الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأورام

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأورام

فعالية الكيبسايتبين بالمشاركة مع العلاج الشعاعي في العلاج ما قبل الجراحي لسرطان المستقيم في مشفى البيروني الجامعي

بإشراف ورئاسة الأستاذ الدكتور

ماهر سيفو

إعداد

د. ناديا عبد الواحد

فهـــــــــــــــرس المحتـــــــــــويات

الأقسام	العناوين الرئيسية	العناوين الفرعية	رقم الصفحة
القسم الأول / الدراسة النظرية	ملخص البحث		٤
	التشريح والبنية النسيجية Anatomy and histology	١- المجاورات Relations	٨
		٢- التروية الدموية Vascular supply	٩
		٣- العود الوريدي Venous drainage	١٠
		٤- النزح اللمفاوي lymphatic drainage	١١
		٥- التعصيب Nerve supply	١٢
	سرطان المستقيم Rectal carcinoma	١- عوامل الخطورة	١٣
		٢- البوليبات	١٥
		٣- التظاهرات السريرية	١٦
		٤- التقييم قبل العلاج	١٧
	التصنيف المرحلي		٢١
	علاج سرطان المستقيم		٢٤
	العلاج الرديف قبل وبعد الجراحة في سرطان المستقيم		٢٥
	علاج سرطان المستقيم اعتماداً على المرحلة		٢٧
	مركبات الفلور ودورها في العلاج ما قبل الجراحي		٣٠
القسم الثاني / الدراسة العملية	خلفية البحث		٣٣
	أهداف البحث		٣٤
	طرق الدراسة		٣٤
	التحليل الاحصائي		٣٧
	النتائج		٤٧
	المقارنة مع الدراسات العالمية		٥٧
	المناقشة		٦٣
	الخلاصة		٦٣
	التوصيات		٦٤
المراجع			٦٥

فهـــــــرس الجـــــــداول

الدراسة	رقم الجدول	المحتوى	الصفحة
الدراسة النظرية	الجدول رقم (١)	TNMمعدل اعتماداً على EUS	١٩
	الجدول رقم (٢)	تصنيف DUKE وتصنيف ASTLER COLLER	٢١
	الجدول رقم (٣)	تصنيف TNM	٢٢
	الجدول رقم (٤)	التصنيف المرحلي مع الإنذار	٢٣
الدراســـــــــــة العمليـــــــــــة	الجدول رقم (١)	التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب الجنس	٣٧
	الجدول رقم (٢)	التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب العمر	٣٨
	الجدول رقم (٣)	الإحصاءات الوصفية لمتغير العمر	٣٩
	الجدول رقم (٤)	التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب درجة الورم	٤٠
	الجدول رقم (٥)	التوزع التكراري والنسبي لعوامل الخطورة لأفراد العينة	٤١
	الجدول رقم (٦)	التوزع التكراري والنسبي للأمراض المرافقة لأفراد العينة	٤٢
	الجدول رقم (٧)	التوزع التكراري والنسبي للأعراض عند بدء المعالجة لأفراد العينة	٤٤
	الجدول رقم (٨)	التوزع التكراري والنسبي لوسيلة التشخيص	٤٥
	الجدول رقم (٩)	التوزع التكراري والنسبي لـ TN عند التشخيص	٤٦
	الجدول رقم (١٠)	التوزع التكراري والنسبي للطبقي المحوري بعد المعالجة المتشاركة ما قبل الجراحة	٤٧
	الجدول رقم (١١)	التوزع التكراري والنسبي لـ TN بعد الجراحة	٤٨
	الجدول رقم (١٢)	التوزع النسبي لتكرار درجة T قبل وبعد الجراحة ونتائج اختبار ويلكوكسن لمقارنة نتائج T لقبل وبعد العلاج	٥٠
	الجدول رقم (١٣)	التوزع النسبي لتكرار مرتبة T قبل وبعد الجراحة ونتائج اختبار ويلكوكسن لمقارنة نتائج N لقبل وبعد الجراحة	٥١
	الجدول رقم (١٤)	التوزع التكراري والنسبي لـ TN قبل وبعد العلاج	٥٣
	الجدول رقم (١٥)	نتائج اختبار ويلكوكسن لمقارنة نتائج تقييم TN لقبل وبعد الجراحة	٥٤
	الجدول رقم (١٦)	التوزع التكراري والنسبي لدرجة التحسن حسب التشريح المرضي بعد الجراحة	٥٥
	الجدول رقم (١٧)	التوزع التكراري والنسبي لاستجابة المشاهدات	٥٦
	الجدول رقم (١٨)	التوزع التكراري والنسبي للحفاظ على المعصرة	٥٦
	الجدول رقم (١٩)	نتائج اختبار مان وتني (Mann-Whitney Test) لمقارنة RR بين الدراسة الحالية ودراسة Clin-Trausl	٥٧
	الجدول رقم (٢٠)	نتائج اختبار مان وتني (Mann-Whitney Test) لمقارنة النسب المئوية للحفاظ على المعصرة بين الدراسة الحالية ودراسة Clin-Trausl	٥٨
	الجدول رقم (٢١)	نتائج اختبار مان وتني (Mann-Whitney Test) لمقارنة النسب المئوية لدرجة التحسن بين الدراسة الحالية ودراسة J.C.Kim بالنسبة لـ T	٥٩
	الجدول رقم (٢٢)	نتائج اختبار مان وتني (Mann-Whitney Test) لمقارنة النسب المئوية لدرجة التحسن بين الدراسة الحالية ودراسةKim بالنسبة لـ N	٦٠
	الجدول رقم (٢٣)	نتائج اختبار مان وتني (Mann-Whitney Test) لمقارنة النسب المئوية للحفاظ على المعصرة بين الدراسة الحالية ودراسة Kim	٦١

القسم الأول

الدراسة النظرية

ملخص البحث

خلفية البحث: خضع علاج سرطان المستقيم للعديد من التغييرات في العقدين الماضيين حيث ظهرت دراسات كبيرة أثبتت أفضلية العلاج الكيماوي الشعاعي في تخفيض نسب النكس الموضعي وحدوث النقائل البعيدة كما ارتفعت معدلات البقيا مقارنة مع الجراحة وحدها، وهدفنا في هذه الدراسة تحديد فعالية دواء الكيبسايتابين كعلاج مشارك للعلاج الشعاعي ما قبل الجراحة في سرطان المستقيم المتقدم موضعياً، ومن حيث المرضى والطرائق فتمت دراسة ملفات ١٠٠ مريض مشخص لهم سرطان مستقيم متقدم موضعياً (T3,T4,or any N) راجعوا مشفى البيروني الجامعي في الفترة ما بين كانون الثاني 2015 وكانون الأول 2016،تلقى المرضى ممن حقق معايير الاشتمال علاج مشارك ب ٨٢٥ غ/م بدواء الكيبسايتابين وعلاج شعاعي ٤٥-٤٦ غراي كعلاج ما قبل الجراحي، تم تحديد نسبة الاستجابة على هذه المشاركة العلاجية وفق التصوير الطبقي المحوري والتشريح المرضي ومعدل الحفاظ على المعصرة الشرجية بعد الجراحة، وتبين لدينا أن بعد تطبيق العلاج المشارك ما قبل الجراحي استبعد ٧% مرضى من عينة الدراسة بسبب وفاة أو عدم تحمل علاج . (٢٣,٧%) من أفراد العينة لم يتأثروا بالعلاج المشارك ما قبل الجراحي حيث كانت نتائج تقييم TN قبل العلاج كما بعد الجراحة، كما تبين أن (٣,٢%) من المرضى حدث لهم ترقي بالإصابة بعد العلاج ما قبل الجراحي، وبالمقابل حدث تحسن لـ (٧٣,١%) من أفراد العينة الخاضعين للعلاج ما قبل الجراحي (P=0.00)، وبينت الدراسة أن (٦٨,٨%) ممن أجري لهم جراحة حافظو على المعصرة مقابل (٣١,٢%) لم يحافظوا عليها (P-Value = 0.00)، وبالنهاية فإن النتائج التي توصلنا إليها في هذه الدراسة أظهرت فعالية دواء الكيبسايتابين بالمشاركة مع العلاج الشعاعي ما قبل الجراحة في تحقيق نسبة استجابة في تخفيض المرحلة والحفاظ على المعصرة لمرضى سرطان المستقيم المتقدم موضعياً.

Abstract

Background: rectal cancer has undergone a substantial evolution throughout the past two decades. A few meta-analyses demonstrated that postoperative chemo radiotherapy was more efficient in local control than surgery alone. We aim to study the efficacy of capecitabine as neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer, and in terms of patients and methods Out of 100 studied files for patients with (T3, T4, or any N) who went to Albairuni University Hospital between January 2015 and December 2016.Patients received 825g/m2 capecitabine concurrently with radiation and then underwent surgery. We determined Response rate according to Computed tomography and pathology, and Preserving Sphincter rates after surgery, We have found that 7% of patients had been rolled out due to death or untolerated treatment. (23,7%) of patients did not benefit from neoadjuvant treatment (TNM the same before and after). (3.2%) of patients had disease progression, Response Rate has been demonstrated in (73,1%) with (P=0.00), Enabling the sphincter preserving occurs in (68.8%) vs (31.2%) (P=0.00)**,** In the end the in this study, preoperative oral capecitabine concurrently wit radiotherapy achieved encouraging rates of tumor downstaging and enabling sphincter preservation for locally advanced rectal cancer.

التشريح والبنية النسيجية Anatomy and Histology

المستقيم عضو حوضي معقد من حيث الشكل والمجاورات وكلاً من حدوده الدانية والقاصية مختلف عليها.

إن منطقة الوصل السيني المستقيمي عادةً تتميز بأنها تقع مقابل المفصل الحرقفي العجزي الأيسر على مستوى الفقرة العجزية S3. عند هذا المستوى[1]:

- تختفي مساريقا السين والزوائد الثربية.
- تجتمع الشرائط الكولونية لتشكل طبقة عضلية كاملة.
- ينقسم الشريان المستقيمي العلوي إلى فرعيه الأيمن والأيسر.

