيَّةً أقلَّ مقارنةً بالعلاجِ الكيميائي [67].

بالنِّسبةِ للمرضى غيرِ المُؤهلين للعلاجِ المناعي (مع تعبيرٍ ضعيفٍ عن PD-L1)، يظلُّ نظامُ EXTREME هو الخيارُ القياسيُّ، حيثُ يُحسِّنُ البقيا مقارنةً بالعلاجِ الكيميائي وحده. كما يمكنُ استبدالُ ٥-فلوروبوراسيل بالتَّاكسان (مثل دوستاكسيل) في حالاتِ عدمِ تحمُّل فلوروبوراسيل [66].

٢-٣-٢- المقاومةُ للبلاتين:

يُطلَقُ مُصطَلَحُ "مقاومةُ البلاتين" على المرضى الذين يعانونَ من نكسٍ في غضونِ أقلَّ من ٦ أشهرٍ بعدَ انتهاءِ العلاجِ بالبلاتين، حيث يكونُ إنذارهم سيّئاً عموماً. توصي إرشاداتُ الشَّبكةِ الوطنيَّةِ الشَّاملةِ للسَّرطانِ (NCCN) باستخدامِ دوائي نيفولوماب وبيمبروليزوماب لعلاجِ هذهِ الحالاتِ، استناداً إلى نتائجِ تجربتين من المرحلة الثالثة: CheckMate 141 وKEYNOTE-040 [66].

أمَّا بالنِّسبةِ للمرضى الذين تلقَّوا العلاجَ المناعيَّ كخطٍّ أوَّلٍ، فلا يوجدُ بروتوكولٌ قياسيٌّ للعلاجِ بعد فشلهِ. تُستَخدَمُ عادةً أدويةٌ كيميائيَّةٌ فرديَّةٌ مثل دوسيتاكسيل أو الميثوتريكسات، لكنَّ البياناتِ حولَ أفضلِ خيارٍ تظلُّ محدودةً [66].

٣-٤- الجراحةُ الإنقاذيَّةُ:

حتَّى بعدَ العلاجِ مُتعدِّدِ الوسائطِ المُكثَّفِ، يُعاني عددٌ من المرضى من مرضٍ مُستمرٍّ أو ناكسٍ بسببِ عواملِ الخطرِ المُتعدِّدةِ لديهم والتَّسرطُنِ الميداني المُستحثِّ. تُمثِّلُ الجراحةُ الإنقاذيَّةُ النَّهجَ الأمثلَ لهذهِ الفئةِ من المرضى، ولكن ليسَ من السَّهلِ دائماً تحديدُ المُرشَّحِ المثالي للنَّهجِ الجراحي. مع معدَّلاتِ الاستمرارِ/النَّكسِ التي تصلُ إلى ٤٠ -٥٠%، والنسبةِ القليلةِ من هؤلاءِ المرضى التي تكونُ مؤهَّلةً للعلاجِ الإنقاذي الشَّافي (٢٠-٣٠% فقط)، فإنَّهُ من المُهمِّ تحديدُ العواملِ التي تُنبِئُ بنجاحِ جراحةِ الإنقاذِ [2].

أجرى Matoscevic وزملاؤهُ تحليلاً وصفيَّاً لـ ١٧٦ مريضاً مُصاباً بـ SCCHN، والذين نكسوا بعدَ العلاجِ الأساسيِّ الشَّافي. اشتملَ التَّحليلُ المرضى الذين شُخِّصوا سابقاً بأورامٍ أوَّليَّةٍ ناشئةٍ من تجويفِ الفمِ، والحنجرةِ، والبلعوم الفموي، والبلعوم السفلي، والذين عولِجوا بجراحةٍ مباشرةٍ أو بعلاجٍ شعاعيٍّ بديل. كانت الجراحةُ الإنقاذيَّةُ هي الوسيلةُ الأكثرُ اختياراً للعلاجِ التَّلطيفي. كان معدَّلُ الإنقاذِ أفضلَ بشكلٍ ملحوظٍ لدى المرضى المُصابينَ بأورامٍ ناكسةٍ في الحنجرةِ وتجويفِ الفمِ، بينما كانت نتائجُ أولئك الذين يعانونَ من نكسٍ في البلعومِ الفموي والبلعومِ السُّفلي أسوأَ [69].

أبرزت مُعظمُ البياناتِ الواردةِ في الأدبيَّاتِ أنَّ الجراحةَ الإنقاذيَّةَ لأورامِ الحنجرةِ وتجويفِ الفمِ النَّاكسةِ تُحسِّنُ فرصَ البقيا، مقارنةً بمواقعٍ فرعيَّةٍ أخرى (مثلَ البلعومِ السُّفلي والبلعومِ الفموي)، وقد يُعزَى ذلكَ إلى الصُّعوبةِ الكبيرةِ في استئصالِ النَّكسِ البلعومي بسببِ الهياكلِ التَّشريحيَّةِ القريبةِ (مثلَ الشَّريانِ السُّباتي وقاعدةِ القحفِ). ومعَ ذلكَ، يُمكنُ أخذُ الجراحةِ الإنقاذيَّةِ في الاعتبارِ، خاصَّةً في المراكزِ عاليةِ الخبرةِ، كطريقةٍ علاجيَّةٍ مُفضَّلةٍ أيضاً في حالاتِ سرطاناتِ البلعومِ النَّاكسةِ [2].

٤-٤- العلاجُ الشُّعاعيُّ:

أدَّتِ التَّطوُّراتُ التكنولوجيَّةُ والسَّريريَّةُ في العلاجِ الشُّعاعي إلى تحسينِ التَّوازنِ بين السَّيطرةِ على الورمِ من جهةٍ وتأثيراتِ الإشعاعِ على الأنسجةِ السَّليمةِ. يُستَخدمُ العلاجُ الشُّعاعيُّ بجرعاتٍ تتراوحُ بين ٦٠-٧٠ غراي (مُقسَّمةٍ إلى جرعاتٍ يوميَّةٍ ١,٨-٢ غراي) مع العلاجِ الكيميائي غالباً، ممَّا يُسبِّبُ آثاراً جانبيَّةً مثلَ التهابِ الأغشيةِ المُخاطيَّةِ، وعسرِ البلعِ، وجفافِ الفمِ، وتغيُّرِ حاسَّةِ التذوُّقِ، والتهابِ الجلد الشُّعاعي. بينما تهدفُ البروتوكولاتُ التَّلطيفيَّةُ إلى تقليلِ الجرعاتِ لتجنُّبِ الآثارِ الشَّديدةِ [53].

٣-٤-١- بروتوكولاتُ العلاجِ الشُّعاعي التَّلطيفي:

حتَّى الآن، لا توجدُ توصياتٌ موحَّدةٌ من المبادئِ التَّوجيهيَّةِ بشأنِ النِّظامِ العلاجي المُعتَمَدِ، وغالباً ما يكونُ الاختيارُ وفقاً لتقديرِ المُعالِجِ الشُّعاعي. لكن من الخياراتِ الشَّائعةِ [53]:

- **بروتوكولُ "QUAD Shot"**: يتكوَّنُ من إعطاءِ ٤ غراي على مدارِ يومين في جرعتين يوميَّاً. يمكنُ للمرضى تلقي ما يصلُ إلى دورتين إضافيتين إذا لم يُظهروا أيَّ تطوُّرٍ في الورمِ وقتَ المُتابعةِ. حقَّقَ هذا البروتوكولُ معدَّلَ استجابةٍ موضوعيَّةٍ (ORR) بنسبةِ ٥٣%، وحسَّنَ جودةَ حياةِ ٤٤% من المرضى.
- **بروتوكول ٢٤ غراي في ٣ جرعات (٨ غراي كل أسبوع)**: حقَّقَ استجابةً كاملةً للأعراضِ في ٤٠% من الحالات ومعدَّلَ استجابةٍ موضوعيَّةٍ (ORR) بنسبةِ ٥٠%.
- **بروتوكول ٢٠ غراي مقسَّمة على ٥ جرعاتٍ أسبوعيَّةٍ**: خفَّفَ الأعراضَ لمدَّةِ ٧ أشهرٍ في ٣٧% من المرضى.

هذهِ البروتوكولات مناسبةٌ للمرضى ذوي الإنذارِ السيئ (أقلَّ من ٤ أشهرٍ)، بينما قد يستفيد المرضى ذوو الإنذارِ المتوسط (أقلُّ من سنة) والذين لا تتوفَّرُ لديهم خياراتٌ علاجيَّةٌ أخرى، من بروتوكولاتِ العلاجِ التَّلطيفي التَّقليديَّةِ [53].

٣-٤-٢- المرضُ النَّقيليُّ المَحدودُ (oligometastatic Disease):

في المرضى الذين لديهم ٥ نقائلٍ أو أقل، أظهرت دراسة SABR-COMET تحسُّناً في البقيا الكليَّةِ (٥٠ مقابل ٢٨ شهراً) عندما عُولِجَت المواقِعُ النَّقيليَّةُ باستخدامِ العلاجِ الشُّعاعي التَّجسيمي (stereotactic body radiotherapy) (SBRT) [70]. أظهرت أدلَّةٌ أخرى لدى مرضى مختارين مصابين بـ SCCHN قليلِ النَّقائلِ، والذين خضعوا لعلاجِ النَّقائلِ بالجراحةِ أو SBRT، أنَّ معدَّلاتِ البقيا لمدَّةِ خمس سنوات بلغت ٢٠%. بناءً على هذه الأدلة، ينبغي التَّفكيرُ في إعطاء جرعة ٧٠ غراي مقسَّمةٍ على ٣٥ جزءاً من العلاجِ لمرضى SCCHN قليلِ النَّقائلِ الذين يتمتعون بحالة أداء جيدة [71].

٣-٤-٣- إعادةُ التَّشعيعِ (Re-irradiation):

توجدُ بياناتٌ محدودةٌ حولَ إعادةِ التَّشعيعِ بغرضٍ تلطيفي. ركَّزت الدِّراساتُ على إعادةِ التَّشعيعِ الإنقاذي بعدَ العلاجِ الكيميائي الشُّعاعي. لا يزالُ دورُ إعادةِ التَّشعيعِ في عصرِ العلاجِ الشعاعي معدَّلِ الكثافةِ (intensity modulated radiation therapy) (IMRT) غيرَ مُحدَّدٍ بدقَّةٍ، ويحتاجُ اختيارُ المرضى إلى فريقٍ مُتعدِّدِ التَّخصُّصاتِ. أظهرَ المرضى الذين تجاوزوا سنتين منذُ التَّشعيعِ الأول وحصلوا على درجةِ أداءِ (ECOG 0) نتائج أفضل [66].

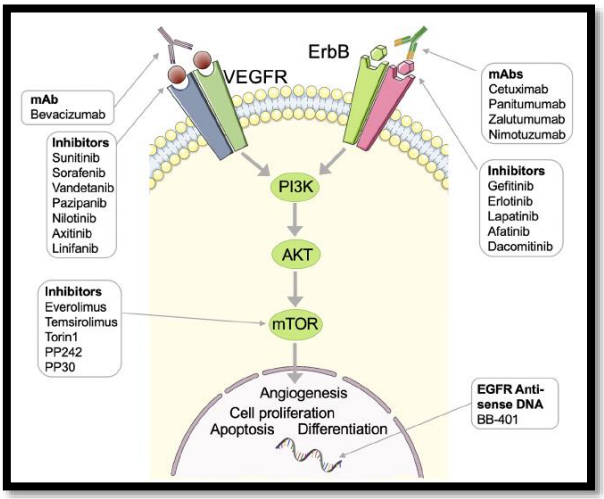
٥-٤-السيتوكسيماب ودورهُ في SCCHN:

٥-٤-١- بيولوجيا EGFR والدَّورُ المرضيُّ في SCCHN:

يُعدُّ مُستقبِلُ عاملِ نمو البشرةِ (EGFR) هدفاً معروفاً لأدويةِ السَّرطانِ، إذ يؤثِّرُ على تكاثُرِ الخلايا، وموتِ الخلايا المُبرمَجِ، وتكوينِ الأوعية الدَّمويَّةِ، ونقائلِ الخلايا السَّرطانيَّةِ. مُستقبلُ عاملِ نمو البشرةِ (EGFR) هو بروتينٌ عابرٌ للغشاءِ، وبعدَ ارتباطهِ بالرَّبيطةِ (EGF وTGF-α)، يُشكّل ثنائيًّا متماثلًا أو غيرَ مُتماثلٍ مع بروتيناتٍ أخرى من عائلةِ Erb (ErbB2، ErbB3، ErbB4)، ويُنشِّطُ الإشاراتِ اللَّاحقةَ عبرَ مساراتِ بروتين كيناز المنشّط بالميتوجين (mitogen-activated protein kinase)

(MAPK) ومسارِ PI3K/AKT/mTOR. يؤدّي هذا المسارُ من الإشاراتِ إلى تنشيطِ جيناتٍ مُعيَّنةٍ في النَّواةِ، ممَّا يُعزِّزُ تكوُّنَ الأورامِ ونقائِلِها (الشكل ٧) [72].

يُعدّ فرطُ التَّعبيرِ عن مُستقبِلِ عاملِ نمو البشرةِ (EGFR) عاملاً إنذاريَّاً سلبيَّاً، ويمكنُ مُلاحظتهُ في قرابةِ ٩٠% من حالاتِ سرطان الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) [7]. وفضلاً عن ذلكَ، ارتبطَ فرطُ التَّعبيرِ عنهُ ارتباطاً إيجابيَّاً بالنُّكسِ المُبكِّرِ، وانخفاضِ البقيا الخاليةِ من المرضِ والبقيا الكليَّةِ. بناءً على هذهِ الحقائقِ، استُهدِفَ تثبيطُ مُستقبِلِ عاملِ نمو البشرةِ (EGFR) في علاجِ SCCHN [72]. من أجلِ تثبيطِ مُستقبِلِ عامل نمو البشرةِ (EGFR)، ترتبطُ جُزيئاتُ الدَّواءِ إمَّا بالمجالِ خارجِ الخليَّةِ لـ EGFR، ممَّا يُعطِّلُ الارتباطَ بينَ الرَّبائطِ، أو بالمنطقةِ السِّيتوبلازميَّةِ لــ EGFR وتُثبِّطُ الفسفرةَ الذَّاتيَّةَ لـ EGFR من خلالِ التَّنافُسِ مع ATP، وبالتَّالي التَّداخُلِ مع شلَّالِ إشاراتِ الخليَّةِ [72].



الشكل (٧): المُثبِّطاتُ والأضدَّادُ وحيدةُ النَّسيلةِ التي تستهدفُ جُزيئاتٍ مُختلفةً في مساراتِ مُستقبلاتِ EGFR المُستخدمةِ في التَّجارُبِ السَّريريَّة لـ SCCHN [72]

٥-٤-٢- الأضدَّادُ وحيدةُ النَّسيلةِ:

تُشكِّلُ الأضدَّادُ وحيدةُ النَّسيلةِ مجموعةً فرعيَّةً رئيسيَّةً من نظامِ العلاجِ الحالي المُستَهدِفِ لـ EGFR، وقد أظهرت فوائداً سريريَّةً ملحوظةً. السِّيتوكسيماب هو ضدٌّ وحيدُ النَّسيلةِ من النَّوعِ IgG1، مُهجَّنٌ

(بشـــري/فأري)، مُنتَجٌ بطريقةِ الهندســـةِ الوراثيَّةِ (بروتينٌ معادُ التَّركيبِ)، يرتبطُ بالمجالِ III من المنطقةِ خارجِ الخليَّةِ لـ EGFR، وتعتمدُ آثارهُ المُضادَّةُ للسَّرطانِ على تحفيزِ موتِ الخلايا المُبرمَجِ وتثبيطِ تكاثُرِ السَّرطانِ وتكوينِ الأوعيَّةِ الدَّمويَّةِ. كما يُثبّطُ السِّيتوكسيماب فسفرةَ EGFR ويمنعُ انتقالَ الإشاراتِ إلى الخليَّةِ [72]. أظهرَ عددٌ من التَّجارُبِ السَّريريَّةِ أنَّ السِّيتوكسيماب، عند استخدامِهِ مع العلاجِ الشُّعاعي، يزيدُ من متوسِّـــطِ البقيا الكليَّة والبقيا الخاليَّةِ من التَّطوُّرِ الورمي (PFS) [23]. في عامِ ٢٠٠٦، وبعدَ استخدامٍ واعدٍ للسِّيتوكسيمابِ مع العلاجِ الشُّعاعي، وافقت إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةُ (FDA) على استخدامهِ لعلاجِ سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعُنقِ (SCCHN) (الجدول ٥) [72].

يعـدُّ بـانيتومومـاب (panitumumab)، وزالوتومومـاب (zalutumumab)، ونيموتوزومـاب (nimotuzumab) أضـدَّاداً وحيدةَ النَّسيلةِ لمُستقبلِ عاملِ نمو البشرةِ البشري (EGFR) واعدةً أخرى، وقد أظهرت تأثيراتٍ إيجابيَّةً، وإن كانت محدودةً، لدى مرضـــى SCCHN. ويجري حاليَّاً تقويمُ أضـــدَّادٍ وحيدةِ النَّسيلةِ أخرى قيدَ البحثِ لـــ EGFR كعلاجٍ أحاديٍّ، وكذلكَ بالمشاركةِ مع علاجاتٍ مُركَّبةٍ، في عددٍ من التَّجارُبِ السَّريريَّةِ من المرحلةِ الأولى والثانية [72].