بالنسبة إلى الوصل المستقيمي الشرجي فبعض كتب التشريح تعتبر القناة الشرجية المنطقة التي تقع بعد الخط المسنن وبعضها تعتبرها المنطقة التي تقع بعد ارتكاز العضلة الرافعة للشرج وبالتالي تشمل القناة الشرجية التشريحية مع 2 سم من المستقيم فوق الخط المسنن[1].

بالرغم من اختلاف التشريح والفيزيولوجيا عند الخط المسنن فإن الإمراضية Pathology تعتبر واحدة ضمن القناة الشرجية[1].

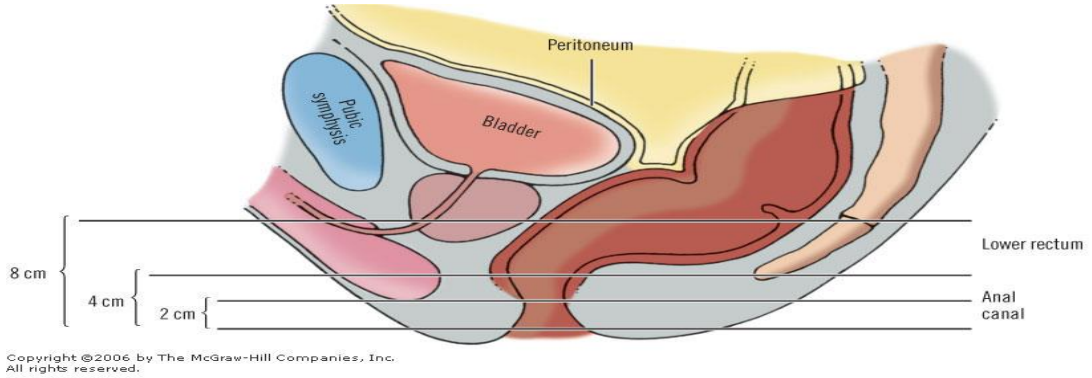
تشريحياً:

يبدأ المستقيم عند مستوى الفقرة العجزية S3 ويتبع انحناء العجز لينتهي عند الخط المسنن حوالي 2-3 سم أمام وأسفل ذروة العصعص[1] .

يختلف المستقيم في الطول 12-15 سم ويشكل ٣ انحناءات جانبية تشكل طيات تحت مخاطية نصف دائرية تمتد ضمن اللمعة تعرف بدسامات هوستون.

تقع الطية العلوية على بعد 12-13 سم والسفلية 6-7 سم بينما تقع المتوسطة في الجهة اليسرى على بعد 8-10 سم وتوافق عادةً الإنعكاس البريتواني الأمامي وهي أكثر ثباتاً من بقية الطيات[1] .

يشار إلى الجزء المتوسع المتوضع تحت الطية المتوسطة Ampulla of Rectum.



الإنعكاس البريتواني (١)

إن كامل الثلث العلوي للمستقيم مغطى بالبريتوان ومتحرك وعند مرور المستقيم عميقاً بالحوض يكتنز الشحم أكثر فأكثر بين عضلية المستقيم والبريتوان، ثم يبدأ الثلث المتوسط مغطى أمامياً بالبريتوان ومحدد بالحوض العظمي Retroperitoneal ثم يبدأ الثلث الأخير الذي يعتبر مجرداً تماماً من البريتوان Extraperitoneal ويكون محدد عادةً بعضلات أرضية الحوض[2] .

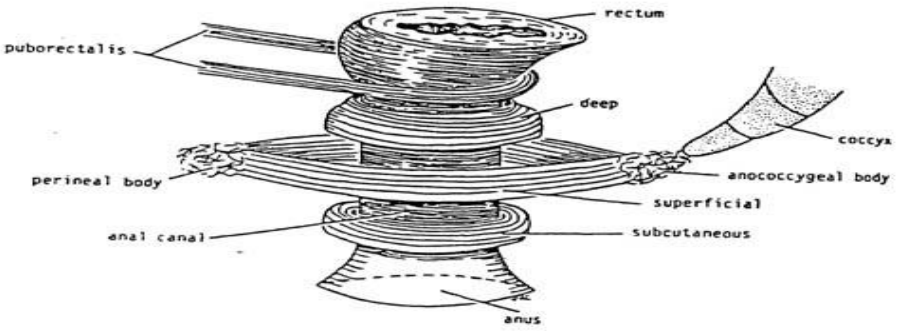
عند مغادرته المستقيم يمر البريتوان نحو الأمام والأعلى على بعد 7–9 سم من حافة الشرج عند الرجال و 5–7 سم عند النساء. يمتد فوق قبو المهبل الخلفي عند النساء وفوق النهاية العلوية للحويصلين المنويين والمثانة عند الذكور مشكلاً بذلك الجيب المستقيمي الرحمي أو المستقيمي المثاني على الترتيب[2] .

يتألف جدار المستقيم من خمس طبقات مميزة[3] :

المخاطية، تحت المخاطية، العضلية الدائرية الداخلية، العضلية الطولانية الخارجية، المصلية (مجردة في الثلث السفلي).

تملك مخاطية المستقيم ظهارة غدية اسطوانية، تتحول عند مستوى الخط المسنن إلى ظهارة انتقالية (مكعبة) لتصبح رصفية مطبقة أسفل الخط المسنن[3] .

تتسمك الطبقة العضلية الدائرية الداخلية في الجزء البعيد من المستقيم مشكلةً المعصرة الشرجية الباطنة غير الإرادية وهي تحاط بدورها بالمعصرة الشرجية الظاهرة الإرادية بأجزائها الثلاثة: تحت الجلد، السطحي، العميق.



المعصرات الشرجية (٢)

المجاورات Relations:

يكون المستقيم في الخلف على تماس مع العجز، العصعص والأربطة الممتدة منه، الأوعية العجزية الناصفة، وفروع الضفيرة العصبية بالإضافة إلى العضلات الكمثرية.

عند الذكور يجاور المستقيم بأجزائه العلوية الكولون السيني وعرى الدقاق التي تشغل الجيب المستقيمي المثاني أما بأجزائه السفلية المجردة من البريتوان فيجاور السطح الخلفي للمثانة والبروستات والحويصلين المنويين ونهاية الأسهرين[4] .

عند النساء يجاور السين وعرى الدقاق علوياً المتوضعة ضمن جيب دوغلاس أما سفلياً فيجاور جدار المهبل الخلفي وعنق الرحم[4] .

إن أهم ما يميز المستقيم عن الكولون السيني هو غياب المساريقا الحقيقية ولكن طبقة من المصلية الحشوية تحيط بشكل كامل بالمستقيم مغطاة بطبقة سفاقية ليفية غير موعّى [4].

يفصل المستقيم مع Mesorectum أمامياً عن البروستات والحويصلين المنويين عند الذكور وعن جدار المهبل الخلفي عند النساء بتكثف لفافي يدعى لفافة دينوفلليه[4] (وهي أكثر بروزاً ووضوحاً عند الذكور).

التروية الدموية Vascular supply:

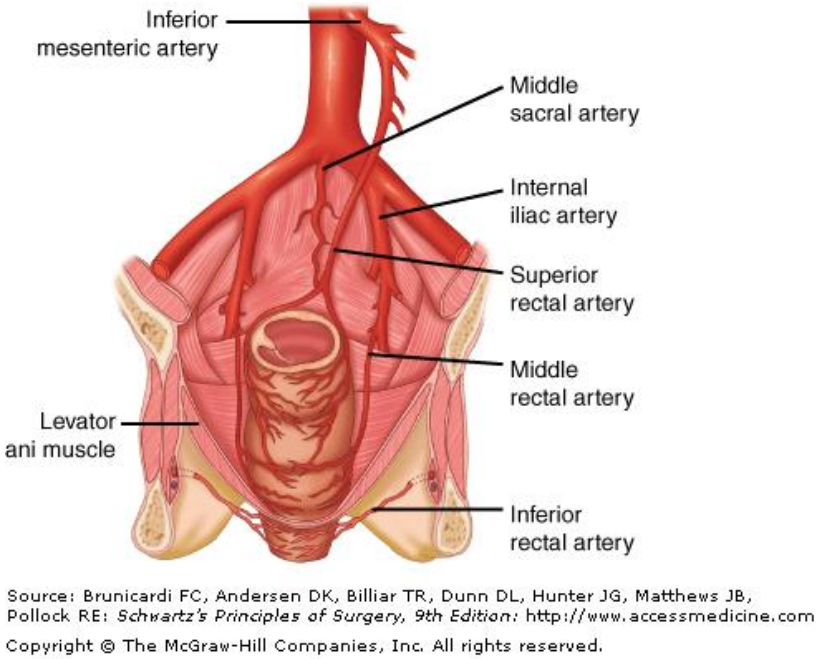
ينشأ الشريان المساريقي السفلي من الأبهر، وبعد أن يعطي فرع الشريان الكولوني الأيسر وحوالي ١-٩ فروع سينية يمتد باسم الشريان المستقيمي العلوي Superior Rectal Artery موازياً للجدار الخلفي للمستقيم العلوي ثم ينقسم إلى فرعين أيسر وأيمن مرسلاً فروع للجزء المتوسط من المستقيم لتتفاغر مع فروع نهائية قادمة من الشريانين المستقيمين المتوسط والسفلي [5].

ينشأ الشريان المستقيمي المتوسط Middle Rectal Artery من الشريان الحرقفي الباطن ويغذي المستقيم السفلي والقسم العلوي للقناة الشرجية[5] .

ينشأ الشريان المستقيمي السفلي Inferior Rectal Artery من الشريان الاستحيائي الباطن فرع الشريان الحرقفي الباطن ويغذي القناة الشرجية بعد الخط المسنن[5] .

قد يلاحظ فروع صغيرة تأتي من الشريان العجزي الناصف الذي ينشأ من الأبهر مباشرةً فوق التفرع[5].

عادةً تشكل الفروع النهائية للشرايين المستقيمية شبكة تفاغرية غنية تجعل المستقيم محمي ضد نقص التروية.



Source: Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE: *Schwartz's Principles of Surgery, 9th Edition:* http://www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

التروية الشريانية للمستقيم (3)

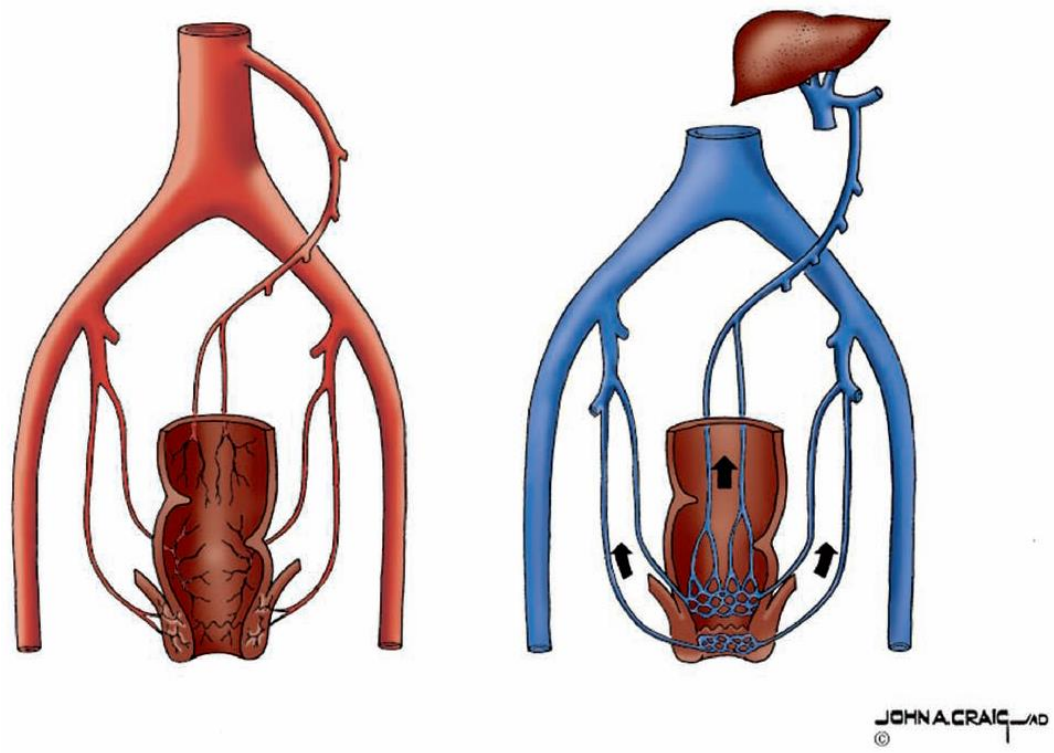
العود الوريدي Venous drainage:

العود الوريدي للمســـتقيم يســـاير التروية الشـــريانية وتنطبق هذه القاعدة على كل أوردة البطن ما عدا الوريد المساريقي السفلي[6] .

الجزء العلوي للمستقيم ومعظم الجزء المتوسط يتم تصريفه عبر الأوردة المستقيمية العلوية والتي تتحد لتشكل الوريد المساريقي السفلي الذي ينتهي بدوره في الدوران البابي[6] .

الجزء السفلي للمستقيم والقناة الشرجية يتم تصريفه عبر الأوردة المستقيمية المتوسطة والسفلية على الترتيب والتي تنتهي بدورها في الدوران الوريدي الجهازي عبر فروع الوريد الحرقفي الباطن[6] .

يشكل الاتحاد بين هذه الروافد مفاغرة بابية جهازية هامة.

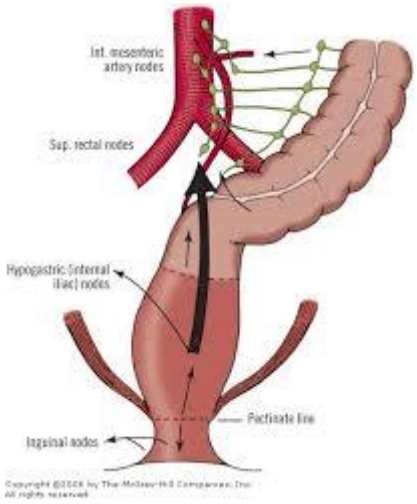


العود الوريدي (4)

النزح اللمفاوي Lymphatic drainage:

يمكن تمييز تصريف لمفاوي داخل الجدار وآخر خارج الجدار [7] .

- بالنسبة للتصريف خارج الجدار نميز عادة ضفيرتين على جانبي الخط المسنن واحدة فوق الخط تنزح إلى العقد المستقيمة الخلفية ثم إلى العقد الممتدة على طول الشريان المستقيمي العلوي وصولاً إلى العقد الحوضية، يمكن أن نجد بعض النزح مرافقاً للشرايين المتوسطة والسفلية وصولاً إلى العقد الحرقفية الباطنة أما الضفيرة المتوضعة تحت الخط المسنن فتنزح عادةً نحو العقد الإربية، هناك اتفاق على وجود اتصالات بين هذه الضفائر عبر الخط المسنن[7] .
- بالنسبة للتصريف داخل الجدار فتوجد أيضاً ضفيرتين ولكن المنطقة الفاصلة تقع على بعد 8 سم عن حافة الشرج، النزح فوق هذه المنطقة نحو العقد الحوضية وتحتها نحو العقد الحرقفية الباطنة والإربية [7].



النزح اللمفاوي للمستقيم (5)

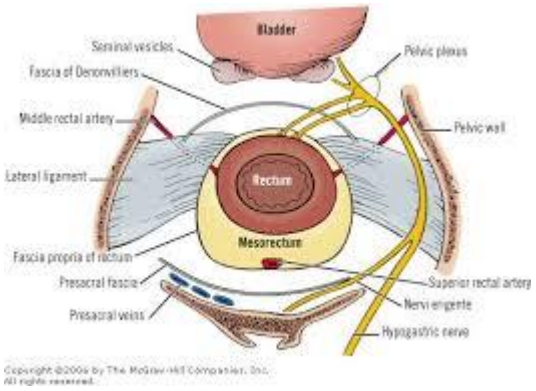
التعصيب Nerve supply:

يتشارك مع تعصيب الأعضاء البولية والتناسلية الحوضية ويشمل تعصيباً ودياً ونظير ودي.

التعصيب الودي يقع على مستوى L1 و L2 حيث تأتي الأعصاب الودية وتمتد تحت منشأ الشريان المساريقي العلوي لتشكل الضفيرة المساريقية السفلية ثم تنزل الأعصاب الودية إلى الضفيرة الخثلية العلوية المتوضعة تحت مستوى تفرع الأبهر ثم تنزل الأعصاب الخثلية منها إلى الحوض لتعطي فروع ودية للمستقيم السفلي والمثانة والأعضاء التناسلية[8] .

تتحد الأعصاب اللاودية الآتية من (S2,S3,S4) مع الأعصاب الخثلية أمام ووحشي المستقيم مشكلة الضفيرة الحوضية. تنشأ ألياف مختلطة من هذه الضفيرة لتعصب الأعضاء البولية التناسلية في الحوض[8] .

تتلقى المعصرة الخارجية ورافعات الشرج تعصيباً من الفرع المستقيمي السفلي فرع الاستحيائي الباطن S2,3,4[8].



تعصيب المستقيم (6)

سرطان المستقيم Rectal Carcinoma

إن سرطان الكولون والمستقيم هو رابع السرطانات المشخصة من حيث التواتر.

شخص بعام 2016 حوالي 39220 حالة جديدة من سرطان الكولون والمستقيم مع أرجحية للذكور [9]، وبلغت الوفيات ما يقدر ب49140 حالة مما يجعل سرطان الكولون والمستقيم السرطان الثاني المؤدي إلى الوفاة بعد سرطان الثدي عند النساء وسرطان الرئة عند الرجال[10] .

تقدر نسبة تطور السرطان حوالي 5% خلال فترة حياة الإنسان ورغم أن معظم الحالات تشخص فوق عمر 50 سنة فإن 6-8 % تحدث تحت سن الأربعين وتصل نسبة حدوث الأورام المتزامنة إلى 5-6 %[10].

ورغم هذه الاحصائيات انخفض معدل الحدوث لسرطان الكولون والمستقيم بمعدل ٣% سنوياً بين عامي ٢٠٠٣-٢٠١٢ مع انخفاض وفيات سرطان الكولون والمستقيم بنسبة ٣٥% من عام ١٩٩٠حتى عام ٢٠٠٧ [٥٢] ووصلت نسب الانخفاض حالياً الى ٥٠% ويعود سبب ذلك إلى التقدم في برامج المسح والكشف المبكر الدوري، كما أن التحديد المبكر مع تحسن العناية الجراحية والطبية مسؤول عن الانخفاض الواضح في معدل الوفيات المشاهد خلال السنوات الأخيرة [٩].

عوامل الخطورة Risk factors:

إن تمييز عوامل الخطورة في تطور سرطان المستقيم يعتبر اساسياً من أجل توجيه برامج المسح والتقصي نحو مجموعات محددة.

مع أن السبب الدقيق لسرطان المستقيم غير معروف بدقة فإنه يوجد عوامل وراثية وبيئية وكذلك آفات قبل سرطانية تلعب دوراً اساسياً في نشوء السرطان.

العمر Aging:

يعتبر عامل خطورة مستقل بالرغم من احتمال حدوث سرطان المستقيم بأي عمر فإن نسبة الحدوث ترتفع بشكل ثابت بعد عمر 50.

أكثر من 90 % من الحالات تشخص بعد عمر [10] 50.

عوامل خطورة وراثية:

80% من سرطان المستقيم و الكولون تحدث بشكل فرادى و الباقي 20% ينشأ ضمن قصة عائلية معروفة (نمط وراثي واضح) وقد أدى التقدم في فهم هذه الاضطرابات الوراثية إلى التشخيص المبكر باستخدام الاختبارات الوراثية[10] .

ترافق تطور ظهارية الكولون السليمة إلى بوليبات غدية نحو سرطان الكولون والمستقيم باليتين وراثية الغالبية العظمى منها تنجم عن عدم الاستقرار الصبغي مسببا تثبيط وظيفة الجينات الكابحة للورم (APC) المسبب لداء البوليبات العائلي (FAP).