الجدول (٥): الأضدَّادُ وحيدةُ النَّسيلةِ المُعتمدةُ لعلاجِ SCCHN [72]

الدَّواء	آليَّةُ العملِ	السنة	حالات المرض
السيتوكسيماب (cetuximab)	مثبط لـ EGFR	٢٠٠٦	SCCHN بعد العلاج القائم على البلاتين (بالاشتراك مع العلاج الشعاعي)
		٢٠٠٩	SCCHN الناكس/النَّقيلي (بالاشـــتراك مع العلاج الكيميائي بالبلاتين وفلورويوراسيل)
بيمبروليزوماب (pembrolizumab)	مثبط لـ PD-L1	٢٠١٦	SCCHN بعد العلاج القائم على البلاتين
		٢٠١٩	SCCHN الناكس/النَّقيلي (بالاشـــتراك مع العلاج الكيميائي بالبلاتين وفلورويوراسيل لجميعِ المرضـى، وكعلاج أحادي للمرضِ الذي يعبِّرُ عن PD-L1)
نيفولوماب (nivolumab)	مثبط لـ PD-L1	٢٠١٦	SCCHN الناكس/النَّقيلي مع تطوُّرِ الورمِ أثناء أو بعدَ العلاجِ القائمِ على البلاتين

٥-٤-٣- طريقةُ إعطاءِ السيتوكسيماب:

يُعطى الدَّواءُ عن طريقِ التَّسريبِ الوريدي، بجرعةِ تحميلٍ تستمرُّ لأكثرَ من ساعتين، وجرعةِ صيانةٍ أسبوعيَّةٍ تستمرُّ لأكثرَ من ساعةٍ. لا يُعطى الدَّواءُ عن طريقِ الحقنِ الوريدي السَّريعِ (push) أو الحقنِ الوريدي المباشرِ (bolus). لا يُرجَّ الدَّواءُ ولا يمدَّد. يُعطى الدواء عبرَ مضخَّةِ تسريبٍ (infusion pump) أو مضخَّةِ محقنةٍ (syringe pump). يُنصَحُ بفترةِ مُراقبةٍ لمدَّةِ ساعةٍ واحدةٍ بعدَ التَّسريبِ. وقد تستدعي الحاجةُ تمديدَ فترةِ المُراقبةِ في حالِ حدوثِ ردِّ فعلٍ تَحسُّسيٍّ أثناءَ التَّسريبِ. يمكنُ استخدامُ مضادِّ هيستامين لوحدهِ كعلاجٍ وقائيٍّ قبلَ إعطاءِ الدَّواءِ، إلَّا أنَّ إضافةِ القشرانيَّاتِ السكريَّةِ (مع أو بدونِ مضادٍّ لمُستقبلاتِ H2) يُعدُّ خياراً معقولاً للمرضى المُقيمينَ في مناطقٍ ذاتِ معدَّلاتٍ عاليةٍ من التَّفاعُلاتِ التَّحسسيَّةِ [73].

الجرعات الموصى بها: جرعةُ التَّحميلِ الأوَّليَّةُ ٤٠٠ مغ/م^{٢} تُعطى على مدى ١٢٠ دقيقةً. جرعةُ الصيانةِ ٢٥٠ مغ/م^{٢} تُعطى على مدى ٦٠ دقيقةٍ لسرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ [73].

٥-٤-٤- الآثارُ الجانبيَّةُ:

تشملُ الآثارُ الجانبيَّةُ ما يلي بناءً على أجهزةِ الجسمِ [74]:

- **الجهاز العصبي المركزي:** إرهاق (٩١%)، توعُّك (٧٣% أو أقل)، ألم (٥٩%)، اعتلال الأعصاب الحسية المحيطيَّة (٤٥%، الدَّرجة ٣/٤: ١%)، صداع (١٩%-٣٨%)، أرق (٢٧%)، ارتباك (١٨%)، قشعريرة (١٦% أو أقل)، رعشة (١٦% أو أقل)، قلق (١٤%)، اكتئاب (١٤%).
- **الجلد:** تقشُّر (٩٥%)، طفحٌ جلديٌّ عديُّ الشَّكل (acneiform) (١٥%-٨٨%، الدَّرجة ٣/٤: ١%-١٨%)، التهاب الجلد الشعاعي (٨٦%)، جفاف الجلد (١٤%-٥٧%)، حكة (١٤%-

٤٧%)، طفح جلدي (٢٨-٤٤%)، تغيرات في الأظافر (٣١%)، عُد شـائع (١٤%-٢٢%)، التهاب الظفر (٢٠%)، تشقُّق الجلد (١٩%)، تساقط الشعر (١٢%).

- **الغدد الصمَّاء والاستقلاب:** فقدان الوزن (١٥%-٨٤%)، نقص مغنيزيوم الدَّم (٦%-٥٥%)، الجفاف (١٣%-٢٥%)، نقص كالسيوم الدم (١٢%)، نقص بوتاسيوم الدم (١٢%).
- **الجهاز الهضمي:** إسهال (١٩%-٧٢%)، غثيان (٤٩%-٦٤%)، ألم بطني (٥٩%)، إمساك (٥٣%)، إقياء (٤٠%)، التهاب الفم (٣١% -٣٢%)، فقدان الشـهية (٢٥%-٣٠%)، عسـر الهضم (١٤%-١٦%)، جفاف الفم (١٢%).
- **الدَّم:** نقص العدلات (٤٩%، الدَّرجـة ٣/٤: ٣١%، نقص الكريـات البيض (الدَّرجـة ٣/٤: ١٧%).
- **الكبد:** ارتفاع في مستوى إنزيم ناقلة أمين الألانين (٤٣%)، ارتفاع في مستوى إنزيم ناقلة أمين الأسبارتات (٣٨%)، ارتفاع في مستوى إنزيم الفوسفاتاز القلويَّة (٣٣%).
- **الخمج:** الخمج (١٣%-٤٤%)، الخمج بدون نقص العدلات (٣٨%).
- **آثار جانبيَّة موضعيَّة:** تفاعل موضعي (١٨%).
- **الجهاز الهيكلي والعصبي العضلي:** ضعف (٧٣% أو أقل)، ألم عظمي (١٥%)، ألم مفصلي (١٤%)
- **العين:** التهاب الملتحمة (١٠%-١٨%).
- **الجهاز التنفسي:** الزلة التنفسيَّة (٤٩%)، السعال (٣٠%)، التهاب البلعوم (٢٦%).
- **أعراض جانبية أخرى:** حمَّى (٢٢%-٢٩%)، تفاعل متعلّق بالتَّسـريب (١٠%-١٨%، الدَّرجة ٣/٤: ٢%-٥%.

٥-٤-٥- السُّميَّةُ (toxicity):

- **السَّـــكتـةُ القلبيَّـةُ الرئويَّـةُ:** حدثت السَّـــكتةُ القلبيَّةُ الرئويَّةُ و/أو الموتُ المفاجئُ لدى ٢% من المرضـــى. يُنصَـحُ باسـتخدامِ الدَّواءِ بحذرٍ لدى المرضـــى الذين لديهم سـوابقٌ لمرضِ الشَّـريانِ الإكليلي، وقصورِ القلبِ، واضطراباتِ نظمِ القلبِ.
- **تفاعلاتُ التَّسريبِ:** حدثت تفاعلاتُ تسريبٍ خطيرةٍ عندَ إعطاءِ السِّيتوكسيماب لدى حوالي ٣% من المرضـــى في التَّجارُبِ السَّـريريَّةِ، مع تسـجيلِ نتائجٍ مُميتةٍ في أقلَّ من حالةٍ واحدةٍ من كلِّ ١٠٠٠ مريضٍ. يجبُ إيقافُ تسريبِ السِّيتوكسيماب فوراً وبشكلٍ دائمٍ في حالِ حدوثِ تفاعلاتِ تســـريبٍ خطيرةٍ. في مُعظمِ الحالاتِ التي ظهرت عليها ردودُ فعلِ فرطِ الحســـاســـيَّةِ تجاهَ السِّيتوكسيماب، وُجدت أضدَّادٌ من النوع IgE ضدَّ السِّيتوكسيماب في مصلِ الدَّمِ قبلَ العلاجِ.
- **السُّميَّةُ الجلديَّةُ:** يُعزى ظهورُ طفحٍ جلديٍّ عُدِّي الشَّكلِ أو طفحٍ بقعيٍّ حُطاطي، وهو أحدُ الآثارُ الجانبيَّةِ المُميِّزةِ لحصـارِ مُسـتقبلِ عاملِ نمو البشـرةِ (EGFR)، إلى دورِ EGFR في الحفاظِ على سلامةِ الجلدِ. هناكَ تقاريرٌ عن ظهورِ طفحٍ جلدي عُدِّي الشَّكلِ لدى ٧٦% إلى ٨٨% من المرضـى (شديد لدى ١% إلى ١٧%)، وعادةً ما يتطوَّرُ خلالَ الأسبوعين الأوَّلين من العلاجِ، وقد يتطلَّبُ تعديلَ الجُرعةِ، وعادةً ما يزولُ بعدَ التَّوقُّفِ عن العلاجِ لدى مُعظمِ المرضـــى، على الرُّغمِ من اسـتمرارهِ لأكثرَ من ٢٨ يوماً لدى بعضـهم. يجبُ علاجُ الطَّفحِ الجلدي عُدِّي الشَّـكلِ بالصَّـادَّاتِ الحيويَّةِ الموضـعيَّةِ و/أو الفمويَّةِ. لا يُنصَـحُ باسـتخدامِ السـتيروئيداتِ القشـريَّةِ الموضعيَّةِ [74].
- **مرض الرئة الخلالي:** يُستخدَمُ بحذرٍ لدى المرضى الذين يعانونَ من أمراضٍ رئويَّةٍ سابقةٍ [74].
- **اضطِّراباتُ الشَّواردِ:** نقصُ مغنيزيوم الدَّمِ شائعٌ (قد يكونُ شديداً). لأنَّ مُستقبلَ عاملِ نمو البشرة (EGFR) يُعبَّرُ عنهُ بقوَّةٍ في الكليةِ، وخاصَّـــةً في الجزءِ الصَّـــاعدِ من عروةِ هانله، حيثُ يُعادُ امتصـــاصُ ٧٠% من المغنيزيومِ الرَّاشـــحِ، وبالتَّالي قد يتداخلُ حصـــارُ EGFR مع نقلِ

المغنيزيومِ. ولأنَّ الأعراضَ قد تتحسَّـنُ بسـرعةٍ مع المُكمِّلاتِ، في حالِ حدوثِ إرهاقٍ أو نقصِ كالسـيومِ الدَّمِ أثناءَ العلاجِ بالسِّـيتوكسـيماب، يجبُ قياسُ مسـتوياتِ مغنيزيومِ المصـلِ، مع تعويضـها عندَ الضَّرورةِ. قد يبدأُ اضطِّرابُ الشَّواردِ في غضونِ أيَّامٍ إلى أشهرٍ من بدءِ العلاجِ. لذا، يجبُ مراقبةُ مسـتوياتِ المغنيزيومِ والكالسـيومِ والبوتاسـيومِ أثناءَ العلاجِ ولمدَّةِ ثمانيةِ أسـابيعٍ على الأقل بعدَ انتهائِهِ [75].

البابُ الثَّالثُ: القسمُ العمليُّ

يتألَّف البابُ الثَّالثُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ:** هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ
- **الفصلُ الثَّاني:** نتائجُ البحثِ
- **الفصلُ الثالثُ:** المناقشةُ والمقارنةُ مع الدِّراساتِ السَّابقةِ
- **الفصلُ الرَّابعُ:** الخلاصةُ، المُحدِّداتُ، والتَّوصياتُ

الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ

١-١-هدفُ البحثِ:

الهدفُ الرَّئيسيُّ:

تحديدُ البُقيا الخاليةِ من التَّطوُّرِ الورمي (PFS) والبُقيا الكليَّةِ (OS) عندَ ١٢ شهراً لدى مرضى سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعُنقِ النّاكسِ و/أو النّقيلي المُعالَجينَ بمشاركةِ السِّيتوكسيماب مع البلاتيناتِ كخطٍّ علاجيٍّ أوَّل.

تقييم معدّل الاستجابة على العلاج بالسِّيتوكسيماب بالمشاركة مع البلاتينات كخطٍّ علاجيٍّ أوَّل لدى مرضى سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) النّاكسِ و/أو النّقيلي

الهدفُ الثَّانويُّ:

تحديدُ معدَّلِ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR)، ومعدَّلِ السَّيطرةِ على المرضِ (DCR)، والآثارِ الجانبيَّةِ (درجة ٣و٤) لدى مرضى سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعُنقِ النّاكسِ و/أو النّقيلي المُعالَجينَ بمشاركةِ السِّيتوكسيماب مع البلاتيناتِ كخطٍّ علاجيٍّ أوَّل.

٢-١-خلفيَّةُ البحثِ وأهميَّتهُ

يُعاني قرابةُ نصفِ مرضى سرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعُنقِ (SCCHN) من مرضٍ ناكسٍ و/أو نقيليّ في المُمارسةِ السَّريريَّةِ الشَّائعةِ. يُعَدُّ SCCHN النَّاكسُ/النَّقيليُّ مرضاً صعبَ العلاجِ، مع إنذارٍ ضعيفٍ ومتوسِّطِ بقيا يبلغُ حوالي ١٢ شهراً [5]. وتُسهِمُ عواملٌ مثلَ مُقاوَمَةِ العلاجِ، ونكسِ الورمِ، ونقائلِ العُقدِ اللَّمفاويَّةِ، في انخفاضِ معدَّلاتِ البقيا الكليَّةِ (OS) [6]. بالإضافةِ إلى ذلكَ، يتمُّ التَّعبيرُ بشكلٍ مُفرطٍ عن مُستَقبِلِ عاملِ نمو البشرةِ (EGFR) لدى ما يصلُ إلى ٩٠% من مرضى

SCCHN، ويرتبطُ بانخفاضِ معدَّلاتِ البقيا [7]. يُعَدُّ السِّيتوكسيمابُ الضدَّ أحاديَّ النَّسيلةِ من نوع الغلوبولين المناعي G1 الوحيدَ المُعتَمَدَ لعلاجِ SCCHN [7]. يرتبطُ السِّيتوكسيماب بالمجالِ خارجِ الخليَّةِ لمُستَقبِلِ عاملِ نمو البشرةِ (EGFR)، ممَّا يمنَعُ تنشيطَ المُستقبلاتِ والإشاراتِ اللَّاحقةِ، ما يقودُ إلى موتِ الخلايا المُبرمَجِ للخلايا السَّرطانيَّةِ [7] [8]. وفضلاً عن ذلكَ، يمكنُ أن يُحفِّزَ السِّيتوكسيمابُ السُّميَّةَ الخلويَّةَ المُعتَمِدَةَ على الأضدَّادِ، ممَّا يؤدِّي إلى تَنشيطِ الخلايا المناعيَّةِ المُستجيبةِ، ويُسهِّلُ ارتشاحَ الخلايا المناعيَّةِ إلى البيئةِ الدَّقيقةِ للورمِ [8].

أثبتت تجربةُ EXTREME العشوائيَّةُ من المرحلةِ الثَّالثةِ أنَّ النظامَ المكوَّنَ من السِّيتوكسيماب بالإضافةِ إلى البلاتيناتِ و٥–فلورويوراسيل لمدَّةٍ تصلُ إلى ستِّ دوراتٍ، تليها فترةُ علاجٍ مُستمرَّةٍ باستخدامِ السيتوكسيماب حتَّى ظُهورِ المَرضِ المُتقدِّم، هو أوَّلُ نظامٍ علاجيٍّ مُنذُ قرابةِ ٣٠ عاماً يُحسِّنُ السَّيطرةَ على المرضِ والبقيا بشكلٍ مَلحوظٍ مقارنةً بالعلاجِ الكيميائي لـــ SCCHN النَّاكسِ/النَّقيلي كخطٍّ علاجيٍّ أوَّل [9]. أدَّت إضافةُ السِّيتوكسيماب إلى نظامِ العلاجِ الكيميائي القياسي إلى زيادةِ مُعدَّلِ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR) من ٢٠% إلى ٣٦%، وتحسينِ مُتوسِّطِ البقيا الخاليةِ من التَّطوُّرِ الورمي (PFS) من ٣,٣ إلى ٥,٦ شهراً، وتحسينِ متوسِّطِ البقيا الكليَّةِ (OS) من ٧,٤ إلى ١٠,١ شهراً مقارنةً بالعلاجِ الكيميائي وحدِه [9]. توصي إرشاداتُ المُمارسةِ السَّريريَّةِ للشَّبكةِ الوطنيَّةِ الشَّاملةِ للسَّرطانِ (NCCN) باستخدامِ السِّيتوكسيماب بالإضافةِ إلى البلاتيناتِ و٥–فلورويوراسيل كأحد خياراتِ الخطِّ الأوَّلِ لعلاجِ SCCHN النَّاكسِ/النَّقيلي [10].