أما الآلية الثانية فتنجم عن طفرات ضمن واحد أو أكثر من أنزيمات إصلاح الخطأ ضمن الحمض النووي DNA Mismatch Repair المسببة لمتلازمة لينش Lynch Syndrome (سرطان الكولون الوراثي غير البوليبي) حيث تعتبر من أهم المتلازمات الوراثية المعروفة المسببة لسرطان الكولون والمستقيم[10] .

إضافة إلى مجموعة من العيوب الوراثية والشذوذات الجزيئية حيث يمكن لهذه الطفرات أن تسبب تفعيل لمورثات ورمية (K-ras) أو تثبيط للمورثات المسؤولة عن كبح الورم[10] P53-DCC-APC.

عوامل غذائية:

إن ملاحظة أن سرطان الكولون والمستقيم يحدث بشكل شائع عند المجموعات التي تستهلك الشحوم الحيوانية وتقلل من تناول الألياف أدّى إلى افتراض أهمية العوامل الغذائية كعوامل مسرطنة.

فالأغذية الغنية بالشحوم المشبعة أو متعددة عدم الإشباع تزيد خطورة السرطان بينما تناول الأغذية الغنية بحمض Oleic الموجود بزيت السمك وزيت الزيتون وكذلك الأغذية الغنية بالكالسيوم والفيتامينات (E-C-A) ومركبات الفينول النباتية يمكن أن تنقص من هذه الخطورة[10] .

تم إفتراض أن الشحوم تشكل مستقلبات سمية تقوم بأذية الظهارة ويمكن للتفاعل مع الحموض الصفراوية أن تزيد الأذية مما يعزز التحول الباكر نحو السرطان[11] .

أما الأغذية الغنية بالألياف فهي تشكل حماية لهذه الظهارة من خلال زيادة سرعة مرور المواد المسرطنة والارتباط مع مولدات الطفرات ومنع تماسها مع الظهارة وتبديل PH البراز وآليات أخرى أكثر تعقيداً بكثير[11] .

داء الأمعاء الالتهابي:

إن امتداد وإزمان الإصابة له أهمية خاصة في زيادة نسبة الخطورة[10] .

ففي حالة التهاب كولون قرحي شامل فإن نسبة الإصابة بالخباثة تشكل تقريباً 2% بعد 10 سنوات و 8% بعد 20 سنة و 18% بعد 30 سنة[10] .

إن المرضى المصابين بداء كرون يشمل الكولون لهم نفس نسبة الخطورة.

أهم ما يميز السرطان عند هؤلاء المرضى هو وجود بؤر متعددة وصغيرة مع شذوذات مخاطية مترافقة Dysplasia وحصوله بأعمار أبكر[10] .

عوامل أخرى:

إن نمط الحياة المتمثل بالسمنة وقلة الرياضة تزيد من الإمراضية المتعلقة بالسرطان وقد شكلت إحدى العوامل المساهمة بحدوثه[10] .

إن استهلاك الكحول وتدخين السجائر لمدة تزيد عن العشرين سنة تزيد نسبة حدوث السرطانة الغدية[10] .

المرضى مع مفاغرة حالبية سينية أو ضخامة النهايات (زيادة هرمون النمو البشري وزيادة عامل النمو الشبيه بالأنسولين ١) لديهم خطورة مرتفعة لحدوث البوليبات الغدية[12] .

المرضى مع تشعيع الحوض لديهم خطورة سرطان مستقيم ثلاثة أضعاف.

البوليبات Polyps:

من المتفق عليه حالياً أن معظم السرطانات تتطور من بوليبات غدية Adenoma–Carcinoma– Sequence.[20]

إن البوليب مصطلح سريري غير نوعي يصف أي بروز من سطح المخاطية بغض النظر عن طبيعته النسيجية.

يمكن تقسيم البوليبات إلى[12] :

- ورمية Neoplastic ⟵ أنبوبية – زغابية – أنبوبية زغابية
- عابية Hamartomatous ⟵ شبابية Caronkite Canada-Peutzjeghers
- التهابية Inflammatory ⟵ بوليب لمفاوي سليم – التهابية
- فرط تنسج Hyperplastic

البوليبات الورمية (الغدية)[12] :

تحدث عند 25% من السكان الأكبر من 50 سنة وهي شائعة نسبياً.

بالتعريف هي آفة عسر تصنع Dysplastic.

خطورة التطور نحو السرطان ترتبط بشكل أساسي بحجم البوليب ونمطه النسيجي.

تترافق الأنماط النسيجية الأنبوبية مع الخباثة بنسبة 5% من الحالات بينما الأنماط الزغابية فتخفي الخباثة حتى 40% أما الأنواع المختلطة فتحمل نسبة خباثة متوسطة حوالي 20%.

حجم البوليب<1 سم نادراً ما يخفي خباثة عكس البوليبات>2 سم فتخفي خباثة حتى 35-50%.

بالرغم من أن معظم البوليبات لا تتطور نحو الخباثة فإن معظم سرطانات المستقيم تنشأ كبوليب.

يمكن للبوليبات أن تكون لاطئة أو معنقة ومعظم البوليبات المعنقة يمكن إزالتها تنظيرياً عكس البوليبات اللاطئة التي تحتاج لمهارات تكنيكية خاصة ويحتفظ بالإستئصال الجراحي في حال البوليبات المسطحة الواسعة أو ظهور بؤر من السرطانة الغازية.

التظاهرات السريرية Clinical presentation:

قد تكون الأعراض قليلة وغير نوعية ومع تقدم المرض تزداد بالشدة والنوعية.

معظم هذه الأعراض مشابهة ومماثلة لبقية الأمراض الكولونية.

عادةً ما يراجع المريض العيادة الجراحية بورم مستقيم مشخص تنظيرياً ونسيجياً وعلى الجراح التركيز على أبرز الأعراض والعلامات التي تثير الشك بوجود كتلة بالمستقيم وأبرزها [13]:

١. الألم بالمستقيم وعادةً يكون ألم ثابت ومستمر ويختلف عن الألم الماغص بالكولون.
٢. الألم والإنزعاج البطني.
٣. تغيرات بالشهية مع فقدان وزن غير مفسر وشعور عام بالتعب والوهن وعادةً ما تشير إلى آفة متقدمة.
٤. تبدل في تكرار الحركات المعوية وتبدل في شكل وقوام البراز وتعتبر من العلامات الهامة المثيرة للشك.
٥. الشعور بعدم القدرة على إفراغ المستقيم بشكل كامل.
٦. هناك بعض التظاهرات المضللة مثل الحكة الشرجية المزمنة المعندة وسيلان مخاطي مدمّى وهبوط شرج والتي تستدعي تقصّي كامل وعدم التأخير بالتشخيص.

يجب الانتباه إلى بعض التظاهرات[13] :

Tenesmus ⟵ يشير عادةً إلى ورم كبيرة متقدم موضعياً.

ألم عند التغوط ⟵ يقترح عادةً إصابة المعصرات الشرجية.

التقييم قبل العلاج Pretreatment evaluation:

يهدف التقييم الأولي للمريض المشتبه بإصابته بسرطان مستقيم:

- تأكيد التشخيص.
- تحديد دقيق للمرحلة قبل العلاج وبالتالي تحديد إمكانية الإستئصال الجراحي (موضعي/جذري) أو البدء بـ Neoadjuvan Therapy
- تقييم كامل للمشاكل المرافقة وللوظيفة المعوية.

Digital Rectal Examination (DRE)[14]:

دقيق وحيوي في تحديد مرحلة الورم سريرياً وبالتالي المرضى المرشحين Neoadjuvant Therapy.

يسمح بتقييم حجم الورم – الحركية والتثبيت – التوضع الأمامي والخلفي وعلاقته مع المعصرة الشرجية وعلاقته مع الأعضاء المجاورة (بروستات – مهبل).

يسمح بتقييم وظيفة ومقوية المعصرة الشرجية.

تنظير المستقيم الصلب Rigid Proctoscopy [14] :

هام جداً في تحديد البعد الحقيقي للورم عن حافة الشرج.

يفيد في تقييم امتداد الإصابة محيطياً Circumferential والتوجه ضمن اللمعة Orientation.

علاقة الورم مع البروستات والمهبل وخاصة الانعكاس البريتواني كما يعطي معلومات حيوية عن امكانية الاستئصال الموضعي للورم Transanal Excision.

تنظير الكولونات التام Colonoscopy [14] :

فحص أساسي قبل البدء بالعلاج لنفي أورام متزامنة 2-8% وتقييم كامل الكولونات لنفي امراضية أخرى مرافقة.

فحص حوضي كامل عند النساء لتقييم الغزو المهبلي أو انتشار الورم للمبيض.

وكذلك تقييم بولي عند الرجال لتحديد إصابة البروستات والمثانة [13].

Chest/Abdominal/ Pelvic CT-scan[14]:

يمكن أن يظهر إمتداد الورم موضـــعياً ويقيم حالة العقد اللمفاوية والنقائل البعيدة بالإضـــافة لتقييم الإختلاطات.

حساسية CT-scan في كشف النقائل البعيدة تصل حتى 85%.

في كشف إصابة العقد حول المستقيم تصل حتى 50%.

في كشف عمق الغزو ضمن جدار المستقيم تصل حتى 70%.

لذلك لا ينصح به كوسيلة وحيدة كافية لتقييم الإصابة ضمن الحوض.

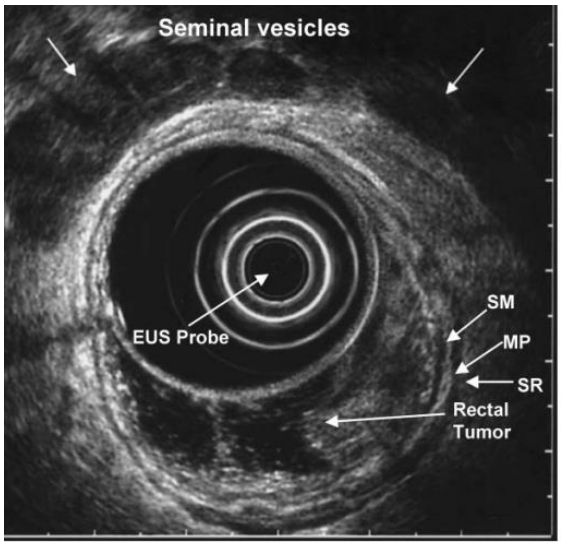
Endoluminal Ultrasound (TRUS- endoscopic)[14]:

يسمح بتمييز أكثر دقة للورم البدئي T وحالة العقد اللمفاوية المصابة N حول المستقيم.

تصل دقته في تحديد عمق الغزو ضمن الجدار إلى 95% وخاصة عند مقارنة الأورام المتوضعة ضمن الجدار T2,T1 مع الأورام الغازية للشحم T3 بينما يعتبر أقل دقة في تمييز T1 عن T2.

يتطلب حجم إصابة عقد لمفاوية أكبر من 5mm وتصل دقته في تحديد إصابة العقد حتى 75%.

يعتبر أقل دقة عند المرضى المعرضين للأشعة بسبب حدوث التليف والوذمة.



(7) TRUS

جدول (١) TNM معدل اعتماداً على EUS

Endorectal Ultrasound (ERUS) Staging of Rectal Cancers

T stage	موجودات EUS
uT1	الاصابة محدودة ضمن المخاطية وتحت المخاطية
uT2	الاصابة ضمن العضلية دون تجاوزها
uT3	الاصابة تصل الى الشحم حول المستقيم
uT4	الاصابة تغزو الاعضاء المجاورة
uN0	لا يوجد اصابة عقد لمفاوية
uN1	يوجد اصابة عقد لمفاوية

MRI Magnetic Resonance Imaging[14]:

- يمكن إجراؤه باستخدام surface coil / Endorectal coil.
- يسمح بساحة رؤية أكبر.
- أقل اعتماداً على الجراح مقارنة بـ TRUS.
- يسمح بدراسة دقيقة للأورام المضيقة بشدة والسادّة.
- يسمح بتمييز البؤر المشتبهة خارج حدود Mesorectum مثل جدران الحوض.
- يسمح بالتنبؤ بإحتمال الحصول على حواف إستئصال خالية من الورم من خلال رؤية اللفافة المحيطة ب Mesorectum وبالتالي يمكن من اختيار المرضى ذوي الخطورة العالية للنكس المرضي من أجل العلاج الرديف قبل الجراحة.

MRI يظهر سرطان المستقيم الشكل (8)

Positron Emission Tomography (Pet-scan) [15]:

- لديه دقة تصل إلى 87 % في تحديد النكس في سرطان المستقيم.

- بالرغم من دقته العالية في كشف الورم البدئي والناكس والنقائل البعيدة لديه محدودية في كشف العقد اللمفاوية المصابة حول المستقيم.

- يملك قيمة خاصة في تقييم استجابة الورم البدئي للعلاج الرديف قبل الجراحة.

- حالياً لا يعتبر ضمن وسائل التقييم الروتيني قبل الجراحة لورم المستقيم.

الدراسة المخبرية Laboratory Study:

- بالرغم من عدم حساسية ونوعية (CEA) المستضد السرطاني الجنيني بشكل كاف لاستخدامه في وسائل المسح فإن وجود قيم عالية > 5 ng/ml يشير إلى إنذار سيء واستمرار ارتفاعه بعد الاستئصال الجراحي يشير إلى استمرار وجود الآفة الورمية والحاجة إلى تقييم أشمل[16] .

- تصل حساسية (CEA) في كشف الداء الناكس إلى 80 %[16].

التصنيف المرحلي Staging

– يهدف تحديد المرحلة في الأورام إلى وصف الإمتداد التشريحي للآفة ويفيد في وضع خطة العلاج وتقييم الاستجابة ومقارنة مختلف وسائل العلاج وتحديد الإنذار.

– يعتمد تحديد المرحلة على عمق الورم (Depth) ووجود أو غياب إصابة العقد اللمفاوية المحيطة بالورم أو وجود نقائل بعيدة.

– إن أنظمة التصنيف القديمة قبل Astler–coller و Duke استبدلت بشكل واسع بنظام التصنيف الحالي TNM الذي وضع من قبل الجمعية الأمريكية للسرطان (AJCC) عام 1987 وتم تحديثه عام 2010.

جدول (٢)[17] تصنيف Duke وتصنيف Astler–coller

Medscape® www.medscape.com

Dukes	AC	MAC	TNM	Description
A	A	A	T_1N_0	Node-negative; limited to mucosa
	B_1	B_1	T_2N_0	Node-negative; penetration into submucosa, not through muscularis propria
B	B_2	B_2	T_3N_0	Node-negative; penetration through muscularis propria
		B_3	T_4N_0	Node-negative; penetration through muscularis propria, adherence to or invasion of surrounding organs or structures
C	C_1	C_1	$T_{1-2}N_1$	Node-positive; limited to bowel wall
	C_2	C_2	T_3N_1	Node-positive; penetration through muscularis propria
		C_3	T_4N_1	Node-positive; penetration through muscularis propria and adherence to, or invasion of, surrounding organs/structures

AC, Astler–Coller; MAC, modified Astler–Coller; T, tumour; N, node; M, metastasis

جدول (٣)[17] تصنيف TNM

TNM Staging of Colorectal Carcinoma	
Tumor stage (T)	**التعريف**
TX	لا يمكن تقييم الورم
T0	لا يوجد دليل على وجود الورم
Tis	سرطانة موضعة في المكان
T1	الورم يغزو تحت المخاطية
T2	الورم يغزو العضلية
T3	الورم يصل لتحت المصلية أو الأنسجة حول المستقيم
T4	الورم يغزو بشكل صريح الأعضاء الأخرى أو يثقب البريتوان الحشوي للعينة
Nodal stage (N)	
NX	لا يمكن تقييم إصابة العقد الناحية
N0	لا يوجد إصابة للعقد الناحية
N1	إصابة واحدة حتى ثلاثة عقد ناحية
N2	إصابة أربعة عقد ناحية أو أكثر
Distant metastasis (M)	
MX	لا يمكن تقييم وجود نقائل بعيدة
M0	لا يوجد نقائل بعيدة
M1	يوجد نقائل بعيدة

جدول (٤) [17] التصنيف المرحلي مع الإنذار

TNM Staging of Colorectal Carcinoma and 5-Year Survival		
Stage	**TNM**	**5-Y Survival (%)**
I	T1–2, N0, M0	70–95
II	T3–4, N0, M0	54–65
III	Tany, N1–3, M0	39–60
IV	Tany, Nany, M1	0–16

American Joint Committee on Cancer Staging			
TNM	**Stage**	**Local Recurrence (%)**	**Survival (%)**
T1–2 N0	I	<5	90
T3 N0	IIA	8	74
T4 N0	IIB	15	65
T1–2 N1	IIIA	6	81
T1–2 N2	IIIB	8	69
T3 N1	IIIB	11	61
T3 N2	IIIC	15	48
T4 N1–2	IIIC	19–22	36

- تشير (Stage 1) إلى أن الورم محصور ضمن الطبقة العضلية من دون إصابة العقد اللمفاوية.
- تشير (Stage II) إلى أن الورم تجاوز الطبقة العضلية من دون إصابة العقد اللمفاوية.
- (Stage III) تشمل أي عمق غزو (T) مع إصابة العقد اللمفاوية.
- تشير (Stage IV) إلى وجود نقائل بعيدة.

علاج سرطان المستقيم Therapy for Rectal Carcinoma

– إن الاستئصال الجراحي هو حجر الزاوية في العلاج الشافي ويتضمن استئصال كامل الورم مع سريره اللمفاوي وأي بنى أخرى مصابة.

– إن التدبير الورمي (الكيماوي والشعاعي) والجراحي يختلف بشكل كبير اعتماداً على مرحلة الورم وموقعه ضمن المستقيم.

– تشريح الحوض والقرب من البنى الحيوية الأخرى (المثانة – البروستات – الأوعية – العجز) يجعل الاستئصال الشافي يشكل تحدي كبير وغالباً يحتاج إلى مقاربات مختلفة (تختلف عن ورم الكولون).

– ما يزال تحديد حافة الاستئصال البعيدة المثالي لأورام المستقيم المعالج جراحياً مثاراً للجدل فبالرغم من أن طريق الانتشار الأساسي هو نحو الأعلى على طول امتداد الأوعية اللمفاوية فإن الأورام تحت الانعكاس البريتواني يمكن أن تنتشر بعيداً نحو الأسفل عبر الطرق الدموية واللمفاوية داخل وخارج الجدار.

– يعتقد حالياً أن الانتشار البعيد (Distal Intramural Spread) يبقى محدوداً ضمن 2 سم من الورم ولم تظهر الدراسات الحديثة فرق هام بالبقيا أو معدل النكس الموضعي عند الحصول على هامش أمان أوسع لذا ينصح حالياً بالحصول على هامش أمان بعيد 2 سم وقريب ٥ سم على الأقل[25] .

العلاج الرديف قبل وبعد الجراحة في سرطان المستقيم

Neoadjuvant and Adjuvant Therapy for Rectal Cancer

– تظهر الأورام التي تنشأ من المستقيم نسبة عالية من النكس الموضعي Local Recurrence بعد الاستئصال الجراحي بقصد الشفاء مقارنة بالأورام التي تنشأ من مكان آخر من الكولون[18] .

– يعتقد أنه هناك عوامل متعددة لهذه الزيادة منها ما هو متعلق بالورم نفسه مثل الموقع التشريحي والغزو اللمفاوي ومنها عوامل تتعلق بالجراحة مثل استئصال مساريقا المِستقيم بشكل تام (Excision of Mesorectum) وامتداد التجريف اللمفاوي (Lymphadenectomy)[18] .

– العديد من الدراسات اقترحت أن TME بالمشاركة مع العلاج المساعد (Adjunctive.T) يمكن أن ينقص معدل النكس الموضعي إلى أقل من 10 %.