على الرُّغمِ من أنَّ التَّجارُبَ السَّريريَّةَ الحديثةَ قد أتاحت فهماً أعمقَ لاستخدامِ السِّيتوكسيماب مع العلاجِ القائم على البلاتيناتِ في بيئةٍ مُحكَمةٍ، إلَّا أنَّ المَعلوماتِ المُتوفِّرةَ عن فعاليَّةِ هذهِ المشاركةِ في البيئةِ السَّريريَّةِ الواقعيَّةِ من قِبلِ الأطبَّاءِ قليلةٌ. إضافةً إلى ذلك، غيَّرَتِ العلاجاتُ المناعيَّةُ النَّاشئةُ نماذجَ العلاجِ، إلا أنَّ مشاركةَ السِّيتوكسيماب مع البلاتيناتِ لا تزالُ خياراً حاسماً للمرضى غيرِ المؤهَّلين للعلاجِ المناعي أو في بيئاتٍ محدودةِ الموارِدِ [12]. فضلاً عن ذلكَ، فإنَّ التَّكلفةَ المُرتفعةَ للسيتوكسيماب وسميَّتهُ

المُرافقةَ، بما في ذلكَ الطَّفحُ الجلديُّ الشَّـديدُ وتفاعلاتُ التَّسـريبِ، تُثيرُ تسـاؤلاتٍ حولَ نسـبةِ المخاطرِ والفوائدِ في بيئاتٍ واقعيَّةٍ [13]. لذلكَ، تُعدُّ الدِّراساتُ الرَّصديَّةُ ضروريَّةً لضمانِ أن تُتَرجَمَ الفَوائدُ المُلاحَظَةُ في التَّجارُبِ السَّريريَّةِ المُحكمة إلى المرضى في البيئةِ الواقعيَّةِ.

٣-١-منـاهجُ البحثِ وأدواتهُ:

٣-١-١- مكانُ الدِّراسةِ وزمنُها:

المكانُ: مستشفى البيروني الجامعي بدمشق.

الزَّمن: في الفترةِ ما بين شهري تشرين الثَّاني ٢٠٢٣ ونيسان ٢٠٢٥.

٣-١-٢- تصميمُ البحثِ:

دراسـةٌ حشـديَّةٌ تحليليَّةٌ تراجعية وتقدميَّةٌ غيرُ مقارنـةٍ (prospective, non-comparative, analytical cohort study).

٣-١-٣- معاييرُ الاشتمالِ والاستبعادِ:

شـملتِ الدِّراسـةُ مرضـى سـرطانِ الخلايا الحرشـفيَّةِ في الرَّأسِ والعُنقِ النّاكسِ و/أو النّقيلي المُشـخَّصـين والمُعالَجين في مستشفى البيروني الجامعي في دمشق ما بين شهري تشرين الثاني ٢٠٢٣ وأيار ٢٠٢٤ والذينَ تمَّت متابعتهم لمدَّةِ سنةٍ كاملةٍ (أي حتَّى شهر أيار ٢٠٢٥)، وحقَّقوا الشُّروط التالية:

- العمر ≥ ١٨ سنة.
- السَّـرطانُ حرشـفيُّ الخلايا المُؤكَّدُ نسـيجيَّاً أو خلويَّاً في الرَّأسِ والعنقِ (تجويفِ الفمِ، البلعومِ الفموي، البلعومِ السُّفلي، الحنجرة).
- المرضُ النَّاكسُ و/أو النَّقيليُّ (غيرُ قابلٍ للاستئصالِ وغيرُ قابلٍ للشفاءِ بالعلاجاتِ الموضعيَّةِ).

- تأكيدُ تطوُّرِ المرضِ من خلالِ التَّصويرِ (المقطعي المُحوسَب/ الرَّنينِ المغناطيسي/التَّصويرِ المقطعي بالإصدارِ البوزيتروني) خلالَ ٤ أسابيعٍ من الاشتمالِ.
- عدمُ تلقي علاجٍ جهازيٍّ سابقٍ للمرضِ النَّاكس/النَّقيلي (علاج من الخطِّ الأوَّل). اشتُمِلَ المرضى الذينَ أجروا جراحةً سابقةً بقصدِ الشِّفاءِ، أو خضعوا لعلاجٍ شعاعيٍّ، أو علاجٍ كيميائي قبلَ ستَّةِ أشهرٍ أو أكثرَ من حدوثِ النَّكسِ.
- المرضى الذين لديهم حالةٌ أدائيَّةٌ جيّدةٌ (نقاطُ ECOG $\geq$ ٢) (الجدول ٦).
- الموافقةُ على الدُّخولِ في الدراسةِ.

استُبعِدَ المرضى عندَ وجودِ أحدِ المعاييرِ التَّاليةِ:

- تلقي علاجٍ جهازيٍّ سابقٍ لـ SCCHN النَّاكس/النقيلي، بما في ذلك مضادَّاتُ مُستقبلِ عاملِ نمو البشرة (EGFR)، أو العلاجُ المناعيُّ، أو العلاجُ الكيميائيُّ.
- المرضى المصابونَ بسرطانِ البلعومِ الأنفي.
- فرطُ الحساسيَّةِ للسِّيتوكسيماب، أو البلاتينات (سيسبلاتين/كاربوبلاتين).
- فقدانُ سمعٍ شديدٍ (مضادُّ استطبابٍ للسيسبلاتين).
- وجود اعتلال عصبي محيطي سابق من الدرجة الثانية أو أكثر.
- الحملُ والرضاعةُ.
- عدمُ القدرةِ على الالتزامِ بمواعيدِ زياراتِ المُتابعةِ أو مواعيدِ العلاجِ.
- المرضى مع حالةٍ أدائيَّةٍ سيئةٍ (نقاطُ ECOG > ٢) (الجدول ٦).
- المرضى غيرُ الراغبينَ في المشاركةِ في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة).

الجدول (٦): الحالةُ الأدائيَّةُ وفقاً للمجموعةِ التعاونيَّةِ الشرقيَّةِ لعلمِ الأورام (ECOG) [92]

حالةُ الأداء	التَّعريف
0	نشِط تماماً، لا يوجدُ تحدُّدٌ في الأداء
1	تحدُّدٌ في النشاطِ البدني الشَّاقّ، قادرٌ تماماً على الحركةِ والقيامِ بأعمالٍ خفيفةٍ
2	قادرٌ على رعايةِ نفسِهِ بالكاملِ ولكنَّهُ غيرُ قادرٍ على القيامِ بأي أنشطةِ عملٍ. متحرّكٌ ونشطٌ أكثرَ من ٥٠% من ساعاتِ الاستيقاظِ.
3	قادرٌ فقط على رعايةِ نفسهِ بشكلٍ محدودٍ، محصورٌ في السَّريرِ أو الكرسي أكثرَ من ٥٠% من ساعاتِ الاستيقاظِ.
4	معاقٌ تماماً، لا يستطيعُ القيامَ بأيّ رعايةٍ لنفسِهِ، محصورٌ تماماً في السَّريرِ أو الكرسي.

٣-١-٤- حجمُ العَّينةِ:

حُسِبَ حجمُ العيّنةِ باستخدامِ حاسبةِ الكترونيَّةٍ موجودةٍ على الموقع: www.raosoft.com/samplesize.html. فكانَ حجمُ الجمهرةِ الكلي ١٦٥ مريض، وحجمُ العيّنةِ المطلوبةِ ٦٩ مريضٍ بفاصل ثقة ٩٥% (طُبِّقت علاقةُ هيربرت أركين للتأكد من حجمِ العينةِ).

Confidence level	95
Confidence interval	5
Population	165
Sample size needed	69

٣-١-٥- طريقةُ الدِّراسةِ:

جُمِعت البياناتُ في هذهِ الدِّراسةِ بشكلٍ مستقبليٍّ (prospective) وكان جميعُ المرضى، أو ذويهم عندَ الضرورةِ، على درايةٍ تامَّةٍ بالدِّراسةِ وقد أُخِذَت موافقتَهُم الخَطيَّةُ المُستنيرةُ على المشاركةِ بعدَ تلقّي المعلوماتِ الكافيَةِ (مُدرجةٌ ضمن ملاحقِ البحثِ).

بروتوكولُ الدِّراسةِ:

امتدَّتِ الدِّراسةُ ١٨ شهراً، شملت فترةَ جمع عينات لمدَّةِ ٦ أشهرٍ، وفترةَ متابعةٍ قصوى لكلّ مريضٍ لمدَّةِ ١٢ شهراً من الجرعةِ الأولى للسيتوكسيمابِ أو حتَّى وفاتِهِ، أيُّهما يحدثُ أوَّلاً.

❖ **جمعُ البياناتِ الدِّيموغرافيَّةِ والسَّريريَّةِ:**

وُثِّقَت البياناتُ التَّاليةُ عبرَ أضابيرِ المرضى واستبياناتٍ مُعدَّةٍ مُسبقاً خلالَ زياراتِ المتابعةِ:

خصائصُ المريض:

- العمرُ عندَ تشخيصِ المرضِ النَّاكسِ/النَّقيلي، والجنسُ، والتَّدخينُ، واستهلاكُ الكحولِ
- الحالةُ الأدائيَّةُ (وفقاً لـ ECOG)

خصائصُ الورمِ:

- موقعُ الورمِ الأوَّليّ
- مرحلةُ الورمِ الأوَّلي وفقاً لنظامِ TNM وفقاً للطَّبعةِ الثَّامنةِ من دليلِ تحديدِ مرحلةِ السَّرطانِ الذي أصدرتهُ اللجنةُ الأمريكيَّةُ المُشتركةُ للسَّرطانِ (AJCC) [14].
- العلاجاتُ السَّابقةُ للمرضِ الأوَّلي.
- امتدادُ الورمِ النَّاكسِ/النَّقيلي (نكس موضعي فقط، نقائل فقط، نكس موضعي مع نقائل).

❖ **العلاجُ:**

أُجريَ العلاجُ وفقاً لبروتوكول EXTREME [9]:

- البلاتينات: سيسبلاتين بجرعة ١٠٠ مغ/م^{٢} من مساحةِ سطحِ الجسمِ في اليومِ الأوَّلِ كلَّ ٣ أسابيعٍ، أو كاربوبلاتين بجرعة مساحة تحت المنحني ٥ في اليومِ الأوَّلِ كلَّ ٣ أسابيعٍ (حسب وظائف الكلية). تمَّ تحديدُ استخدامِ السيسبلاتين أو كاربوبلاتين وفقاً للتَّوصيَّةِ السَّريريَّةِ، وحالةِ اللياقةِ البدنيَّةِ للمريضِ، وتقديرِ الطَّبيبِ.

- ٥-فلورويوراسيل: ١٠٠٠ مغ/م^{٢}/يوم لمدَّةِ ٤ أيَّامٍ كلَّ ٣ أسابيعٍ.
- السِّيتوكسيماب: جرعةُ تحميلٍ ٤٠٠ مغ/م^{٢} تسريباً وريديَّاً لمدَّةِ ساعتين، ثمَّ ٢٥٠ مغ/م^{٢} تسريباً وريديَّاً لمدَّةِ ساعةٍ واحدةٍ أسبوعيَّاً

سُمِحَ بتعديلِ جرعاتِ العلاجِ الكيميائي والسِّيتوكسيماب وفقاً للمعاييرِ المُحدَّدةِ في البروتوكول. تلقَّى المرضى ٦ دوراتٍ كحدٍّ أقصى من العلاجِ الكيميائي. تلقَّى المرضى الذين ظهرت عليهم آثارٌ سميَّةٌ غيرُ مقبولةٍ لأحدِ أدويةِ الدِّراسةِ الأدويةَ التي يتحمَّلُها المريضُ فقط حتَّى تطوُّرِ المرضِ. أمَّا المرضى الذين توقَّفوا عن العلاجِ قبلَ تطوُّرِ المرضِ، فقد استمرَّوا في الدِّراسةِ وخضعوا للتَّقييماتِ على فتراتٍ من ٦ أسابيعٍ حتَّى تطوُّرِ المرضِ.

بعد ٦ دوراتٍ كحدٍّ أقصى من العلاج الكيميائي، تلقَّى المرضى في مجموعةِ السيتوكسيماب، الذين كانت حالتهم مستقرَّةً على الأقل، علاجاً أحاديَّاً بالسِّيتوكسيماب حتَّى تطوُّرِ المرضِ أو ظهورِ آثارٍ سُميَّةٍ غيرِ مقبولةٍ، بينما لم يتلقَّ المرضى في مجموعةِ العلاجِ الكيميائي وحده أيَّ علاجٍ فعَّالٍ آخرَ، لكنَّهم استمرُّوا في الدِّراسةِ حتَّى تطوُّرِ المرضِ.

❖ المتابعةُ أثناءَ العلاجِ:

كلَّ ٣ أسابيعٍ (قبل كل دورة):

- تقويمُ السَّميَّةِ (الآثارُ الجانبيَّة الضَّارَّة) وفقاً للمعاييرِ المُشتركةِ لتصنيفِ الأحداثِ الضَّارَّةِ (CTCAE) للمَعهدِ الوطنيُّ للسَّرطانِ (NCI) [15]

بعد كلِّ ثلاث دورات (٩ أسابيع):

- التَّصويرُ المقطعيُّ المحوسبُ و/أو التَّصويرُ بالرَّنينِ المغناطيسي لتقويمِ الاستجابةِ وفقاً لنظامِ معاييرِ تقويمِ الاستجابةِ في الأورامِ الصَّلبةِ (RECIST) [16].
- أفضلُ استجابةٍ مُوثَّقةٍ (استجابةٌ تامَّةٌ، استجابةٌ جزئيَّةٌ، مرضٌ مستقرٌّ، تطوُّرُ المرضِ).

❖ **المتابعةُ بعدَ العلاجِ:**

كل ٣ أشهرٍ:

- تقويمُ البقيا الكليَّةُ (OS) والبقيا الخاليةُ من التَّطوُّرِ الورمي (PFS).

❖ **النتائج المُقاسة:**

- كان الهدفُ الرَّئيسيُّ لهذهِ الدِّراسةِ وصفُ استخدامِ نظامِ EXTREME في بيئةٍ سريريَّةٍ واقعيَّةٍ. كانت النَّتيجةُ الأوَّليَّةُ هي البقيا الكليَّةُ (OS): وتعرَّفُ بأنَّها طولُ المدَّةِ الزَّمنيَّةِ من بدءِ العلاجِ حتَّى الوفاةِ لأيِّ سببٍ أو إلى حينِ انتهاءِ المتابعة والبقيا الخاليةُ من التَّطوُّرِ الورمي (PFS): وهي المدَّةُ الزَّمنيَّةُ من بدءِ العلاجِ حتَّى تطوُّرِ المرضِ (وفقاً لمعاييرٍ مثلَ RECIST) أو الوفاةِ (أيَّهُمَا يأتي أوَّلاً).

. أمَّا النَّتائجُ الثَّانويَّةُ فشملت:

- معدَّلُ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR): نسبةُ المرضى الذين حقَّقوا استجابةً تامَّةً أو استجابةً جزئيَّةً وفقاً لمعاييرِ التَّصويرِ (مثلَ RECIST).
- معدَّلِ السَّيطرةِ على المرضِ (DCR): نسبةُ المرضى الذين حقَّقوا استجابةً تامَّةً أو استجابةً جزئيَّةً أو مرضاً مستقرًّا وفقاً لمعاييرِ التَّصويرِ (مثلَ RECIST).
- حدوثُ الآثارِ الجانبيَّةِ من الدرجة ٣-٤.

نظامُ معاييرِ تقويمِ الاستجابةِ في الأورامِ الصَّلبةِ (RECIST): هو نظامٌ معياريٌّ يُستَخدَمُ في الأورامِ لتقييمِ استجابةِ الأورامِ الصَّلبةِ للعلاجِ عبر التصوير الطبي، مثلَ التَّصويرِ المقطعي المُحوسَب أو

التَّصويرِ بالرَّنين المغناطيسي. طوِّرَ لتحسينِ الدقَّةِ وتقليلِ التَّباينِ في التقييمات، ويُعدُّ المعيارَ الذَّهبيَّ في التَّجارُبِ السَّريريَّةِ للأورامِ [16].

الجدول (٧): تصنيفُ الاستجابةِ العلاجيَّةِ وفقاً لنظامِ RECIST [16]

الاستجابةُ	التَّعريف
الاستجابةُ التَّامَّةُ	اختفاءُ جميعِ الآفاتِ الهدفِ وغيرِ الهدفِ.
الاستجابةُ الجزئيَّةُ	انخفاضٌ ≤ ٣٠% في مجموعُ أطولِ الأقطارِ (SLD) مقارنةً بالقياسِ القاعدي.
المرضُ المُستقرُّ	لا انخفاضٌ كافٍ للوصولِ إلى الاستجابةِ الجزئيَّةِ، ولا زيادةٌ كافيةٌ للوصولِ إلى مرحلةِ تطوُّرِ المرضِ (PD).
تطوُّرُ المرضِ (PD)	زيادةٌ ≤ ٢٠% في مجموعُ أطولِ الأقطارِ (SLD) (مع زيادةٍ مطلقةٍ ≤ ٥ مم)، أو ظهورِ آفاتٍ جديدةٍ، أو تفاقُمِ الآفاتِ غيرِ الهدفِ.

المُكوِّناتُ الرَّئيسيَّةُ لنظامِ RECIST [16]:

١- الآفاتُ الهدفُ (Target Lesions):

- العددُ: يُختارُ ما لا يزيدُ عن ٥ آفاتٍ (بحدِّ أقصى آفتين في كلِّ عضوٍ).
- المعايير: للآفاتِ الصَّلبةِ، أطولُ قطرٍ ≤ ١٠ مم. للعقدِ اللَّمفاويَّةِ: المحورُ القصيرُ ≤ ١٥ مم (تُعتبرُ طبيعيَّةً إذا كان المحورُ القصيرُ < ١٠ مم).
- تُقاسُ الآفاتُ الهدفُ في كلِّ فحصٍ وتُجمَعُ أطوالها (مجموعُ أطولِ الأقطارِ) (Sum of Longest Diameters) (SLD)

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

- تشملُ الآفاتِ الصَّغيرةَ (< ١٠ مم)، أو الآفاتِ غيرَ القابلةِ للقياسِ الدَّقيقِ (مثلَ انصبابِ الجنب).
- تُقيَّمُ نوعيَّاً (وجود/غياب/تفاقم) دونَ قياسِها.

٣- الآفاتُ الجديدةُ (New Lesions):

- يعدُّ ظهورُ أيِّ آفةٍ جديدةٍ تطوُّراً للمرضِ (Progressive Disease) (PD)، إلَّا إذا كانت مرتبطةً بعلاجٍ (مثلَ التَّصلُّبِ العظمي كردِّ فعلٍ للعلاجِ).

ا

نظامُ CTCAE (المعاييرِ المُشتركةِ لتصنيفِ الأحداثِ الضَّارَّةِ): هو نظامٌ معياريٌّ طوَّرهُ المَعهدُ الوطنيُّ للسَّرطانِ (NCI) في الولاياتِ المُتَّحدةِ لتصنيفِ وتقويمِ شدَّةِ الأحداثِ الضَّارَّةِ (الآثارِ الجانبيَّةِ) المُرتبطةِ بعلاجاتِ السَّرطانِ، سواءً في التَّجارُبِ السَّريريَّةِ أو المُمارسةِ السَّريريَّةِ الروتينيَّةِ. يُستَخدَمُ هذا النظامُ لضمانِ توحيدِ اللُّغةِ بين الفُرَقِ الطبيَّةِ والباحثين، ممَّا يُسهِّلُ تقويمَ سلامةِ العلاجاتِ ومقارنَتِها عبرَ الدِّراساتِ المُختلفةِ. يحتوي التَّصنيفُ على قائمةٍ موسوعةٍ لأكثرَ من ٨٠٠ حدثٍ ضارٍّ، تشملُ أعراضاً جلديَّةً، وعصبيَّةً، وهضميَّةً، وغيرها، مع تفصيلِ كلِّ حدثٍ بناءً على العضو المتأثر. تُدرَّجُ الشدَّةُ (من ١ إلى ٥) [15]:

- الدرجة ١ (خفيفةٌ): أعراضٌ طفيفةٌ لا تتطلَّبُ تدخُّلاً علاجيًّا.
- الدرجة ٢ (متوسِّطةٌ): أعراضٌ تؤثِّرُ على الأنشطةِ اليوميَّةِ وتتطلَّبُ علاجاً محدوداً.
- درجة ٣ (شديدةٌ): أعراضٌ تُهدِّدُ جودةَ الحياةِ وتستدعي تدخُّلاً طبيًّا فوريًّاً (مثلَ القبولِ في المستشفى).
- الدرجة ٤ (مهدِّدةٌ للحياةِ): مضاعفاتٌ خطيرةٌ تستلزِمُ علاجاً إسعافيًّاً.
- الدرجة ٥ (الوفاةُ): الوفاةُ بسببِ الحدثِ الضَّارِّ.

٣-١-٦- الميزانيَّة:

لم يكن هناكَ أيُّ ميزانيَّةٍ أو كلفٍ إضافيَّةٍ.

٣-١-٧- المُحدِّداتُ الأخلاقيَّةُ:

تقتضـــي أخلاقيَّاتُ البحثِ العلميّ احترامَ حقوقِ الآخرين وآرائهِم وكرامتهِم ســـواءً كانوا من الزُّملاءِ الباحثين أو المشـــاركين في البحثِ أو المُســـتهدفِين في البحثِ، وتتبنَّى مبادئُ أخلاقيَّاتِ البحثِ العلميّ عامَّةً قيمتي العملِ الإيجابيّ وتجنُّبِ الضَّـــررِ، وينبغي أن تكونَ هاتان القيمتان ركيزتيّ الاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ خلالَ عمليَّةِ البحثِ. وفي بحثنا هذا، ســـيتمُّ الالتزامُ بالاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ من المصـــداقيَّةِ، والثِّقةَ، والالتزامَ بِسريَّةِ المعلوماتِ من خلالِ العودةِ إلى سـجلَّاتِ المرضـى والحصـولِ على النتائجِ دونَ إلحاق الأذَى بهم.

٣-١-٨- تحليلُ البيانات:

جُمِعَت البياناتُ على استبانةٍ خاصَّةٍ لكلِّ مشاركٍ، وأُدخِلت على برنامج Microsoft Excel 365، ومن ثمَّ صُـــدِّرت لإجراءِ التَّحليلِ الإحصـــائي إلى برنامج IBM SPSS النَّســـخةِ ٢٦. اعتُبِرَت القيمةُ التنبؤيَّةُ التي تقلُّ عن ٠,٠٥ (P value < 0.05) مهمَّةً إحصائيَّاً.

الإحصـــاءُ الوصـــفيُّ (Description Statistical): للمتغيِّراتِ الفئويَّةِ، قمنا بالاعتمادِ على التَّكرارِ، والنِّسبِ المئويَّةِ، والأشكالِ البيانيَّةِ. للمتغيِّراتِ المتواصـلةِ، استُخدِمَت مقاييسُ النَّزعةِ المركزيَّةِ (المتوسِّطُ الحسابي والانحراف المعياري، والوسيطُ، المجالُ).

الإحصـــاءُ الاســـتدلاليُّ (Inferential Statistical): بالنســـبةِ لاختبارِ العلاقاتِ الإحصـــائيَّةِ بينَ الخصائصِ القاعديةِ قمنا باستخدامِ الأساليبِ الإحصائيَّةِ التاليةِ:

- ❖ اختبار ت – ســـتودنت (t–test): لاختبارِ الفروقِ القاعديَّةِ في المتغيِّراتِ المرضـــيَّةِ بين المجموعاتِ (مقارنة بين متوسِّطين حسابيَّين).
- ❖ اختبار كاي مربع (X^2–test): لاختبارِ الفروقِ القاعديَّةِ في المتغيِّراتِ الفئويَّةِ بين المجموعات.

- طريقة كابلان–ماير (Kaplan–Meier Method): لتقديرِ معدَّل البُقيا الكليَّةِ (OS) والبُقيا الخاليةِ من التَّطوُّرِ الورمي (PFS) مع فواصـــلِ ثقة ٩٥%. اختبارُ Log–rank للمُقارناتِ الأحاديَّةِ.
- انحدارُ مخاطر كوكس النسـبيَّةِ (Cox Proportional Hazards Regression): التحليل الأحادي (Univariate): تقدير نسـب الخطر مع فواصـل ثقة ٩٥% لكل متغير (مثل العمر، مرحلة الورم، إلخ). التحليل متعدد المتغيرات (Multivariate): نسبُ خطرٍ مُعدَّلةٍ (adjusted) للمُتغيِّراتِ ذات قيمةِ $p<0.1$ في التَّحليلِ الأحادي. التَّحقُّقُ من افتراضـــاتِ النموذج: اختبارُ تناســـب المخاطر (Proportional hazards assumption) باســـتخدام Schoenfeld residuals.

٣–١–٩– الاستبيانُ والموافقةُ المستنيرةُ:

أُدرِجا في الملاحقِ في نهايةِ البحثِ.

الفصلُ الثَّاني: نتائجُ البحثِ (Results)

١-٢-الخصائصُ الديموغرافيَّةُ لمرضى البحث:

١-٢-١- العمر:

كان متوسِّطُ عمرِ مرضى SCCHN النَّاكس/النَّقيلي في البحث ٥٨,٢ ± ١٠,٥ سنة، وتراوحَت أعمارُ المرضى بين ٣١ – ٨٩ سنة. بلغَ عددُ المرضى بعمر ٦٥ سنة وما فوق ١٩ مريضاً بنسبةِ ٢٧,٥% من عينةِ البحث، كما هو موضَّحٌ في الجدولِ (٨).

الجدول (٨): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً للفئةِ العمريَّةِ

العمر	العدد	النسبةُ المئويَّةُ
< ٦٥ سنة	٥٠	٧٢,٥%
≤ ٦٥ سنة	١٩	٢٧,٥%
المجموع	**٦٩ مريض**	**١٠٠%**

١-٢-٢- الجنس:

بلغَ عددُ الذُّكورِ في البحثِ ٤٨ مريضاً وعددُ الإناثِ ٢١ مريضةً. يوضِّحُ الجدولُ (٩) توزُّعَ مرضى SCCHN النَّاكس/النَّقيلي وفقاً لجنسِ المريضِ.

الجدول (٩): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لجنسِ المريض

الجنس	العدد	النسبةُ المئويَّةُ
ذكور	٤٨	%٦٩,٦
إناث	٢١	%٣٠,٤
المجموع	**٦٩ مريض**	**%١٠٠**

١-٢-٣- العاداتُ الشَّخصيَّةُ:

شكَّلَ المُدخِّنونَ (سواءً التَّدخينُ الحاليُّ أو السَّابقُ) النِّسبةَ الأكبرَ من مرضى SCCHN النَّاكس/النَّقيلي في عيِّنةِ البحثِ بواقعِ ٥٣ مريضاً (٧٦,٨%). بلغَ عددُ المرضى الذينَ يتعاطونَ الكحولَ بانتظامٍ ١٨ مريضاً بنسبةِ ٢٦,١% من عيِّنةِ البحثِ، كما هو موضَّحٌ في الجدولِ (١٠).

الجدول (١٠): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً للعاداتِ الشَّخصيَّةِ

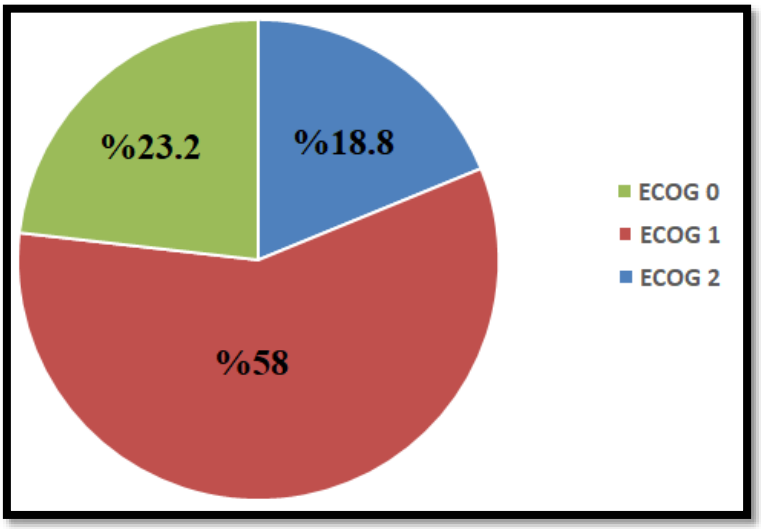
العاداتُ الشَّخصيَّةُ	العدد	النسبةُ المئويَّةُ
مدخِّن (حالي/سابق)	٥٣	%٧٦,٨
كحولي	١٨	%٢٦,١

١-٢-٤- حالةُ الأداءِ:

كانَ القسمُ الأكبرُ من مرضى SCCHN النَّاكس/النَّقيلي في البحثِ ضمن الفئةِ ١ من تصنيفِ المجموعةِ التعاونيَّةِ الشرقيَّةِ لعلمِ الأورام (ECOG) لحالةِ الأداءِ بواقعِ ٤٠ مريضاً (٥٨%). يوضِّحُ الجدولُ (١١) والشَّكلُ (٨) توزُّعَ مرضى البحثِ وفقاً لتصنيفِ ECOG PS.

الجدول (١١): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لتصنيفِ ECOG PS

ECOG PS	العدد	النسبةُ المئويَّةُ
0	١٦	%٢٣,٢
1	٤٠	%٥٨
2	١٣	%١٨,٨
المجموع	**٦٩ مريض**	**%١٠٠**



الشكل (٨): توزُّعَ مرضى البحثِ وفقاً لتصنيفِ ECOG لحالةِ الأداءِ

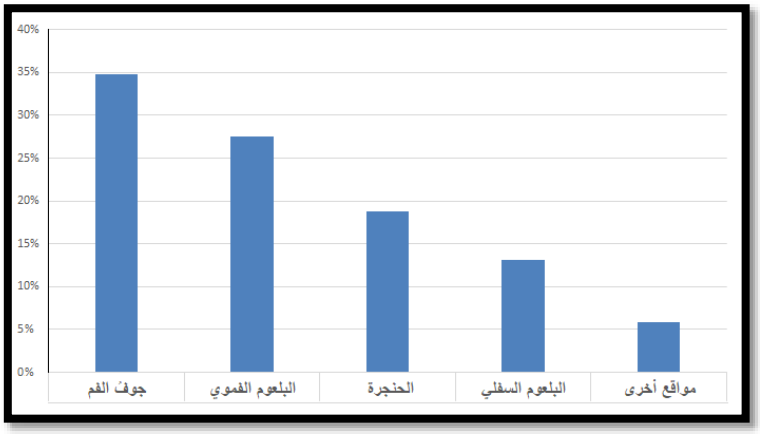
٢-٢-خصائصُ الورمِ لدى مرضى البحث:

٢-٢-١- موقعُ الورمِ الأوَّلي:

كان جوفُ الفمِ هو الموقعُ الأكثرُ شيوعاً للورمِ البدئي لدى مرضى SCCHN النَّاكس/النَّقيلي في البحثِ بواقعِ ٢٤ مريضاً (٣٤,٨%)، يليهِ البلعومُ الفمويُّ، ثمَّ الحنجرةُ، ثمَّ البلعومُ السُّفليُّ، كما هو موضَّحٌ في الجدولِ (١٢) والشَّكلِ (٩).

الجدول (١٢): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لموقعِ الورمِ الأوَّلي

موقعُ الورمِ الأوَّلي	العدد	النسبةُ المئويَّةُ
جوفُ الفم	٢٤	%٣٤,٨
البلعوم الفموي	١٩	%٢٧,٥
الحنجرة	١٣	%١٨,٨
البلعوم السفلي	٩	%١٣,١
مواقع أخرى	٤	%٥,٨
المجموع	**٦٩ مريض**	**%١٠٠**



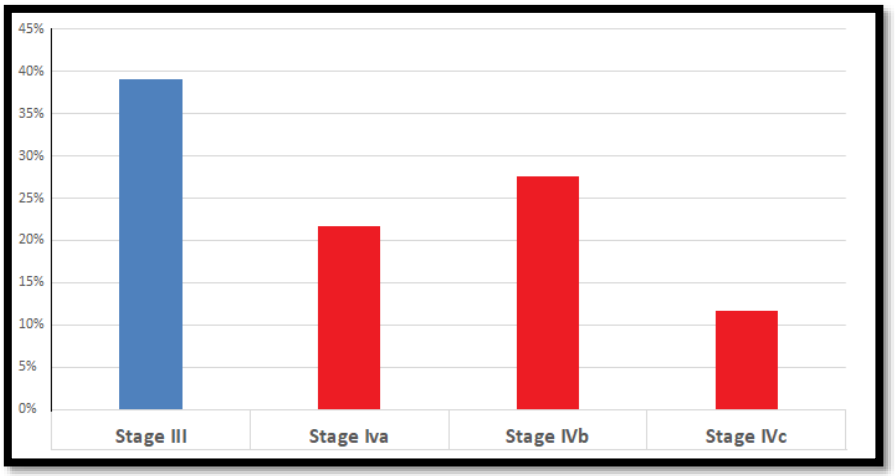
الشكل (٩): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لموقعِ الورمِ الأوَّلي

٢-٢-٢- مرحلةُ الورمِ الأوَّلي:

كان غالبيَّةُ مرضى جوفُ الفمِ في المرحلةِ الرَّابعةِ (stage IV) عندَ التَّشخيصِ الأوَّلي. يوضِّحُ الجدولُ (١٣) والشَّكلُ (١٠) توزُّعَ مرضى SCCHN النَّاكس/النَّقيلي وفقاً لمرحلةِ الأوَّلي عندَ التَّشخيصِ اعتماداً على تصنيفِ TNM للجنةِ الأمريكيَّةِ المشتركةِ للسَّرطانِ (AJCC) الإصدار الثامن.

الجدول (١٣): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمرحلةِ الورمِ الأوَّلي (تصنيف TNM لـ AJCC 8th)

مرحلةُ الورمِ الأوَّلي	العدد	النسبةُ المئويَّةُ
Stage III	٢٧	%٣٩,١
Stage Iva	١٥	%٢١,٧
Stage IVb	١٩	%٢٧,٥
Stage IVc	٨	%١١,٦
المجموع	**٦٩ مريض**	**%١٠٠**



الشكل (١٠): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمرحلةِ الورمِ الأوَّلي (تصنيف TNM لـ AJCC 8th)

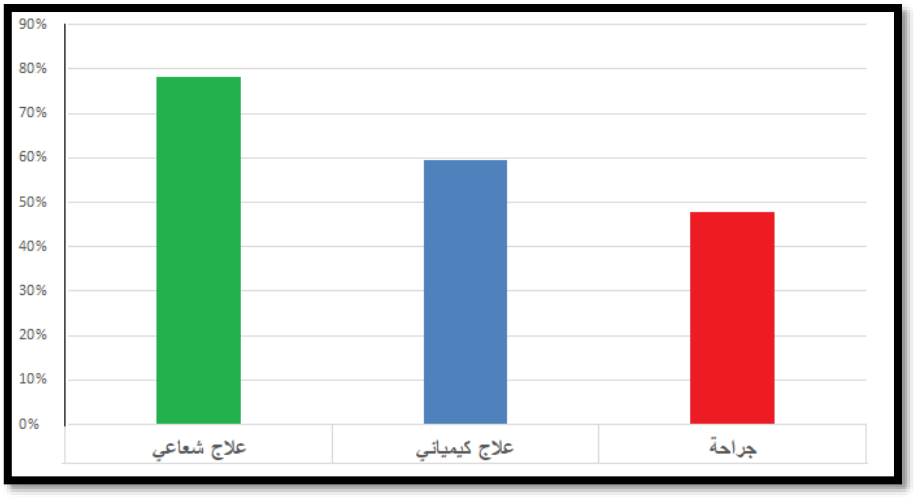
٢-٢-٣- العلاجاتُ السَّابقةُ:

خضعَ غالبيَّةُ مرضى البحثِ لعلاجٍ شعاعيٍّ سابقٍ (٧٨,٣%) فيما تلقَّى ٥٩,٤% علاجاً كيميائيَّاً سابقاً.