– إن معدل النكس الموضعي المرتفع مع ما يرافقه من مراضة ووفيات دفع إلى دراسة استخدام العلاج الشعاعي قبل الجراحة وبعدها Preoperative and Postoperative Radiation T خلال العقود الأخيرة.

– هناك مقاربتان لاستخدام العلاج الشعاعي قبل الجراحة تم تقييمها[19] :

١– تعتمد المقاربة الأولى على استخدام تشعيع عالي الجرعة قصير الأمد (بجرعة 5 GY يومياً لمدة 5 أيام) قبل الجراحة بأسبوع.

٢– تعتمد المقاربة الأخرى على استخدام العلاج الشعاعي الكيماوي (Chemoradiotherapy) بجرعة اشعاع كلية 50 GY خلال 5–6 أسابيع مع فاصل 3–4 أسابيع قبل الجراحة.

– إن كلا المقاربتين ترافقا مع إنقاص معدل النكس الموضعي لكن فقط المقاربة الثانية chemoradiotherapy ترافقت مع إنقاص مرحلة الورم Tumor Downstaging وإنقاص حجم الورم البدئي Tumor Shrinkage ويحسن الحفاظ على المعصرات Sphincter–preservation.[19]

– تم تقييم استخدام العلاج الشعاعي قصير الأمد Short Course Radiation Therapy بشكل واسع في أوروبا.

– دراسة سويدية [20] (Swedish Study) أجريت على أكثر من 1100 مريض. قسم تلقى جرعة إشعاع 25 GY كلية خلال 5 أيام قبل الجراحة والقسم الآخر خضع للجراحة فوراً. في المرضى الذين تلقوا الإشعاع فإن معدل النكس الموضعي انخفض بشكل واضح 11% مقارنة بـ 27 %. كما لوحظ تحسن بمعدل البقيا الإجمالية (Overall Survival) خلال 5 سنوات 58% مقارنة بـ 48%.

– تلتها دراسة هولندية[21] (Dutch Study) قامت بتقييم نفس الجرعة وخلال نفس المدة قبل الجراحة وبالرغم من الالتزام الصارم بتكنيك TME فقد لوحظ تحسن واضح بمعدل النكس الموضعي 2.4% مقارنة 8.4% دون ملاحظة تأثير واضح على معدل البقيا الإجمالية.

– في دراسة ألمانية كبرى[22] (German Study) قامت بمقارنة استخدام العلاج الكيماوي والشعاعي (5-FU plus Radiation) قبل وبعد الجراحة، أظهرت انخفاض واضح بمعدل النكس الموضعي 6 % مقارنة بـ 13 % وانخفاض في معدل السمية الحادة والمزمنة مع معدل أعلى في الحفاظ على المعصرات عند استخدام العلاج الرديف قبل الجراحة.

– بالرغم من أن المقاربة باستخدام العلاج الكيماوي الشعاعي قبل الجراحة هو المعيار في علاج المرضى مع سرطان مستقيم درجة II , III فإن بعض المراكز في أوروبا لا تزال تعتمد المقاربة باستخدام التشعيع قصير الأمد[19]

علاج سرطان المستقيم اعتماداً على المرحلة Stage-Specific Therapy

- **Stage 0 (Tis, N0, M0)**[23]:

إن الأدينوما الزغابية (Villou Adenoma) التي تخفي كارسينوما موضعة (In Situ) تعالج بشكل مثالي بالاستئصال الموضعي (Local Excision) مع تأمين هامش أمان 1 سم وقد تستطب الجراحة الجذرية في حالات نادرة مثل آفات محيطية واسعة.

- **Stage I (T1-2, N0, M0)**[23]:

إن الاستئصال الجذري منصوح به بقوة عند المرضى المرشحين للجراحة.

عند المرضى ذوي خطورة جراحية عالية أو الذين يرفضون الجراحة الجذرية قد يكون الاستئصال الموضعي كاف بشرط اعتبار العلاج الشعاعي الكيماوي قبل أو بعد الجراحة لتحسين معدل النكس الموضعي.

يجرى الاستئصال الموضعي ضمن شروط صارمة للتقليل من النكس الموضعي مثل ان يبعد الورم عن حافة الشرج بين ال ٨-١٠ سم، جيد الى متوسط التمايز، يشغل أقل من ٤٠% من محيط اللمعة ودون علامات لغزو وعائي لمفاوي ضمن الخزعة، ويجب ان يتبع بعلاج كيماوي متمم خاصة لمرضى T2 [24].

الجمعية الأميركية لجراحي الأورام نشرت نتائج مبدئية لدراسة phasell عن إعطاء علاج كيماوي شعاعي ما قبل جراحي لسرطان المستقيم الباكر يتلوه جراحة موضعية مع نتائج بحدوث استجابة عالية للعلاج المشارك الا انه سبب سمية عالية ادت الى تخفيض او ايقاف العلاج واختلاطات شديدة حول جراحية[25]

دراسة Lechoze et el. أجريت على ١٠٠مريض قارنت بين الاستئصال التام والجزئي المسبوق بالعلاج الكيماوي الشعاعي المشترك وكانت النتائج متماثلة من ناحية تخفيض المرحلة وتخفيض معدل النكس الموضعي وحدوث النقائل البعيدة.[26]

- Stage II, III (T3-4, N0 or any T, N+, M0):

- تحمل هذه الأورام خطورة خاصة للنكس الموضعي خاصة تلك المتوضعة في الجزء البعيد من المستقيم.

- هناك مدرستان لمقاربة هذه الأورام. تقترح المدرسة الأولى أن أتباع تكنيك TME بشكل مثالي سوف ينهي الحاجة إلى العلاج الرديف للسيطرة الموضعية للورم بينما تقترح المدرسة الأخرى أن المرضى مع أورام متقدمة موضعياً سوف يستفادون من العلاج الكيماوي والشعاعي من خلال إنقاص معدل النكس الموضعي وتحسين البقيا.

اعتبر العلاج الشعاعي الكيماوي ما قبل الجراحي من الخيارات العلاجية المفضلة لسرطان المستقيم في العديد من الدول الأوروبية والولايات المتحدة الأميركية بسبب معدلات استجابة عالية مع تحسن بالسيطرة الموضعية وانخفاض السمية وتخفيض مرحلة الورم ورغم انه للان لم يتم اثبات ان هذا العلاج الرديف دور في البقيا عند المقارنة بين العلاج الرديف والجراحي الا ان فوائد العلاج ما قبل الجراحي كانت بمعدلات أفضل للوصول الى جراحة شافية مع الحفاظ على المعصرة عند المرضى المصابين بأورام الطبقة السفلية من المستقيم[22].

ظهرت العديد من دراسات تدعم الاستخدام المشارك بين العلاج الشعاعي ما قبل الجراحي مع التسريب المستمر لمركب(٥-فلوروبوراسيل) في مرضى سرطان المستقيم المتقدم موضعيا (اذ ان لمركب الفلور دور كمحسس شعاعي بالإضافة لدوره في اجتثاث النقائل المجهرية البعيدة) وكان الحفاظ على المعصرة من الفوائد الهامة لهذه المشاركة خاصة ان في سرطان المستقيم القاصي بمعدلات عالية من الاستجابة التامة بالتشريح المرضي وانخفاض معدل النكس الموضعي[27] .

كما ان دراسات المقارنة بين العلاج الشعاعي وحده واضافة الفلور للعلاج الشعاعي اظهرت افضلية لذراع العلاج المشارك في تحقيق نسب استجابة موضعية أعلى دون تحسن بالفترة الخالية من المرض (DFS) أو (OR) مع حدوث نقائل بعيدة بما لا يقل عن ٣٠% من الحالات.[28-29]

حديثا بدأ يظهر دور لمركبات الoxaliplatin,irinotecan دور ضمن العلاج ما قبل الجراحي في تخفيض حجم الورم والقضاء على النقائل المجهرية البعيدة في سرطان المستقيم[30] .

- تتضمن مزايا العلاج الرديف قبل الجراحة (Neoadjuvant) إنقاص حجم الورم وزيادة احتمال الاستئصال المحافظ على المعصرة وإنقاص مرحلة الورم ولكن لا تخلو هذه المقاربة من بعض المساوئ ومنها المبالغة في معالجة الأورام ذات مراحل مبكرة (Overtreatment) وتأثير سيئ على اندمال الجروح وتليف الحوض مع ما تحمله من زيادة في معدل الاختلاطات الجراحية[31] .

- **(Tany, N1, M0) Stage III**:

– حالياً هناك اجماع على ضرورة العلاج الرديف الشعاعي الكيماوي قبل أو بعد الجراحة عند وجود إصابة بالعقد اللمفاوية[32] .

– لوقت قريب كان الجدل لا يزال مستمراً حول الوقت الأنسب لإعطاء العلاج الرديف قبل أو بعد الجراحة بالنسبة للأورام المتقدمة موضعياً Stage II,III.

– بالرغم من قدرة MRI/TRUS على تحديد مرحلة الورم قبل الجراحة لا زالت مشكلة العلاج الرديف قبل الجراحة هي زيادة مرحلة الورم سريرياً (Clinical Overstaging).

– المؤيدون لفكرة العلاج الرديف بعد الجراحة يفضلون تحديد دقيق لمرحلة الورم نسيجياً (pathologic staging) ومعدل اختلاطات أثناء وبعد الجراحة أقل[33] .

– جاءت دراسة ألمانية كبرى (German CAO/ARO/AIO-94 trail) حسمت الجدل لصالح العلاج الرديف قبل الجراحة حيث أظهرت معدل اختلاطات ومعدل سمية حادة مساوية للمقاربتين مع زيادة معدل التضيقات عند استخدام العلاج الرديف بعد الجراحة وإنقاص النكس الموضعي بشكل واضح عند استخدام العلاج الرديف قبل الجراحة 6 % مقارنة 12 %[34].

- **(Tany, Nany, M1) Stage IV**:

– عادة ما تكون البقيا محدودة في حال النقائل من سرطان المستقيم.

– نادراً ما نجد نقيلة كبدية أو رئوية معزولة ولكن قد يستطب الاستئصال الجراحي بقصد الشفاء بحال وجود نقائل معزولة عند مرضى مختارين.