يوضِّحُ الجدولُ (١٤) والشَّكلُ (١١) توزُّعَ العلاجاتِ السَّابقةِ التي تلقَّاها المرضى.

الجدول (١٤): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً للعلاجاتِ السَّابقةِ

العلاجاتُ السَّابقةُ	العدد	النسبةُ المئويَّةُ
علاج شعاعي	٥٤	%٧٨,٣
علاج كيميائي	٤١	%٥٩,٤
جراحة	٣٣	%٤٧,٨



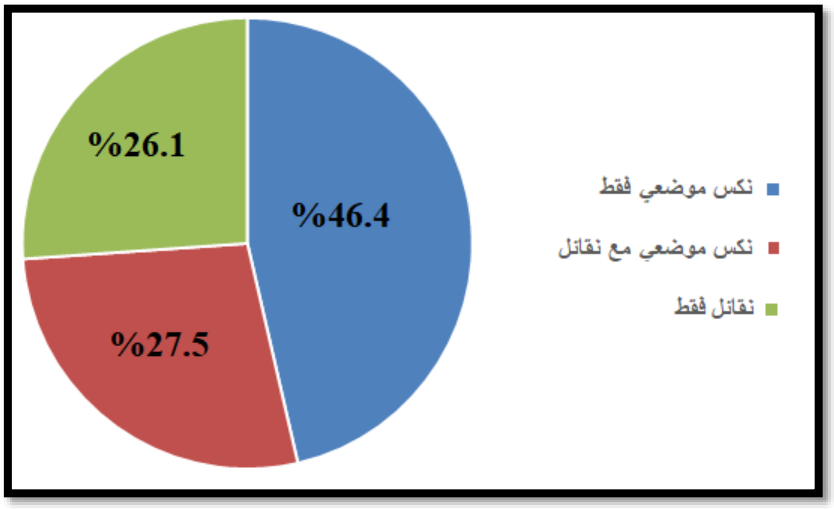
الشكل (١١): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً للعلاجاتِ السَّابقةِ

٢-٢-٤- امتدادُ الورمِ النَّاكس/النَّقيلي:

كانَ القسمُ الأكبرُ من مرضى SCCHN النَّاكس/النَّقيلي في البحثِ يعانونَ من ورمٍ ناكسٍ موضعيًّاً بدونِ نقائل بواقعِ ٣٢ مريضـــاً (٤٦,٤%). يوضِّـــحُ الجدولُ (١٥) والشَّـــكلُ (١٢) توزُّعَ مرضـــى البحثِ وفقاً لامتدادِ الورمِ النَّاكسِ/النَّقيلي.

الجدول (١٥): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لامتدادِ الورمِ النَّاكسِ/النَّقيلي

امتدادُ المرضِ	العدد	النسبةُ المئويَّةُ
نكس موضعي فقط	٣٢	%٤٦,٤
نكس موضعي مع نقائل	١٩	%٢٧,٥
نقائل فقط	١٨	%٢٦,١
المجموع	**٦٩ مريض**	**%١٠٠**



الشكل (١٢): توزُّعَ مرضى البحثِ وفقاً لامتدادِ الورمِ النَّاكسِ/النَّقيلي

٣-٢- خصائصُ العلاجِ:

تلقَّى المرضى في هذهِ الدِّراسةِ علاجاً أوَّليَّاً يجمعُ بين السِّيتوكسيماب والبلاتين (سيسبلاتين/كاربوبلاتين) مع ٥-فلوروبوراسيل وفقاً للمعاييرِ العالميَّةِ لعلاجِ SCCHN. تلقَّى ٤٠,٦% من المرضى علاجاً كيميائيَّاً قائماً على الكاربوبلاتين، وتلقى ٥٩,٤% علاجاً قائماً على السيسبلاتين. تفاصيلُ الخصائصِ

العلاجيَّةِ (الجدول ١٦): تلقَّى المرضـــى ما وســـيطهُ ٥ دوراتٍ (المجال: ٣–٦ دورات) من العلاجِ الكيميائي المكوَّنِ من البلاتين و٥–فلوروبيوراسيل. أكملَ ٧٦,٨% من المرضـى (٥٣ مريضـاً) ٤ دوراتٍ أو أكثر، ممَّا يعكسُ تحمُّلاً معقولاً للعلاجِ. بعدَ إكمالِ ٦ دوراتٍ من العلاجِ الكيميائي، اســـتطاع ٤٢ مريضاً (٦٠,٩%) الاستمرارَ في تلقِّي السيتوكسيماب كعلاجِ صيانةٍ لمدَّةٍ وسيطها ١٠ أسابيع (المجال ٦–٢٢ أسبوع). ليبلغَ وسيطُ مدَّةِ العلاجِ بالسيتوكسيمابِ عندَ انتهاءِ مدَّةِ المتابعةِ ١٧ أسبوعاً (المجال ٧–٤٦ أسبوع). تلقى المرضـى جرعةً تراكميَّةً متوسِّطةً من السيتوكسيماب بلغت ٨٤٥٠ مغ/م^{٢}، وتلقَّى ٥٨ مريضـاً (٨٤,١%) شـدَّةَ جرعةٍ نسـبيَّةٍ (RDI) ≥ ٨٠%، ممَّا يُشـيرُ إلى التزامٍ جيِّدٍ بالبروتوكولِ العلاجي رغمَ التَّعديلاتِ بسببِ السُّميَّةِ.

الجدول (١٦): الخصائصُ العلاجيَّةُ للمرضى في البحثِ

المتغيِّرُ	الوسيط (المجال)	العدد (النسبة المئويَّة)
علاج كيميائي قائم على سيسبلاتين		٤١ (٥٩,٤%)
علاج كيميائي قائم على كاربوبلاتين		٢٨ (٤٠,٦%)
دوراتُ العلاجِ الكيميائي (بلاتين+٥ فلوروبيوراسيل)	٥ (٤–٦)	
تلقِّي ≥ ٤ دوراتٍ من العلاجِ الكيميائي		٥٣ (٧٦,٨%)
مدَّةُ العلاجِ بالسيتوكسيماب (أسبوع)	١٧ (٧–٤٧)	
RDI للسيتوكسيماب ≥ ٨٠%		٥٨ (٨٤,١%)
تلقي السيتوكسيماب كعلاج صيانة		٤٢ (٦٠,٩%)
مدَّةُ تلقي السيتوكسيماب كعلاج صيانة (أسبوع)	١٠ (٦–٢٢)	

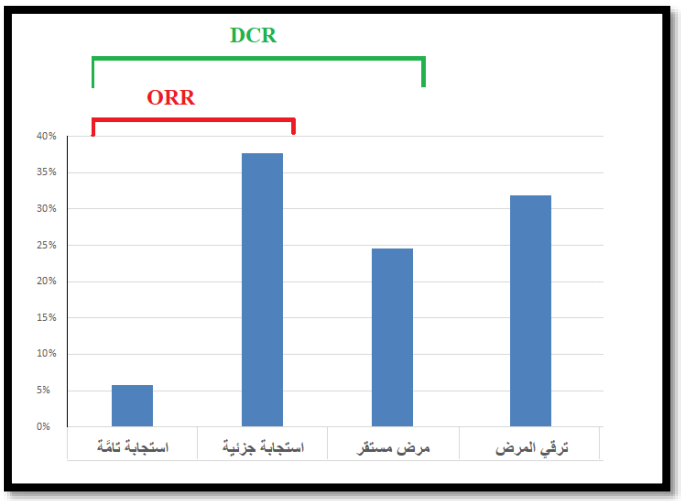
٤–٢–نتائجُ العلاجِ:

يُلخِّصُ الجدولُ (١٧) والشَّـــكلُ (١٣) اســـتجاباتِ الورمِ المُقيَّمةَ وفقًا لمعايير RECIST. بلغَ معدَّلُ الاسـتجابةِ الكليَّةِ الموضـوعيَّةِ (ORR) ٤٣,٥% (٦٩/٣٠)، بما في ذلكَ ٤ اسـتجاباتٍ تامَّةٍ (٥,٨%)

و٢٦ اســـتجابةً جزئيَّةً (٣٧,٧%). وتحقَّقَ مُعدَّلُ السَّـــيطرةِ على المرضِ (DCR) (اســـتجابة كاملة+ استجابة جزئية+ مرض مستقر) بنسبةِ ٦٨,١%.

الجدول (١٧): توزُّع المرضى وفقاً لأفضلِ استجابةٍ

الاستجابة	العدد	النسبة المئوية
استجابة تامَّة	٤	٥,٨%
استجابة جزئية	٢٦	٣٧,٧%
مرض مستقر	١٧	٢٤,٦%
ترقي المرض	٢٢	٣١,٩%
معدَّلُ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR)	**٣٠**	**٤٣,٥%**
معدَّلُ السَّيطرةِ على المرضِ (DCR)	**٤٧**	**٦٨,١%**



الشكل (١٣): توزُّع المرضى وفقاً للاستجابةِ للعلاجِ

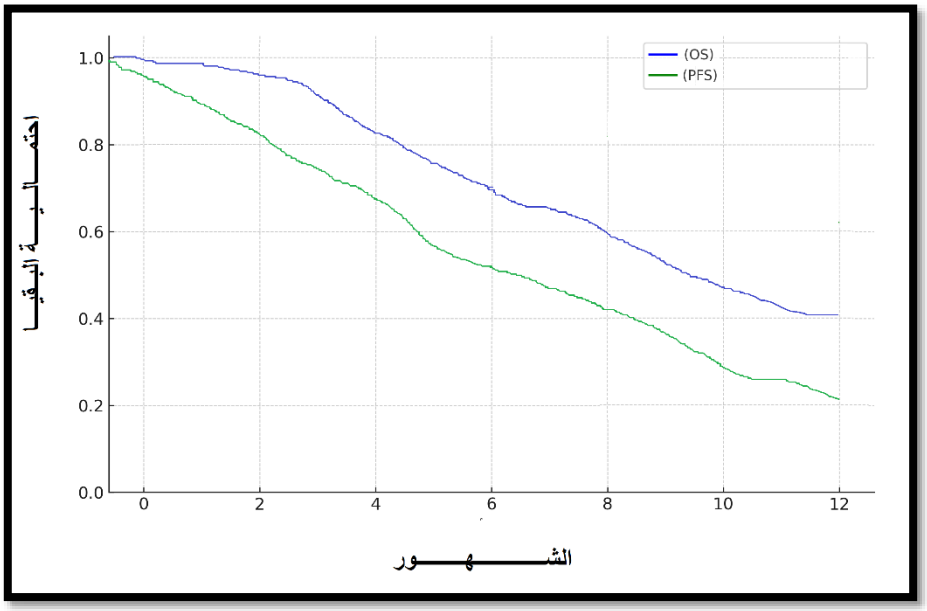
٥-٢-نتائجُ البقيا:

بعدَ مُتابعةٍ لكلِّ مريضٍ لمدَّةِ ١٢ شهراً، بلغَ متوسِّطُ البقيا الخاليةِ من التَّطوُّرِ الورمي (PFS) ٥,٨ شهر (فاصل ثقة ٩٥%: ٤,٧-٧)، كانت نسبةُ PFS عندَ ٦ أشهرٍ ٤٨,٣% وعندَ ١٢ شهراً ٢٢,١%. وبلغَ

متوسِّطُ البقيا الكليَّةِ (OS) ٩,٨ شهراً (فاصل ثقة ٩٥%: ٨,١–١١,٥)، كانت نسبةُ OS عندَ ٦ أشهرٍ ٧٢,٦% وعندَ ١٢ شهراً ٤٠,٣% كما هو موضَّحٌ في الجدول (١٨) والشكل (١٤).

الجدول (١٨): نتائجُ العلاج والبقيا لدى مرضى البحث

	بعد ٣ أشهر	بعد ٦ أشهر	بعد ٩ أشهر	بعد ١٢ شهر
نسبة البقيا الخالية من تطور الورم (PFS)	%٧٥,٤	%٤٨,٣	%٣٦,٢	%٢٢,١
معدَّلُ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR)	%٤٣,٥	%٣٠,٤	%٢٣,٢	%١٥,٩
نسبة البقيا الكليَّة (OS)	%٨٥,٥	%٧٢,٦	%٥٥,١	%٤٠,٣
متوسّط PFS خلال ١٢ شهر متابعة	٥,٨ شهر (فاصل ثقة ٩٥%: ٤,٧–٧) شهر			
متوسّط OS خلال ١٢ شهر متابعة	٩,٨ شهر (فاصل ثقة ٩٥%: ٨,١–١١,٥) شهر			



الشكل (١٤): منحنياتُ كابلان–ماير للبقيا لدى مرضى البحث

٦–٢–العواملُ المؤثِّرةُ في البقيا الكليَّةِ:

يعرضُ الجدولُ (١٩) التَّحليلَ أُحاديَّ المُتغيِّرِ للبقيا الكليَّةِ (OS).

الجدول (١٩): التَّحليلُ أحاديُّ المتغيِّرِ للبقيا الكليَّةِ

	عدد المرضى	متوسط البقيا (شهر) فاصل ثقة ٩٥%	نسبة الخطر	فاصل ثقة ٩٥%	P-value
العمر					
> ٦٥ سنة	٥٠	١٠,٥ (١٢,٣-٨,٧)		فئة مرجعيَّة	
≤ ٦٥ سنة	١٩	٨,٩ (١١-٦,٨)	١,٤٥	٢,٤٢-٠,٨٧	0.213
الجنس					
ذكر	٤٨	١٠,١ (١١,٩-٨,٣)		فئة مرجعيَّة	
أنثى	٢١	٩,٣ (١١,٦-٧)	١,٢٢	٢,١-٠,٧	0.685
ECOG					
0	١٦	١٣,٤ (١٥,٦-١١,٢)		فئة مرجعيَّة	
1-2	٥٣	٧,٦ (٩-٦,٢)	٢,٠٣	٣,٥-١,١٨	**0.009**
حالةُ الورمِ النَّاكس/النَّقيلي					
نكس موضعي	٣٢	١٢,٨ (١٥,١-١٠,٥)		فئة مرجعيَّة	
نقائل فقط	١٨	١٠,١ (١٢,٣-٧,٩)	١,٦٢	٢,٩٨-٠,٨٨	0.07
نكس + نقائل	١٩	٧,٢ (٨,٦-٥,٨)	٢,٣٣	٤,٠٣-١,٣٥	**0.002**
مرحلةُ الورمِ الأوَّلي					
III	٢٧	١٢,١ (١٤,٧-٩,٥)		فئة مرجعيَّة	
IV	٤٢	٩,٢ (١٠,٨-٧,٦)	١,٥٢	٢,٨٩-٠,٨	0.157
العلاج الكيميائي السابق					
لا	٢٨	١١,٣ (١٣,٢-٩,٤)		فئة مرجعيَّة	
نعم	٤١	٨,٤ (٩,٩-٦,٩)	١,٦١	٢,٦٧-٠,٩٧	**0.047**
البلاتين المستخدم للعلاج					
سيسبلاتين	٤١	١٠,٣ (١٢,١-٨,٥)		فئة مرجعيَّة	
كاربوبلاتين	٢٨	٨,٩ (١٠,٧-٧,١)	١,٣٧	٢,٢٦-٠,٨٣	0.229
شدَّةُ الجرعةِ النسبيَّةِ (RDI) للسيتوكسيماب					
≤ ٨٠%	٥٨	١٠,٩ (١٢,٧-٩,١)		فئة مرجعيَّة	
> ٨٠%	١١	٧,٥ (٩,١-٥,٩)	١,٩٢	٣,٤٢-١,٠٨	**0.035**

كانت أقوى العواملِ تأثيراً:

حالةُ الأداءِ (ECOG)، حيثُ كان متوسِّطُ البقيا الكليَّةِ لسنةٍ لدى المرضى مع درجةِ ECOG ١ أو ٢ أخفضَ بمقدارِ ٥,٨ شهر مقارنةً بالمرضى مع درجةِ ECOG 0 (P=0.009).

- امتدادُ الورمِ الحالي، حيثُ كان متوسِّطُ البقيا الكليَّةِ لسنةٍ لدى المرضى مع ورمٍ ناكسٍ ونقيليٍّ أخفضَ بمقدارِ ٥,٦ شهر مقارنةً بالمرضى مع مرضٍ ناكسٍ موضعيًّاً فقط (P=0.002).
- التَّلقي السَّابقِ للعلاجِ الكيميائي، حيثُ كان متوسِّطُ البقيا الكليَّةِ لسنةٍ لدى المرضى مع سوابقِ علاجٍ كيميائيٍّ أخفضَ بمقدارِ ٢,٩ شهر مقارنةً بالمرضى بدونِ سوابقِ علاجٍ كيميائيٍّ (P=0.047).
- الجرعةُ المنخفضةُ من السِّيتوكسيماب، حيثُ كان متوسِّطُ البقيا الكليَّةِ لسنةٍ لدى المرضى مع RDI > ٨٠% أخفضَ بمقدارِ ٣,٤ شهر مقارنةً بالمرضى مع RDI ≤ ٨٠% (P=0.035).

من جهةٍ أخرى، كانَ هناكَ اتجاهٌ نحو بقيا كليَّةٍ أخفضَ ولكن دونَ دلالةٍ إحصائيَّةٍ مهمَّةٍ لدى المرضى مع ورمٍ أوَّلي بالمرحلةِ IV (فرق ٢,٩ أشهر، p=0.157)، ولدى المرضى الذين عولجوا باستخدامِ الكاربوبلاتين مقارنةً بالسيسبلاتين (فرق ١,٤ أشهر، p=0.229).

تؤكِّدُ هذهِ النَّتائجُ أنَّ حالةَ الأداءِ العامِّ للمريض (ECOG) هي العاملُ الأكثرُ أهميَّةً في التَّنبُّؤِ بالبُقيا، يليها امتدادُ المرضِ. قد يقلِّلُ العلاجُ الكيميائيُّ السَّابقُ من فعاليَّةِ العلاجِ الحالي، ممَّا يستدعي دراسةَ بدائلٍ علاجيَّةٍ لهذهِ الفئةِ. يحسِّنُ الحفاظُ على جرعةِ السِّيتوكسيمابِ الكاملةِ (≤ ٨٠%) النَّتائجَ بشكلٍ واضحٍ، ممَّا يؤكِّدُ أهميَّةَ تدبيرِ الآثارِ الجانبيَّةِ بدقَّةٍ. يعرضُ الجدولُ (٢٠) نتائجَ التَّحليلِ متعدِّدِ المتغيِّراتِ للبقيا الكليَّةِ.

كانت شدَّةُ امتدادِ المرضِ الحالي (السَّرطانِ النَّاكسِ موضعيًّاً مع نقائلٍ بعيدةٍ) أقوى عاملٍ تنبؤيّ مُستقلّ لسوءِ البقيا الكليَّةِ (OS) (نسبةُ الخطرِ المعدَّلةُ ٢,١٨، P=0.007). ظلَّت حالةُ الأداءِ العامّ الضَّعيفِ للمريض (ECOG 1–2) عاملاً تنبؤيًّاً مُستقلًّاً (نسبة الخطر المعدَّلةُ ١,٨٥، P=0.03). من ناحيةٍ أخرى اقتربت جرعةُ السيتوكسيمابِ من الدَّلالةِ الإحصائيَّةِ (p=0.050)، ممَّا يُؤكِّدُ أهميَّتها السَّريريَّةَ.

يمكنُ استخدامُ هذا النَّموذجِ للتنبُّؤِ بالبقيا الكليَّةِ بنسبة دقَّةٍ ٦٨% تفسِّرُ العواملُ الثَّلاثةُ الرَّئيسيَّةُ (ECOG، الانتشار المرضي، جرعة السيتوكسيماب) ٢٨% من التَّبايُنِ في البقيا. يكونُ لدى المرضى ذوي حالةِ الأداءِ الأفضلِ (ECOG 0) والمرضِ المُحدودِ (النَّاكسِ فقط) الذين يحصلونَ على جرعةٍ كاملةٍ من السِّيتوكسيماب أفضلُ النَّتائجِ.

الجدول (٢٠): التَّحليلُ متعدِّدُ المُتغيِّراتِ للبقيا الكليَّةِ

المتغيِّر	نسبةُ الخطرِ المُعدَّلةُ	فاصل ثقة ٩٥%	P–value	التَّفسير
ECOG 1–2 مقابل ECOG 0	١,٨٥	٣,٢٣–١,٠٦	0.03	زيادة خطر الوفاة بنسبة ٨٥% لدى المرضى ذوي الأداء الوظيفي الضعيف
مرض ناكس ونقيلي مقابل ناكسٍ فقط	٢,١٨	٣,٨٤–١,٢٤	0.007	زيادة خطر الوفاة بمقدار ٢,١٨ ضعف عند وجود انتشار مرضي
RDI > ٨٠% مقابلَ DRI ≤ ٨٠% للسيتوكسيماب	١,٨١	٣,٢٨–١	0.05	يزيدُ انخفاض الجرعة خطرَ الوفاة بنسبة ٨١% (دلالةٌ إحصائيَّةٌ حديَّةٌ)
علاج كيميائي سابق مقابل لا علاج كيميائي سابق	١,٥٨	٢,٧٥–٠,٩١	0.106	اتِّجاهٌ نحوَ زيادةِ الخطرِ بنسبةِ ٥٨% (بدونِ دلالةٍ إحصائيَّةٍ)

نموذجُ التَّحليلِ: تمَّ ضبطُ جميعُ المُتغيِّراتِ لبعضها البعض. اختباراتُ الصَّلاحيَّةِ: اختبار نسبة الاحتمال (Likelihood Ratio): P=0.002. اختبار(Hosmer–Lemeshow) (يدعم صلاحية النموذج): p=0.341. قوَّةُ النموذج: قيمة R^2= 0.28. مُعاملُ الانحدار (C–index): 0.68.

٧-٢-الآثارُ الجانبيَّةُ:

يوضِّـــحُ الجدولُ (٢١) الآثارَ الجانبيَّةَ المُرتبطةَ بالعلاجِ والتي لوحظت خلالَ فترةِ الدِّراســـةِ. كانت أكثرُ حالاتِ السُّـميَّةِ شـيوعاً من الدَّرجتين ٣-٤ هي السـميَّةُ الدَّمويَّةُ: نقصُ العدلات (٢٦,١%)، وفقرُ الدَّمِ (٢١,٧%)، ونقصُ الصُّفيحاتِ (١٠,١%). وظهرت ردودُ فعلٍ جلديَّةٌ مميَّزةٌ مرتبطةٌ بالسِّيتوكسيمابِ لدى ٨١,٢% من المرضى، مع ظهورِ طفحٍ جلديٍّ عُدِّي الشَّكل (acneiform) من الدَّرجةِ ٣ لدى ١٧,٤% منهم. ولوحِظَ نقصُ مغنيزيومِ الدَّمِ (بأيِّ درجةٍ) لدى ٤٣,٥% من المرضى.

الجدول (٢١): الآثارُ الجانبيَّةُ المرتبطةُ بالعلاجِ لدى مرضى البحث

الآثارُ الجانبيَّةُ	من أي درجةٍ	الدرجة ٣-٤
الدَّمويَّةُ		
نقصُ العدلاتِ	٤٢ (٦٠,٩%)	١٨ (٢٦,١%)
فقرُ الدَّمِ	٣٨ (٥٥,١%)	١٥ (٢١,٧%)
نقصُ الصُّفيحاتِ	٢٥ (٣٦,٢%)	٧ (١٠,١%)
غيرُ دمويَّةٍ		
طفحٌ جلديٌّ عُدِّيُّ الشَّكلِ	٥٦ (٨١,٢%)	١٢ (١٧,٤%)
التهابُ الأغشيةِ المخاطيَّةِ	٣٢ (٤٦,٤%)	٧ (١٠,١%)
نقصُ مغنزيومِ الدَّمِ	٣٠ (٤٣,٥%)	٥ (٧,٢%)
الإسهال	٢٨ (٤٠,٦%)	٤ (٥,٨%)
تفاعلاتُ التَّسريبِ	٦ (٨,٧%)	٣ (٤,٣%)

الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ بالدِّراساتِ العالميَّةِ

لا يزالُ علاجُ ســـرطانِ الخلايا الحرشـــفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) المُتقدِّمِ يُمثِّلُ تحديًّا للجرَّاحين وأطبَّاءِ الأورامِ حولَ العالمِ. ينبغي وضعُ برنامجٍ علاجيٍّ مُتعدِّدِ التَّخصُّصاتِ في جميعِ الحالاتِ لتوفيرِ مناهجٍ علاجيَّةٍ مُثلى. على الرُّغمِ من تطوُّرِ مَشـهدِ علاجِ SCCHN النَّاكسِ/النَّقيلي، إلَّا أنَّ نظامَ EXTREME، المُكوَّنَ من العلاجِ الكيميائي بالإضـافةِ إلى السِّـيتوكسـيمابِ، يتمتَّعُ بتاريخٍ طويلٍ كخيارٍ علاجيٍّ آمنٍ وفعَّالٍ ومُفضَّـــلٍ كخطٍّ أوَّلٍ لعلاجِ SCCHN النَّاكسِ/النَّقيلي [9]. أظهرت نتائجُ تجربـةِ TPExtreme عدمَ وجودِ فرقٍ يُذكَرُ في البقيا الكليَّةِ بين نظامِ EXTREME ونظامِ TPEx (المكوَّنِ من البلاتين والدوسيتاكسيل بالإضـافة إلى السِّـيتوكسـيماب) كخطٍّ أوَّلٍ لعلاجِ SCCHN النَّاكسِ/النَّقيلي [77]. وبناءً على نتائجِ دراســـةِ KEYNOTE-048 العالميَّةِ من المرحلةِ الثَّالثةِ، أوصـــت إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةُ (FDA) باسـتخدامِ بيمبروليزوماب كعلاجٍ أحاديٍّ للمرضـى مع تعبيرٍ عن ربيطة موتِ الخلايا المبرمج-١ (PD-L1)، أو بالمشـاركةِ مع العلاجِ الكيميائي بغضِّ النَّظرِ عن حالةِ التَّعبيرِ عن PD-L1، بينما وافقت الوكالةُ الأوروبيَّةُ للأدويةِ (EMA) على اسـتخدامِ بيمبروليزوماب كعلاجٍ أحاديٍّ أو مع العلاج الكيميائي فقط للمرضـى مع تعبيرٍ عن PD-L1، ممَّا يعني أنَّ المرضـى مع تعبيرٍ سلبيٍّ سيخضعونَ لأنظمةٍ علاجيَّةٍ تعتمدُ على العلاج الكيميائي فقط [66].

تُعدُّ هذهِ الدِّراسـةُ الحشـديَّةُ التقدَّميَّةُ بالغةَ الأهميَّةِ لأنَّها تُمثِّلُ التَّحليلَ الأوَّلَ من نوعِهِ الذي يُقيِّمُ بشكلٍ منهجيٍّ فعاليَّةَ وسلامةَ مشاركةِ السِّيتوكسيماب مع البلاتيناتِ و٥-فلوروبوروسيل لعلاجِ SCCHN النَّاكسِ/النَّقيلي في بيئةٍ سـريريَّةٍ للمرضـى المراجعين لمسـتشـفى البيروني الجامعي بدمشـق والذي يعدُّ المستشفى المركزي لعلاجِ الأورامِ في سوريا.

شملتِ الدِّراسةُ ٦٩ مريضاً مصاباً بـ SCCHN النَّاكس/النَّقيلي. تلقَّى المرضى في هذهِ الدِّراسةِ علاجاً أوَّليَّاً يجمعُ بين السِّيتوكسيماب والبلاتين (سيسبلاتين أو كاربوبلاتين) مع ٥-فلوروبيوراسيل وفقاً لمعاييرِ الدِّراسةِ المرجعيَّةِ (دراسةِ EXTREME [9]). تلقَّى ٤٠,٦% من المرضى كاربوبلاتين، و٥٩,٤% السيسبلاتين. أظهرَ المرضى تحمَّلاً جيِّداً للعلاجِ الكيميائي، حيثُ أكملَ ٧٦,٨% من المرضى ٤ دوراتٍ أو أكثر (من أصلِ ٦ دوراتٍ كحدٍّ أقصى). كذلكَ تلقَّى ٨٤,١% من المرضى السِّيتوكسيمابَ بشدَّةِ جرعةٍ نسبيَّةٍ (RDI) ≥ ٨٠%، ممَّا يُشيرُ إلى التزامٍ جيِّدٍ بالبروتوكولِ العلاجي رغمَ التَّعديلاتِ بسببِ السُّميَّةِ.

حقَّقَ المرضى معدَّلَ استجابةٍ موضوعيَّةٍ (ORR) بلغَ ٤٣,٥% ومعدَّلَ سيطرةٍ على المرضِ (DCR) ٦٨,١%. كان متوسِّطُ البُقيا الخاليةِ من التَّطوُّرِ الورمي (PFS) ٥,٨ شهراً، ووصلَ متوسِّطُ البُقيا الكليَّةِ (OS) إلى ٩,٨ شهراً. كانت العواملُ التنبؤيَّةُ المُستقلَّةِ لسوءِ البقيا الكُليَّةِ هي شدَّةُ امتدادِ المرضِ الحالي (أي السَّرطانُ النَّاكسُ موضعيَّاً مع نقائلٍ بعيدةٍ)، وضعفُ حالةِ الأداءِ العامِّ للمريض (ECOG: 1-2). كانَ هناكَ اتجاهٌ نحو بقيا كليَّةٍ أخفضَ لدى المرضى الذين عولجوا بالكاربوبلاتين مقارنةً بالسيسبلاتين. وارتبطَ الحفاظُ على جرعةِ السِّيتوكسيماب ≥ ٨٠% من الجُرعةِ المُخطَّطِ لها بتحسُّنِ النَّتائجِ (بقيا كلية: ١٠,٩ شهر مقابل ٧,٥ شهر).

أظهرت دراستنا نتائجَ متوافقةً مع تجربةِ EXTREME التي أسَّست للموافقةِ على بروتوكول السيتوكسيماب-البلاتين كخطٍّ أوَّلَ لعلاجِ SCCHN النَّاكسِ/النقيلي [9]. قيّمت دراسةُ EXTREME ٢٢٢ مريضاً، والذين خضعوا للفحصِ في ٨١ مركزاً في ١٧ دولةً أوروبيَّةً. أُعطي سيسبلاتين لـ ٦٧% من المرضى. بلغت OS ١٠,١ شهر، وPFS ٥,٦ شهر، كانَ ORR ٣٦% في تلك المجموعة من المرضى. على الرُّغمِ من أنَّ دراستنا أُجريت في مركزٍ سوريٍّ واحدٍ فقط، إلا أنَّ حجمَ العيّنةِ كانَ مقبولاً (٦٩ مريضاً). وبالتَّالي، يوفِّرُ التَّحليلُ المُوصوفُ هنا بياناتٍ قيّمةً حولَ ما يحدثُ بالفعلِ في البيئةِ الواقعيَّةِ خارجَ سياقِ التَّجربةِ السَّريريَّةِ. كانت نتائجُ دراستنا مُتشابهةً إلى حدٍّ كبيرٍ مع تلك الدراسةِ

المرجعيَّةِ، على الرغم من وجودِ اتِّجاهٍ طفيفٍ نحوَ تحسُّنِ مُعدَّلِ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (٤٣,٥%) (الجدول ٢٢).

الجدول (٢٢): مقارنةٌ بين نتائج دراستنا ونتائجِ بعضِ الدراساتِ العشوائيَّةِ العالميَّةِ

	الدِّراسةُ الحاليَّةُ	EXTREME [9]	CHANGE-2 [18]
المكانُ	سوريا		الصين
الزَّمانُ	٢٠٢٥	٢٠٠٨	٢٠٢١
طريقة الدراسة	حشدية تقدميَّة تحليلية غير مقارنة وحيدة المركز	تجربة عشوائيَّة مُتعدِّدةُ المراكزِ من المرحلةِ الثَّالثةِ (٨١ مركزاً في ١٧ دولةً أوروبيَّةً)	تجربة عشوائيَّة متعدِّدة المَراكزِ في الصين من المرحلةِ الثَّالثةِ
العيِّنةُ	٦٩ مريض SCCHN ناكس/نقيلي	٢٢٢ مريض SCCHN ناكس/نقيلي	١٦٤ مريض SCCHN ناكس/نقيلي
العلاج الكيماوي	سيسبلاتين (٥٩,٤%) كاربوبلاتين (٤٠,٦%)	سيسبلاتين (٦٧%) كاربوبلاتين (٣٣%)	سيسبلاتين (١٠٠%)
PFS	٥,٨ شهر	٥,٦ شهر	٥,٥ شهر
OS	٩,٨ شهر	١٠,١ شهر	١١,١ شهر
ORR	٤٣,٥%	٣٦%	٥٠%
DCR	٦٨,١%	٨١%	٧٥,٦%
الآثار الجانبية من الدرجة ٣-٤	نقصُ عدلات: ٢٦,١% فقرُ الدَّمِ: ٢١,٧% نقصُ صفيحاتِ: ١٠,١% طفح جلدي: ١٧,٤% تفاعل تسريب: ٤,٣% نقص مغنزيوم: ٧,٢%	نقصُ عدلات: ٢٢% فقرُ الدَّمِ: ١٣% نقصُ صفيحاتِ: ١١% طفح جلدي: ٩% تفاعل تسريب: ٣% نقص مغنزيوم: ٥%	نقصُ عدلات: ١,٢% فقرُ الدَّمِ: ٠% نقصُ صفيحاتِ: ٠% طفح جلدي: ٣,٧% تفاعل تسريب: ٠% نقص مغنزيوم: ٥,٥%

كشفت دراسة CHANGE-2 (التي أُجريَت في الصِّين) عن نتائجٍ مُتفوِّقةٍ بعضَ الشَّيء، حيث بلغت البقيا الكليَّةُ ١١,١ شهر والبقيا الخاليةُ من التَّطور الورمي ٥,٥ شهر [18]. يمكنُ تفسيرُ هذا الاختلافِ عبرَ استخدامِ السيسبلاتين حصريَّاً في تلكَ الدِّراسةِ، بينما استخدمنا الكاربوبلاتين في ٤٠,٦% من الحالات، والذي ارتبطَ بُبقيا أقصر (٨,٩ شهر). في دراسةِ CHANGE-2، تمَّ تعديلُ جرعاتِ العلاجِ الكيماوي، فقد أعطيَ السيسبلاتين بجرعةٍ مُخفَّضةٍ (٧٥ مغ/م٢) وكذلكَ ٥-فلوروبوراسيل (٧٥٠ مغ/م٢) ممَّا قلَّلَ السُّميَّةَ وحسَّنَ الالتزامَ العلاجيَّ. وأخيراً، لا بُدَّ من الإشارةِ إلى أنَّ دراسةِ CHANGE-2 قد اشتملت المرضى مع ECOG ≤ ١ في حين شملت دراستنا المرضى مع ECOG ≤ ٢ [18].