– أساس المعالجة هو (Chemotherapy) وأبرز الخطوط المستخدمة في أورام الكولون والمستقيم Capecitabine أو Folfox Protocol المؤلف من:

- Fol-Folinic acid (Leucovorin)
- F-Fluorouracil(5-FU)
- OX-oxaliplatin (Eloxatin) [35]

- عند مرضـــى المرحلة الرابعة (نقائل بعيدة) فإن المرضـــى العرضـــيين قد يحتاجون لإجراءات تلطيفية (Palliative Procedures). قد يستطب الاستئصال الجذري للسيطرة على الألم أو النزف أو الزحير الشديد، وقد تستطب بعض التداخلات الموضعية كعلاج بالتخثير أو التخريب بالليزر أو وضع stent داخل المستقيم لتجاوز الانسداد وقد يكون إجراء كول وستومي Proximal Diverting Colostomy اجراءاً كافياً لإنهاء مشكلة الانسداد البعيد[36] .

مركبات الفلور ودورها في العلاج ما قبل الجراحي

يتعلق دور مركبات الفلور عند مشاركته مع العلاج الشعاعي لقدرته على جعل الخلايا البشرية أكثر حساسية للأشعة السينية والذي يظهر بعد استقلابه ووصوله لفعاليته العظمى ضد الخلايا البشرية السرطانية[37] .

الكابيســايتابين هو كاربامات فلوربيرميدين مركب فموي يحاكي التســريب المديد لمركب 5-FU حيث يســتقلب ضمن الجسم الى الفلور ضمن ٣ خطوات من شالال أنزيمي تكون الخطوة الاخيرة بتحول ٥-فلوريوريدين منزوع الاكســجين الى ٥-فلوريوراســيل عن طريق الثيميدين المفســفر المعروف ايضــا ب عامل النمو الخلوي البطاني المشــتق من الصــفيحات والذي يترافق مع انذار ســيء، ســرعة نمو خباثة، غزو شــديد مع اليات مضــادة بلعمة وأظهرت الدراسات ان الثيميدين المفسفر فعال أكثر بنسيج الورم من النسج السليمة.[38]

الكابيســايتابين يزيد التراكيز الفعالة داخل الخلايا الورمية للثيميدين المفســفر ليصــل الى الجيل الانتقالي للورم من مركب 5-FU مما ينتج عن تراكيز أعلى للفلوريوراســيل ضـــمن الورم. والذي بدوره يخفض تعرض الأجهزة الســليمة للفلور ويزيد الفعالية ضــمنه ويحســن تحمل العلاج[39] . وقد أنتج الكابيســايتابين لزيادة الاســتفادة من المستويات العالية من الثيميدين المفسفر والذي يلعب دورا سميا انتقائيا للخلايا الورمية.[40]

أظهر الكيبســايتابين فعالية عالية كعلاج وحيد لســرطان الكولون والمســتقيم وســبب معدلات اســتجابة عالية وملحوظة بالمقارنة مع تسريب الفلور وزيادة المدة لتطور المرض والبقيا العامة[41] . اضافة الى ملف امن متطور لاستخدام الكيبسايتابين بالمقارنة مع تسريب الفلور وعلى ضوء تلك الدراسات أصبح الكيبسايتابين هو الخط

الأول في علاج ســـرطان الكولون والمســـتقيم في أوروبا والولايات المتحدة الأميركية وكندا والعديد من الدول الأخرى[42] .

ان هذا المركب الفموي قد خضـــع لتجارب المرحلةII/I لتقييم دوره بالمشـــاركة مع العلاج الشـــعاعي واثبتت هذه الدراســات ان مســتويات الثيميدين المفســفر وصــلت لمســتويات أعلى اثناء هذا العلاج المشــترك مما جعل لهذه المشاركة الفعالية الاكبر وسهولة التطبيق لتحل محل التسريب المديد للفلور[43]

ومن الفوائد الاضـــافية للكيبســـايتابين تجنب الاســـتخدام الوريدي للعلاج وتخفيض مخاطر حدوث الانتانات المشـــفوية، النزف، الخثار ويزيد الفة وتقبل المرضـــى للعلاج الكيماوي وظهرت دراســـة بينت تفضـــيل غالبية المرضى للعلاج المنزلي على المشفوي.[44-45]

القسم الثاني

الدراسة العملية

عنوان البحث:

فعالية الكيبسايتبين بالمشاركة مع العلاج الشعاعي في العلاج ما قبل الجراحة لسرطان المستقيم في مشفى البيروني الجامعي

Efficacy of Capecitabine as neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer at Al-Bairuni University Hospital

خلفية البحث وأهميته:

يعتبر سرطان الكولون والمستقيم هو أشيع سرطان من الجهاز الهضمي وثالث اشيع سرطان مسبب للوفاة [46] حيث يزداد معدل الحدوث بعمر الخمسين سنة وما فوق مع أرجحية للذكور على الاناث [47] وزيادة في معدل الحدوث عند وجود قصة عائلية لتناذرات جينية او لداء البوليبات العائلي[48] . تشريحيا يتفرد سرطان المستقيم عن سرطان الكولون بقربه من المعصرة الشرجية وبنقص الغطاء البريتواني الحشوي المحيط به مما يزيد خطورة وفشل السيطرة الجراحية الموضعية في التدبير البدئي[49] . خضع علاج سرطان المستقيم للعديد التغييرات في العقدين الماضيين حيث ان العلاج الجراحي وحده أظهر نسب عالية من النكس الموضعي ورفع معدل الوفيات[50] . وكان لتطبيق العلاج الشعاعي قبل الجراحة في الاورام القابلة للاستئصال نجاح في السيطرة الموضعة على المرض وبدءا من ١٩٩٠ ظهرت دراسات كبيرة اثبتت افضلية العلاج الكيماوي الشعاعي في تخفيض نسب النكس الموضعي وحدوث النقائل البعيدة كما ارتفعت معدلات البقيا مقارنة مع الجراحة وحدها[51] . العلاج الكيماوي المعتمد على الفلور أظهر ارتفاع نسب الاستجابة التامة تشريحيا وخفض نسب النكس الموضعي وقد تعزى هذه التأثيرات لكون مركبات الفلور يزيد حساسية الخلايا للأشعة السينية[52].دواء ال capecitabine المنتج الفموي لمركبات الفلور هو مضاد انقسام منتج للفلوربيرميدين كاربامات غير فعال يتم تنشيط capecitabine داخل الجسم من قبل انزيم ثايميدين فوسفوريلاز ويتم تحويله الى فلورويوراسيل – ٥ ضمن النسج الورمية ويعمل بنفس طريقته: يثبط عمل إنزيم الثايميدلات سينثاز، المسؤول عن تصنيع حامض الثايميدلك المكون للحمض النووي الخلوي، مما يحول دون تكوينه[53].اضافة الى ميزات تناول الدواء فمويا وتقليل الاختلاطات الجانبية للتسريب الوريدي من خثار وانتان وتفضيل المرضى للتناول المنزلي على البقاء ضمن المشفى[54].

مبررات مشروع البحث:

أوضحت الدراسات العالمية [55-56] الفعالية الكبيرة للcapecitabine في العلاج ما قبل الجراحي لسرطان المستقيم المتقدم موضعيا بالتشارك مع المعالجة الشعاعية في تحقيق الاستجابة الموضعة وتأتي اهمية هذه الدراسة حيث انه لا توجد دراسة محلية تظهر فعالية هذه المشاركة.

أهداف البحث

تقييم فعالية الcapecitabine بالمشاركة مع العلاج الشعاعي في سرطان المستقيم المتقدم موضعيا ما قبل الجراحة من خلال:

- **الهدف الرئيسي:** تحديد معدل الاستجابة RR
- **الهدف الثانوي:** الحفاظ على المعصرة.

الفرضية البحثية:

إن الكيبسايتبين فعال في العلاج المشارك ما قبل الجراحي لسرطان المستقيم المتقدم موضعيا بنسب قريبة من الدراسات العالمية.

السؤال البحثي:

هل الكيبسايتبين فعال في العلاج المشارك ما قبل الجراحي لسرطان المستقيم المتقدم موضعيا بنسب قريبة من الدراسات العالمية.

طرق الدراسة

تصميم البحث:

نمط الدراسة: دراسة راجعة سريرية غير معشاة لمجموعة واحدة من المرضى

مكان الدراسة: مشفى البيروني الجامعي في دمشق

زمان الدراسة من ٢٠١٦\١١ حتى نهاية ٢٠١٧\١١ .

مجموعة الدراسة:

مرضى سرطان المستقيم المتقدم موضعيا المراجعين لمشفى البيروني والذين تلقوا علاج الكيبسايتبين بالتشارك مع العلاج الشعاعي من ١\٢٠١٥ حتى ١٢\٢٠١٦ اي (٢٤شهرا) كمعالجة ما قبل جراحية.