في دراسةِ DIRECT [17]، حيث تمَّ إعطاءُ السِّيتوكسيماب بجرعة ٥٠٠ مغ/م٢ كلَّ أسبوعين بدلاً من النظام الأسبوعي لأكثرَ من نصفِ المرضى (٥٤%)، لوحظ انخفاضٌ طفيفٌ في ORR (٣٨% مقابل ٤٣,٥% في دراستنا)، ممَّا يُؤكِّدُ أهميَّةَ الحفاظِ على التَّركيزِ الدَّوائي الثَّابتِ عبرَ الجرعاتِ الأسبوعيَّةِ. كانت البقيا الكليَّةُ متشابهةً (٩,٨ شهر في دراستنا مقابل ٩,٤ شهر في دراسةِ DIRECT)، ممَّا يُشيرُ إلى أنَّ تواترَ الجرعاتِ قد يؤثِّرُ أكثرَ على الاستجابةِ منهُ على البقيا، مع الأخذِ بعينِ الاعتبارِ أنَّ دراسةَ DIRECT اشتملت المرضى الذين تلقَّوا علاجاً مُسبقاً بالسِّيتوكسيماب في سياقِ المرضِ المُتقدِّم موضعيَّاً والمرضى مع فترةٍ خاليّةٍ من المرضِ تقلُّ عن ٦ أشهرٍ [17].

في دراسةِ ENCORE بلغ متوسِّطُ البقيا الخاليةِ من التَّطوُّرِ ٦,٥ شهر والبقيا الكليَّةِ ١٠,٨ شهر [19]. على الرُّغمِ من أنَّ الخصائصَ الأساسيَّةَ للمرضى في تلكَ الدِّراسةِ متشابهةٌ مع دراستنا، إلَّا أنّ العلاجاتِ المُخطَّطَ لها شملت (السِّيتوكسيماب مع كاربوبلاتين ٣١,٢%)، و(السيسبلاتين مع ٥-فلوروبوراسيل ٣١,٧%)، و(كاربوبلاتين مع ٥-فلوروبوراسيل ٢٣,١%)، وشملت ٣,٢% منهم التَّاكسان، ولم تشمل ٤٥,٢% منها ٥-فلوروبوراسيل. خلصت الدِّراسةُ أنَّهُ في مرضى SCCHN النَّاكسِ/النَّقيلي، كان استخدامُ السِّيتوكسيماب كخطٍّ أوَّلٍ مع العلاجِ الكيميائي القائمِ على البلاتين مُمكناً وقابلاً للتَّعديلِ في بيئةٍ واقعيَّةٍ، مع سميَّةٍ وفعاليَّةٍ مُماثلةٍ لتجربة EXTREME المحوريَّةِ [19].

أظهرت مشاركةُ السيتوكسيماب مع البلاتيناتِ فعاليَّتها أيضاً في دراساتِ البيئةِ السَّريريَّةِ الواقعيَّةِ (real–world evidence) (الجدول ٢٣).

الجدول (٢٣): مقارنةٌ بين نتائج دراستنا ونتائجِ بعضِ الدراساتِ العالميَّةِ من البيئةِ السَّريريَّةِ الواقعيَّةِ

	الدِّراسةُ الحاليَّةُ	**De Mello وزملائه** [79]	**Zupančič وزملائها** [78]
المكانُ	سوريا	البرتغال	سلوفينيا
الزَّمانُ	٢٠٢٥	٢٠١٤	٢٠٢١
طريقة الدراسة	حشدية تقدميَّة تحليلية غير مقارنة وحيدة المركز	راجعةٌ وحيدةُ المركزِ	راجعةٌ وحيدةُ المركزِ
العيِّنةُ	٦٩ مريض SCCHN ناكس/نقيلي	١٢١ مريض SCCHN ناكس/نقيلي	٣٣ مريض SCCHN ناكس/نقيلي
العلاج الكيماوي	سيسبلاتين (٥٩,٤%) كاربوبلاتين (٤٠,٦%)	سيسبلاتين (٥٧,٨%) كاربوبلاتين (٤٢,٢%)	سيسبلاتين (٦٧,٦%) كاربوبلاتين (٦,١%) سيسبلاتين+ كاربوبلاتين (١٨,٢%)
PFS	٥,٨ شهر	٨ شهر	٧,١ شهر
OS	٩,٨ شهر	١١ شهر	١١,٥ شهر
ORR	%٤٣,٥	%٢٣,٩	%٥٧,٥
DCR	%٦٨,١	%٤٨,٩	%٧٢,٧
الآثار الجانبية من الدرجة ٣–٤	نقصُ عدلات: ٢٦,١% فقرُ الدَّمِ: ٢١,٧% نقصُ صفيحاتِ: ١٠,١% طفح جلدي: ١٧,٤% تفاعل تسريب: ٤,٣% نقص مغنزيوم: ٧,٢%	نقصُ عدلات: ٤,٧% فقرُ الدَّمِ: ٢,٨% نقصُ صفيحاتِ: ٠,٩% طفح جلدي: ٣,٨% تفاعل تسريب: ٠,٩% نقص مغنزيوم: ٢,٨%	نقصُ عدلات: ٣% فقرُ الدَّمِ: ٠% نقصُ صفيحاتِ: ٠% طفح جلدي: ٢٧,٣% تفاعل تسريب: ١٥,٤% نقص مغنزيوم: ٣%

ففي دراسةٍ راجعةٍ وحيدةِ المركزِ من سلوفينيا، بلغَ متوسِّطُ البُقيا الخاليةِ من التَّطوُّرِ ٧,١ شهر والبقيا الكليَّةِ ١١,٥ شهر [78]. في دراسةِ Sano وزملائهِ في اليابان، بلغَ متوسِّطُ البُقيا الخاليةِ من التَّطوُّرِ ٥ شهر والبقيا الكليَّةِ ١١ شهر [20]. كشفَ التَّحليلُ أحاديُّ المُتغيِّرَ أنَّ المرضى مع مقاومةِ البلاتين لديهم معدلٌ بقيا كليَّةٍ أخفض (٧ شهر مقابل ١٣ شهر). أشارَ التَّحليلُ مُتعدِّدُ المُتغيِّراتِ إلى أنَّ تلقِّي ٤ دورات أو أكثر من العلاجِ الكيميائي كان عاملاً تنبؤيَّاً مستقلَّاً للبُقيا الكليَّةِ. لم يكن الفرقُ في البقيا الكليَّةِ بين المرضى الذين عولجوا بالكاربوبلاتين (٧٣% من المرضى) والذين عولجوا بالسيسبلاتين مهمَّاً إحصائيَّاً (٢٧% من المرضى) (١٢ شهر مقابل ٩ شهر) [20]. ومعَ ذلكَ، أفاد de Mello وزملاؤهُ في دراسةٍ راجعةٍ وحيدةِ المركزِ في البرتغال إلى أنَّ البُقيا الكليَّةَ للمرضى المُعالجين بالسيسبلاتين كانت أطولَ بشكلٍ ملحوظٍ من البقيا الكليَّةِ للمرضى المعالجين بالكاربوبلاتين (١٢ شهر مقابل ٨ شهر) [79].

نظامُ EXTREME لهُ سميَّةٌ كبيرةٌ. يتطلَّبُ ٥-فلوروبوراسيل تسريباً مُستمرَّاً لمدَّةِ ٢٤ ساعةً لمدَّةِ ٤ أيَّامٍ ويرتبطُ بزيادةِ معدَّلِ التهابِ الغشاءِ المُخاطي والإسهالِ والأحداثِ القلبيَّةِ. يحتاج السيسبلاتين إلى علاجٍ مُضادٍّ للإقياءِ ومراقبةٍ دقيقةٍ لوظائفِ الكليةِ والإماهةِ العاليةِ ومُكمِّلاتِ المغنيزيوم. يُسبِّبُ السِّيتوكسيماب تفاعلَ تسريبٍ وسميَّةً جلديَّةً ونقصَ مغنيزيومِ الدَّمِ.

في دراستنا، كان ملفُّ السُّميَّةِ الدَّوائيَّةِ مقبولاً جدَّاً ومسيطراً عليهِ. كانت أكثرُ حالاتِ السُّميَّةِ شيوعاً من الدَّرجتين ٣-٤ هي السميَّةُ الدَّمويَّةُ: نقصُ العدلات (٢٦,١%)، وفقرُ الدَّمِ (٢١,٧%)، ونقصُ الصُّفيحاتِ (١٠,١%). وهذهِ النتائجُ مقاربةٌ لما أبلِغَ عنهُ في دراسة EXTREME [9] ولكنَّها تتناقضُ مع نتائجِ دراسةِ CHANGE-2 التي لم تبلغ عن سميَّةٍ دمويَّةٍ، وفسَّرَ الباحثونَ ذلكَ بأنَّهُ نتيجةٌ لتقييدِ استخدامِ الكاربوبلاتين في دراستهم وحصرهِ على حالاتِ السميَّةِ المتعلِّقةِ بالسيسبلاتين من جهةٍ، ولتخفيضِ جرعاتِ العلاج الكيميائي مقارنةً بدراستنا ودراسةِ EXTREME من جهةٍ أخرى [18]. كان لدى ٤,٣% من المرضى في دراستنا تفاعلُ تسريبٍ من الدَّرجةِ ٣ أو ٤، وهو مقاربٌ لما كان عليه في دراسةِ EXTREME (٣%) [9]، وأخفضُ ممَّا أبلغت عنهُ الدِّراسة من سلوفينيا (١٥,٤%) [77]. ظهرت

ردودُ فعلٍ جلديَّةٌ مميَّزةٌ مرتبطةٌ بالسِّيتوكسيمابِ لدى قسمٍ كبيرٍ من مرضانا، مع ظهورِ طفحٍ جلديٍّ عُدِّي الشَّـــكل (acneiform) من الدَّرجةِ ٣ لدى ١٧,٤% منهم، وهو أخفضُ ممَّا أبلغت عنهُ الدّراســـةُ من سلوفينيا (٢٧,٣%) [77] وأعلى مقارنة بـــ ٩% في دراسة EXTREME [9]، وبـــ ٣,٨% في دراسة DIRECT [17]. احتاجَ هؤلاءِ المرضى إلى رعايةٍ داعمةٍ مُكثَّفةٍ. كان نقصُ مغنيزيومِ الدَّمِ في الغالبِ من الدَّرجةِ الأولى أو الثَّانيةِ، لكنَّنا اتخَّذنا إجراءاتٍ وقائيَّةً صارمةً للغايةِ لنقص مغنيزيومِ الدَّمِ.

يمكنُ تفسـيرُ بعضِ الفروقِ بالاختلافاتِ العرقيَّةِ بين مختلفِ الدِّراسـاتِ، ففي الدِّراسـاتِ الكبيرةِ (EXTREME، ENCORE، DIRECT) شـاركت مجموعاتٌ سـكانيَّةٌ غيرُ متجانسـةٍ. بالإضـافة إلى ذلك، يتلقَّى المرضـــى في معظمِ الدِّراســـاتِ أنظمةً علاجيَّةً متفاوتةً من حيثِ نوعِ البلاتين المُســـتخدَمِ وجرعتهِ.

الفصلُ الرابعُ: الخلاصةُ، المحدِّداتُ، والتَّوصياتُ

١-٤-الخُلاصةُ:

أظهرتِ الدِّراسةُ أنَّ مشاركةَ السيتوكسيماب مع البلاتيناتِ لعلاجِ SCCHN النَّاكس/النَّقيلي يُحقِّقُ نتائجَ مُشابهةً للدِّراساتِ العالميَّةِ (معدَّلُ استجابةٍ موضوعيَّةٍ ٤٣,٥%، وبقيا كلية ٩,٨ شهر وبقيا خالية من التطور الورمي ٥,٨ شهر). يؤكد هذا إمكانية تطبيق البروتوكولات العالمية لدينا مع ضرورةِ تحسينِ الدَّعمِ العلاجي (مثلَ تدبيرِ السُّميَّةِ) لتعزيزِ النَّتائجِ.

أبرزتِ الدِّراسةُ دورَ بعضِ العواملِ البيولوجيَّةِ والسَّريريَّةِ في التنبُّؤِ بالاستجابةِ. كان الأداءُ الوظيفيُّ (ECOG) وشدَّةُ امتدادِ الورمِ أقوى مؤشرين على البقيا، ممَّا يعكسُ تأثيرَ الالتهابِ الجهازي (في حالاتِ ECOG 1–2) والغزو الورمي البيولوجي (في الحالاتِ النَّقيليَّةِ) على كفاءة العلاج.

أظهرت الدِّراسةُ أنَّ الحفاظ على شدَّةِ جرعةٍ نسبيَّةٍ (RDI) من السِّيتوكسيماب ≤ ٨٠% يرتبطُ بتحسُّنِ البُقيا، مما يدعمُ فرضيَّةَ تثبيطِ EGFR المُستمرِّ كعاملٍ حاسمٍ.

أظهرَ ملفُّ السَّلامةِ نتائجَ جيِّدةً ومتوافقةً مع أبلغت عنهُ الدِّراساتُ حولَ العالمِ دونَ أي نتائجٍ جديدةٍ أو غيرِ مُتوقَّعةٍ، ممَّا يُؤكِّدُ أنَّ السِّيتوكسيمابِ مع العلاجِ الكيميائي فعَّالٌ وآمنٌ كخطٍ أوَّلٍ للمرضى السوريين المُصابين بسرطانِ الخلايا الحرشفيَّةِ في الرَّأسِ والعنقِ (SCCHN) النَّاكسِ/النَّقيلي.

٢-٤- المُحدِّداتُ:

لهذهِ الدِّراسةِ عددٌ من القيودِ:

١- غيابُ مجموعةِ المقارنةِ: مرضى SCCHN النَّاكس/النَّقيلي المعالجين بالعلاجِ الكيميائي فقط.

٢- غيابُ بياناتِ الواسماتِ الحيويَّةِ: مثلَ حالةِ PD-L1 أو HPV، والتي تؤثِّرُ على الاستجابةِ للعلاجِ المُوجَّهِ.

٣- مدَّةُ متابعةٍ قصيرةٍ (١٢ شهراً): عدمُ القدرةِ على تقويمِ البُقيا طويلة الأمد (>٢ سنة) أو التأثيرات المتأخرة للعلاج.

تأثيرُ هذهِ القيودِ على التَّفسيرِ العلمي:

قد تكون الاستنتاجات حول الفعالية مُقدَّرةً بأقلَّ من الواقعِ بسببِ نقصِ البياناتِ الجُزيئيَّةِ أو تحيُّزاتِ الاختيارِ. قد لا تنطبقُ النَّتائجُ على جميع مرضى SCCHN، خاصة ذوي الحالات الأكثرِ تقدُّماً أو المناعة المختلفة. تجعلُ الاختلافاتُ في الرِّعايةِ الدَّاعمةِ والخصائصِ الدِّيموغرافيَّةِ المقارناتِ مع الدِّراساتِ العالميَّةِ غيرَ مُباشرةٍ.

٣-٤-التَّوصيات:

تقترحُ نتائجُ هذهِ الدِّراسةِ ما يلي:

أوَّلاً، أفضليّة استخدام المشاركة الدوائيّة (السيتوكسيماب مع البلاتينات) لدى المرضى الناكسين والنقيليين SCCHN مع حالة أدائية جيدة (ECOG ≤2).

ثانياً، تعزيزَ البروتوكولاتِ العلاجيَّةِ عبرَ تحسينِ تدبيرِ السُّميَّةِ، مثلَ اضطراب مُستويات المغنيزيوم.

ثالثاً، تحليلِ فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) خاصَّةً في أورامِ البلعومِ.

المراجع:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71(3): 209-249.
2. Ionna F, Bossi P, Guida A, Alberti A, Muto P, Salzano G, et al. Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Big and Intriguing Challenge Which May Be Resolved by Integrated Treatments Combining Locoregional and Systemic Therapies. Cancers. 2021; 13(10): 2371.
3. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol. 2009; 92(1): 4-14.
4. Muzaffar J, Bari S, Kirtane K, Chung CH. Recent Advances and Future Directions in Clinical Management of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Cancers. 2021; 13(2): 338.
5. Samra B, Tam E, Baseri B, Shapira I. Checkpoint inhibitors in head and neck cancer: current knowledge and perspectives. J Investig Med. 2018; 66(7): 1023-1030.
6. Porcheri C, Meisel CT, Mitsiadis T. Multifactorial Contribution of Notch Signaling in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Int J Mol Sci. 2019; 20(6): 1520.
7. Taberna M, Oliva M, Mesia R. Cetuximab-containing combinations in locally advanced and recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Front Oncol. 2019; 9: 383.
8. Argiris A, Harrington KJ, Tahara M, Schulten J, Chomette P, Ferreira Castro A, et al. Evidence-Based Treatment Options in Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Front Oncol. 2017; 7: 72.
9. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008; 359(11): 1116-1127. Doi:10.1056/NEJMoa0802656.
10. Caudell JJ, Gillison ML, Maghami E, Spencer S, Pfister DG, Adkins D, et al. NCCN Guidelines® Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2022. J Natl Compr Canc Netw. 2022; 20(3): 224-234.
11. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019; 394(10212): 1915-1928.
12. Harrington KJ, Burtness B, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. J Clin Oncol. 2023; 41(4): 790-802.
13. Kabolizadeh P, Kubicek GJ, Heron DE, Ferris RL, Gibson MK. The role of cetuximab in the management of head and neck cancers. Expert Opin Biol Ther. 2012; 12(4): 517-528.

14. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017; 67(2): 93-99.
15. Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. Actas Dermosifiliogr. 2021; 112 (1): 90-92.
16. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. Eur J Cancer. 2016; 62: 132-137.
17. Guigay J, Chamorey E, Lefebvre G, Rotarski M, Wagner JP, Blot E, et al. Observational, prospective, phase 4 study in patients with first-line recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with cetuximab and platinum-based therapy: DIRECT. Cancer Rep. 2022; 5(2): e1467. Doi:10.1002/cnr2.1467.
18. Guo Y, Luo Y, Zhang Q, Huang X, Li Z, Shen L, et al. First-line treatment with chemotherapy plus cetuximab in Chinese patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Efficacy and safety results of the randomised, phase III CHANGE-2 trial. Eur J Cancer. 2021; 156: 35-45. Doi:10.1016/j.ejca.2021.06.039.
19. Le Tourneau C, Ghiani M, Cau MC, Depenni R, Ronzino G, Bonomo P, et al. First-line cetuximab + platinum-based therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A real-world observational study-ENCORE. Cancer Rep. 2023;6 (5): e1804. Doi: 10.1002/cnr2.1804.
20. Sano D, Fujisawa T, Tokuhisa M, Shimizu M, Sakagami T, Hatano T, et al. Real-world Treatment Outcomes of the EXTREME Regimen as First-line Therapy for Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Multi-center Retrospective Cohort Study in Japan. Anticancer Res. 2019; 39(12): 6819-6827. Doi: 10.21873/anticanres.13898.
21. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6(1):92.
22. Stein AP, Saha S, Kraninger JL, Swick AD, Yu M, Lambert PF, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer: A Systematic Review. Cancer J. 2015; 21(3): 138-146.
23. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006; 354(6): 567-578.
24. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. Lancet. 2019; 393(10166): 40-50.
25. Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Med Sci. 2023; 11(2): 42.
26. Windon MJ, D'Souza G, Rettig EM, Westra WH, van Zante A, Wang SJ, et al. Increasing prevalence of human papillomavirus-positive oropharyngeal cancers among older adults. Cancer. 2018; 124(14): 2993-2999.

27. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. Oncologist. 2010; 15(9): 994-1001.
28. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol. 2011; 29(32): 4294-4301.
29. Osazuwa-Peters N, Simpson MC, Zhao L, Boakye EA, Olomukoro SI, Deshields T, et al. Suicide risk among cancer survivors: Head and neck versus other cancers. Cancer. 2018; 124(20): 4072-4079.
30. Wong IC, Ng YK, Lui VW. Cancers of the lung, head and neck on the rise: perspectives on the genotoxicity of air pollution. Chin J Cancer. 2014; 33(10): 476-480.
31. Mishra A, Meherotra R. Head and neck cancer: global burden and regional trends in India. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15(2): 537-550.
32. Hennessey PT, Westra WH, Califano JA. Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications. J Dent Res. 2009; 88(4): 300-306.
33. Tsang CM, Lui VWY, Bruce JP, Pugh TJ, Lo KW. Translational genomics of nasopharyngeal cancer. Semin Cancer Biol. 2020; 61: 84-100.
34. Viens LJ, Henley SJ, Watson M, Markowitz LE, Thomas CC, Thompson TD, et al. Human Papillomavirus-Associated Cancers - United States, 2008-2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016; 65(26): 661-666.
35. Velleuer E, Dietrich R. Fanconi anemia: young patients at high risk for squamous cell carcinoma. Mol Cell Pediatr. 2014; 1(1): 9.
36. Krishnamurthy S, Dong Z, Vodopyanov D, Imai A, Helman JI, Prince ME, et al. Endothelial cell-initiated signaling promotes the survival and self-renewal of cancer stem cells. Cancer Res. 2010; 70(23): 9969-9978.
37. León X, García J, López M, Rodriguez C, Gutierrez A, Quer M. Risk of onset of second neoplasms and successive neoplasms in patients with a head and neck index tumour. Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed). 2020; 71(1): 9-15.
38. Warnakulasuriya S, Straif K. Carcinogenicity of smokeless tobacco: Evidence from studies in humans & experimental animals. Indian J Med Res. 2018; 148(6): 681-686.
39. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. Cancer Causes Control. 2002; 13(10): 957-964.
40. Michaud DS, Langevin SM, Eliot M, Nelson HH, Pawlita M, McClean MD, et al. High-risk HPV types and head and neck cancer. Int J Cancer. 2014; 135(7): 1653-1661.
41. Eckhardt M, Zhang W, Gross AM, Von Dollen J, Johnson JR, Franks-Skiba KE, et al. Multiple Routes to Oncogenesis Are Promoted by the Human Papillomavirus-Host Protein Network. Cancer Discov. 2018; 8(11): 1474-1489.
42. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2015; 33(29): 3235-3242.
43. Fu TS, Foreman A, Goldstein DP, de Almeida JR. The role of transoral robotic surgery, transoral laser microsurgery, and lingual tonsillectomy in the identification of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin: a systematic review. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2016; 45(1): 28.

44. Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet. 2019; 394(10192): 64-80.
45. Pynnonen MA, Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Bontempo L, et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the Neck Mass in Adults. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017; 157(2):1-30.
46. Pai SI, Westra WH. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. Annu Rev Pathol. 2009; 4: 49-70.
47. Yi CH, Jim Zhai Q, Wang BY. Updates on Immunohistochemical and Molecular Markers in Selected Head and Neck Diagnostic Problems. Arch Pathol Lab Med. 2017; 141(9): 1214-1235.
48. Taberna M, Mena M, Pavón MA, Alemany L, Gillison ML, Mesía R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. Ann Oncol. 2017; 28(10): 2386-2398.
49. Lewis JS Jr, Beadle B, Bishop JA, Chernock RD, Colasacco C, Lacchetti C, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 2018; 142(5): 559-597.
50. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020; 18(7): 873-898.
51. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Suárez C, Nixon IJ, Mäkitie A, Sanabria A, et al. The risk of second primary tumors in head and neck cancer: A systematic review. Head Neck. 2020; 42(3): 456-466.
52. Edge SB, B. D, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. . AJCC cancer staging manual (7th ed). . (New York, NY: Springer;).
53. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020; 31(11): 1462-1475.
54. Furness S, Glenny AM, Worthington HV, Pavitt S, Oliver R, Clarkson JE, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (9): CD006386.
55. Wong RJ, Shah JP. The role of the head and neck surgeon in contemporary multidisciplinary treatment programs for advanced head and neck cancer. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2010; 18(2): 79-82.
56. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol. 2009; 92(1): 4-14.
57. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2019; 393(10166): 51-60.
58. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. Lancet. 2019; 393(10166): 40-50.
59. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies

to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. J Clin Oncol. 2013; 31(7): 845-852.
60. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst. 1996; 88(13): 890-899.
61. Machiels JP, Tao Y, Licitra L, Burtness B, Tahara M, Rischin D, et al. Pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy versus placebo plus concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-412): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2024; 25(5): 572-587.
62. Tao Y, Biau J, Sun XS, Sire C, Martin L, Alfonsi M, et al. Pembrolizumab versus cetuximab concurrent with radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck unfit for cisplatin (GORTEC 2015-01 PembroRad): a multicenter, randomized, phase II trial. Ann Oncol. 2023; 34(1): 101-110.
63. Ferris RL, Spanos WC, Leidner R, Gonçalves A, Martens UM, Kyi C, et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable HPV-positive and HPV-negative squamous cell carcinomas of the head and neck in the CheckMate 358 trial. J Immunother Cancer. 2021; 9(6): e002568.
64. Wise-Draper TM, Gulati S, Palackdharry S, Hinrichs BH, Worden FP, Old MO, et al. Phase II Clinical Trial of Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Local-Regionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Clin Cancer Res. 2022; 28(7): 1345-1352.
65. Lee AM, Weaver AN, Acosta P, Harris L, Bowles DW. Review of Current and Future Medical Treatments in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Cancers (Basel). 2024; 16(20): 3488.
66. Pannunzio S, Di Bello A, Occhipinti D, Scala A, Messina G, Valente G, et al. Multimodality treatment in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of head and neck: current therapy, challenges, and future perspectives. Front Oncol. 2024; 13: 1288695.
67. Haddad RI, Harrington K, Tahara M, Ferris RL, Gillison M, Fayette J, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab Versus EXTREME Regimen as First-Line Treatment for Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Final Results of CheckMate 651. J Clin Oncol. 2023; 41(12): 2166-2180.
68. Fayette J, Cropet C, Gautier J, Toullec C, Burgy M, et al. Results of the multicenter phase II FRAIL-IMMUNE trial evaluating the efficacy and safety of durvalumab combined with weekly paclitaxel carboplatin in first-line in patients (pts) with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M. J Clin Oncol. (2023l 41(16): 6003–6003.
69. Matoscevic K, Graf N, Pezier TF, Huber GF. Success of salvage treatment: a critical appraisal of salvage rates for different subsites of HNSCC. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014; 151(3): 454-461.
70. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, 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(25): 2830-2838.

71. Thariat J, Bosset M, Falcoz A, Vernerey D, Pointreau Y, Racadot S, et al. 853O OMITting frontline chemotherapy in head and neck cancer (HNSCC) patients with 1-3 oligometastases using stereotactic ablative radiotherapy (SABR), the GORTEC 2014-04 "OMET" randomized phase II trial. Ann Oncol. 2023; 34: S554.
72. Goel B, Tiwari AK, Pandey RK, Singh AP, Kumar S, Sinha A, et al. Therapeutic approaches for the treatment of head and neck squamous cell carcinoma-An update on clinical trials. Transl Oncol. 2022; 21: 101426.
73. Zenda S, Ota Y, Kiyota N, Okano S, Fujii M, Kitamura M, et al. A Multicenter Phase II Trial of Docetaxel, Cisplatin, and Cetuximab (TPEx) Followed by Cetuximab and Concurrent Radiotherapy for Patients With Local Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (CSPOR HN01: ECRIPS Study). Front Oncol. 2019; 9: 6.
74. Chidharla A, Parsi M, Kasi A. Cetuximab. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459293/
75. Park SM, Hwang CY, Cho SH, Lee D, Gong JR, Lee S, et al. Systems analysis identifies potential target genes to overcome cetuximab resistance in colorectal cancer cells. FEBS J. 2019; 286(7): 1305-1318.
76. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982; 5(6): 649-655.
77. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, Saada-Bouzid E, Lafond C, Taberna M, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021; 22(4): 463-475.
78. Zupančič T, Zakotnik B, Kuhar CG. Outcome of patients with recurrent/metastatic squamous cell head and neck cancer treated with platinum-based chemotherapy with or without cetuximab in real-world practice. Mol Clin Oncol. 2021; 15(3):190.
79. de Mello RA, Gerós S, Alves MP, Moreira F, Avezedo I, Dinis J. Cetuximab plus platinum-based chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective study in a single comprehensive European cancer institution. PLoS One. 2014; 9(2): e86697.

الملاحق

المُلحق رقم (١): الموافقةُ المُستنيرةُ:

نحنُ بصدَدِ إجراءِ بحثٍ علميٍّ بعنوان " تقييمُ فعاليَّةِ السيتوكسيماب مع البلاتينات كخطٍّ علاجيٍّ أوَّلٍ لدى كارسينوما الخلايا الحرشفيَّةِ النَّاكسِ والنَّقيلي في أورامِ الرَّأسِ والعُنقِ"، وندعوكَ للمشاركةِ في هذا البحثِ ولكَ مُطلَقُ الحريَّةِ في قبولِ أو رفضِ ذلكَ، لكن قبلَ أن تتَّخِذَ قرارَكَ نرجو منكَ أن تقرأ بعنايةٍ المعلوماتِ التالية:

- سيتمّ الاطِّلاعُ على المعلوماتِ من ملفِّكَ الطِّبيِّ من قبلِ الباحثين المشاركين في هذهِ الدِّراسةِ وذلكَ بعلمِ إدارةِ المُستشفى.
- لن يتمَّ نشرُ أيَّةِ معلوماتٍ متعلِّقةٍ بكَ ذاتِ طابَعٍ شخصيٍّ.
- أخيراً، يجبُ أن تعلَمَ أنَّ عدمَ موافقتكَ على الاشتراكِ في هذه الدِّراسةِ، لن يؤثِّرَ على تدبيرِ مرضِكَ.
- في حالِ موافقتكَ على الاشتراكِ يُرجى التوقيعُ أدنَى هذهِ الورقةِ.

لقد قرأتُ المعلوماتِ الواردةَ أعلاهُ وكانَ لديَّ الفرصةُ لأطرَحَ الأسئلةَ وحصلتُ على إجاباتٍ مُقنِعَةٍ لذا أعلنُ موافقتي على الاشتراكِ في الدِّراسةِ.

اسم المشرف: الأستاذ الدكتور آصف ديوب
التوقيع: .....

اسم الباحث: د. كلودا علي
التوقيع: .....

اسم المشارك أو من ينوب عنه: .....
توقيع المشارك أو من ينوب عنه: .....

الملحق رقم (٢): استمارةُ البحث:

تقييمُ فعاليَّةِ السيتوكسيماب مع البلاتينات كخطٍّ علاجيٍّ أوَّلٍ لدى كارسينوما الخلايا الحرشفيَّةِ النَّاكسِ والنَّقيلي في أورامِ الرَّأسِ والعُنقِ

د. كلودا علي

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:
التدخين:		
الكحول:		
حالةُ الأداءِ ECOG:		
خصائصُ SCCHN		
موقعُ الورمِ البدئي:	مرحلةُ الورمِ البدئي:	
العلاجاتُ السَّابقةُ للورمِ البدئي:		
امتدادُ الورمِ الحالي:		
نكس موضعي فقط:	نقائل بعيدة فقط:	نكس موضعي مع نقائل:
خصائصُ العلاج		
نوعُ البلاتين:	عدد دورات العلاج:	
عدد جرعات السيتوكسيماب الكلية:	عدد جرعات السيتوكسيماب كعلاج صيانة:	
الجرعة التراكمية من السيتوكسيماب:	RDI:	
الاستجابة أثناء المتابعة		
استجابة تامَّة:	ترقي المرض:	
استجابة جزئية:	ORR:	
مرض مستقر:	DCR:	
نتائجُ البقيا		
تطوُّر المرض بعد بدءِ العلاجِ وتاريخهُ:		
الوفاةُ بعدَ بدءِ العلاجِ وتاريخها:		
PFS عندَ ٦ شهور:	PFS عندَ ١٢ شهر:	مدَّة PFS:
OS عندَ ٦ شهور:	OS عندَ ١٢ شهر:	مدَّة OS:
الآثار الجانبية وشدَّتها:		

المُلخَّص باللُّغةِ الإنكليزيَّةِ (Abstract)

Background: Recurrent/ metastatic squamous cell carcinoma of head and neck (SCCNH) is still a difficult-to treat disease with poor clinical outcomes and limited treatment choices.

Aim: This study aims to evaluate the real-world effectiveness of cetuximab plus platinum-based chemotherapy as first-line treatment for recurrent/metastatic SCCHN in Syrian patients.

Materials and methods: This prospective non-comparative analytical cohort study was conducted at Al-Bairuni University Hospital between October 2023 to April 2025. Patients with recurrent/metastatic SCCHN who received cetuximab (400 mg/m² loading dose then 250 mg/m² weekly) with cisplatin (100 mg/m²) or carboplatin (AUC 5) plus fluorouracil (1000 mg/m²/day for 4 days) every 3 weeks for ≤ 6 cycles, followed by cetuximab maintenance until progression were enrolled in the study. Primary endpoints were overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). Secondary endpoints included overall response rate (ORR) and safety. Multivariate regression Cox analysis was used to determine independent prognostic factors.

Results: A total of 69 patients were treated at the aforementioned Hospital. The mean age of patients was 58.2 years and 69.6% of patients were male. The objective response rate (ORR) was 43.5% and the disease control rate (DCR) was 68.1%. Median PFS time was 5.8 months and median OS time was 9.8 months. The prognostic factor for OS were locoregional recurrence with metastasis (adjusted hazard ratio, 2.18; 95% CI, 1.24-3.84; P=0.007) and ECOG 1-2 (adjusted hazard ratio, 1.85; 95% CI, 1.06-3.23; P=0.03).

4.3% of patients had a grade >2 infusion reaction to cetuximab and 17.4% had grade 3 skin rash.

Conclusion: Addition of cetuximab to a platinum/5-fluorouracil regimen showed median PFS, median OS, DCR, and ORR comparable to the EXTREME study and much of the international studies, with no new or unexpected safety findings. Thereby confirming chemotherapy plus cetuximab as an effective and safe first line treatment for Syrian patients with recurrent/metastatic SCCHN.

Keywords: Cetuximab-based chemotherapy, Recurrent/ metastatic squamous cell carcinoma of head and neck, overall survival, progression-free survival, safety

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

Evaluation of Effectiveness of Cetuximab with Platinum as a First Line Treatment for Recurrent and Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck Tumors

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

Graduate student preparation

Kloda Salman Ali

Supervisor

Prof. Dr. Assef Dayyoub

2025- 1446