معايير الاشتمال:

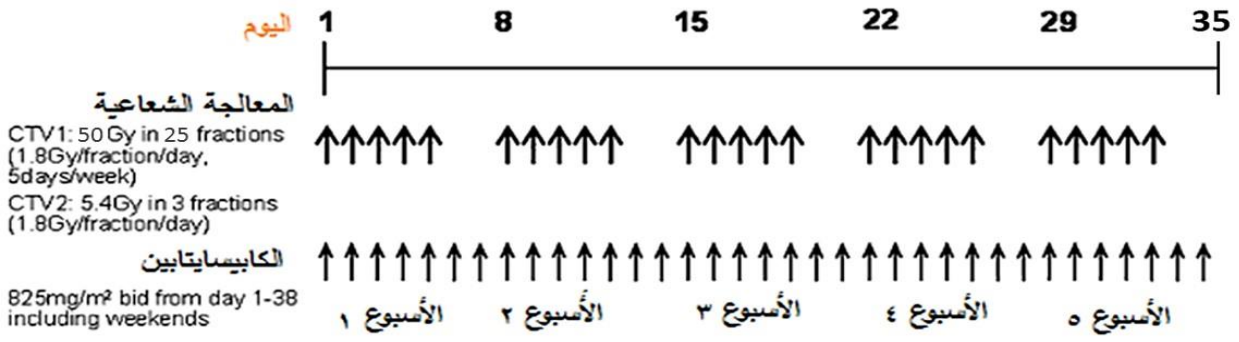
١- ان يكون ورم المستقيم من نمط السرطانة الغدية Adenocarcinoma
٢- الورم متقدم موضعيا (بمعنى cT3,cT4,او أي اصابة للعقد اللمفية) حيث ان تحديد المرحلة سريري عن طريق التصوير الطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي أو ايكو عبر الشرج
٣- ان يكون المريض قيد المعالجة الشعاعية المشاركة
٤- العمر بين ال١٨ وال٨٠ سنة
٥- الحالة العامة جيدة PS=0 or 1 حسب ECOG

معايير الاستبعاد:

١-أورام المستقيم غير السرطانة الغدية
٢-الاورام النقائلية
٣- الحالة العامة PS <u>2<</u>

طريقة الإعطاء:

يعطى الـ capecitabine (825 mg/m^2) فمويا مرتان يوميا بشكل يومي مع المعالجة الشعاعية (5Gy/25 fractions to the primary tumor and perirectal nodes)



خطة العمل:

يتم العودة إلى أضابير المرضى المصابين بسرطان المستقيم المتقدم موضعيا والمتلقين للـ كيبسايتبين ضمن الشروط المحددة أعلاه، ويتم جمع المعلومات اللازمة لتقييم معدل الاستجابة RR (تحقيق استجابة مثبتة بالتشريح المرضي بعد ازالة الورم جراحيا مع الحفاظ على المعصرة) وذلك على استمارة معدة لذلك، ومن ثم تتم دراسة جميع البيانات المسجلة.

معيار تقييم الاستجابة على المعالجة بالـ capecitabine عند مرضى سرطان المستقيم المتقدم موضعيا:

يعتبر انخفاض مرحلة الورم من ناحية الحجم والاصابة العقدية بإجراء التصوير الشعاعي من معايير الاستجابة
كما ان التشريح المرضي التالي للمعالجة هو الاساس في تحديد الاستجابة النسيجية التامة او استجابة جزئية بوجود بقايا مجهرية
يعتبر الحفاظ على المعصرة بعد اجراء الجراحة من معايير الاستجابة

تحليل البيانات:

سيتم جمع البيانات على نظام Excel ver.2007 ، سيتم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمتغيرات الكمية وحساب النسبة المئوية للمتغيرات الكيفية ومعالجة البيانات بنظام SPSS ver.18 وسيتم استخدام أي مربع للمتغيرات الكيفية، وT test للمتغيرات الكمية وتمت مقارنة النتائج مع دراستين عالميتين.

١. الأساليب الإحصائية المستخدمة:

تم إجراء الدراسة الإحصائية باستخدام:

- الجداول التكرارية (Frequency Tables)، وهي جداول تتألف من ثلاثة أعمدة، العمود الأول يمثل فئات المتغير، والعمود الثاني يمثل التكرار لكل فئة من فئات المتغير، والعمود الثالث يمثل النسبة المئوية لكل فئة من فئات المتغير.
- الجداول التقاطعية (Cross Tables): وهي جداول تكرارية لمتغيرين معاً.
- اختبار ويلكوكسن Wilcoxon لدراسة دلالة الفروق بين متغيرين من النوع الفئوي (مثال دراسة الفروق بين تقييم الـ TN قبل وبعد الجراحة) لنفس المتغير في فترتين مختلفتين، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value.
- اختبار مان وتني Mann-Whitney لدراسة دلالة الفروق بين متغيرين من النوع الفئوي (مثال دراسة الفروق بين تقييم الـ TN بين الدراسة الحالية والدراسات العالمية) لكل متغير على حدا، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value.
- اختبار كاي مربع (Chi-square) ويستخدم لمقارنة تكرار الفئات في نفس المتغير (مثال دراسة الفرق بين تكرار فئات متغير الحفاظ على المعصرة)، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value.
- حيث تدل قيمة P-value:
  - فإذا كانت قيمة P-value أصغر من (.05) هذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية.
  - أما إذا كانت قيمة P-value أكبر من (.05) هذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية.

٢. عينة الدراسة:

تمت دراسة ١٠٠ مريض ضمن مشفى البيروني ممن يعانون من مرض سرطان المستقيم المتقدم موضعيا حيث كانوا يتوزعون وفق المتغيرات (الجنس – العمر – درجة الورم)، كما يلي:

٢,١. وصف العينة حسب متغير الجنس:

الجدول رقم (١)

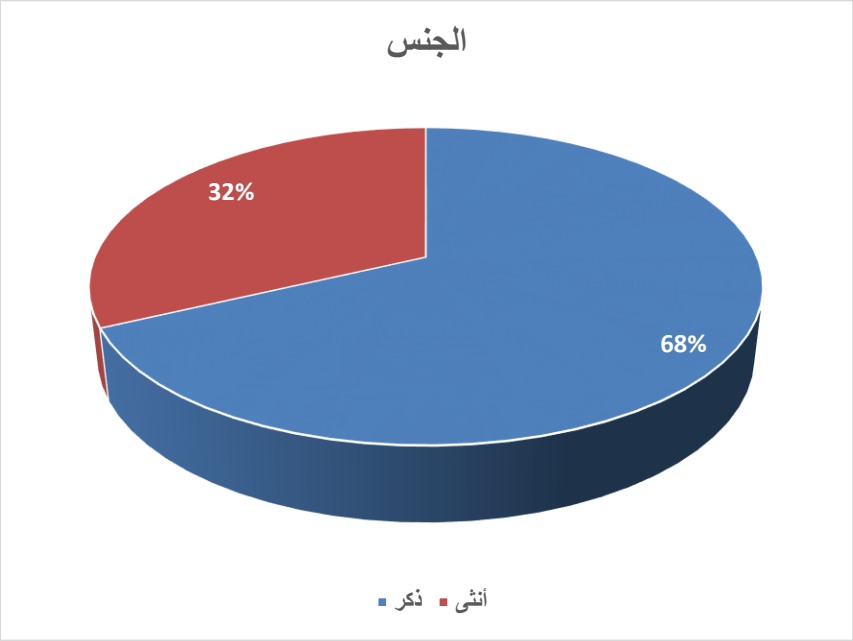
التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب الجنس

الجنس	التكرار	النسبة المئوية
ذكر	68	68%
أنثى	32	32%
المجموع	100	100%

من الجدول رقم (١) نجد أن نسـبة الذكور كانت أكثر من ثلثي العينة حيث بلغت (68%) وأقل من الثلث كانت نسبة الاناث حيث بلغت (32%)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (١)

التوزع النسبي لأفراد العينة حسب الجنس



٢,٢. وصف العينة حسب متغير العمر:

الجدول رقم (٢)

التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب العمر

فئات العمر	التكرار	النسبة المئوية
أقل من ٣٠ سنة	1	1%
من ٣٠ إلى أقل من ٤٠سنة	6	6%
من ٤٠ إلى أقل من ٥٠ سنة	12	12%
من ٥٠ إلى أقل من ٦٠ سنة	25	25%
من ٦٠ إلى أقل من ٧٠ سنة	34	34%
من ٧٠ سنة وأكثر	22	22%
Total	**100**	**100%**

من الجدول رقم (٢) نجد أن معظم أفراد العينة من الفئة العمرية من ٦٠ سنة إلى أقل من ٧٠ سنة بنسبة (34%) وفي المرتبة الثانية كان أفراد العينة من الفئة العمرية من ٥٠ سنة إلى أقل من ٦٠ سنة بنسبة (25%)، وفي المرتبة الثالثة من ٧٠ سنة وأكثر بنسبة (22%).

الجدول رقم (٣)

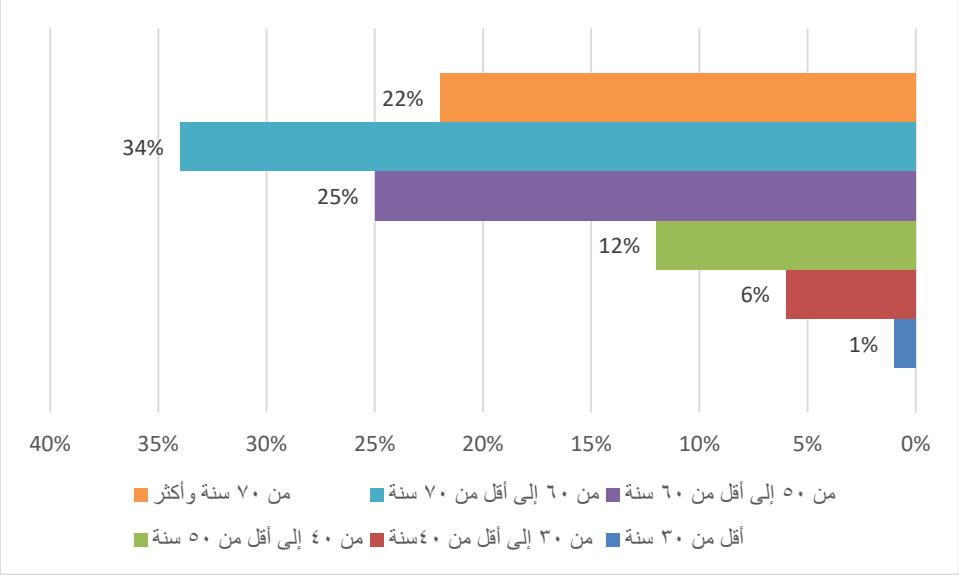
الإحصاءات الوصفية لمتغير العمر

60.15	Mean
61.00	Median
67.00	Mode
12.86	Std. Deviation
28.00	Minimum
89.00	Maximum

وبلغ متوسط العمر عند أفراد العينة المدروسة (60.15) سنة بانحراف معياري (12.86) والعمر الأكثر تكراراً (67) سنة، وأقل عمر في أفراد العينة (28) سنة وأكبر عمر كان (89) سنة.

الشكل رقم (٢)

التوزع النسبي لأفراد العينة حسب فئات العمر



٢,٣. وصف العينة حسب متغير درجة الورم:

الجدول رقم (٤)

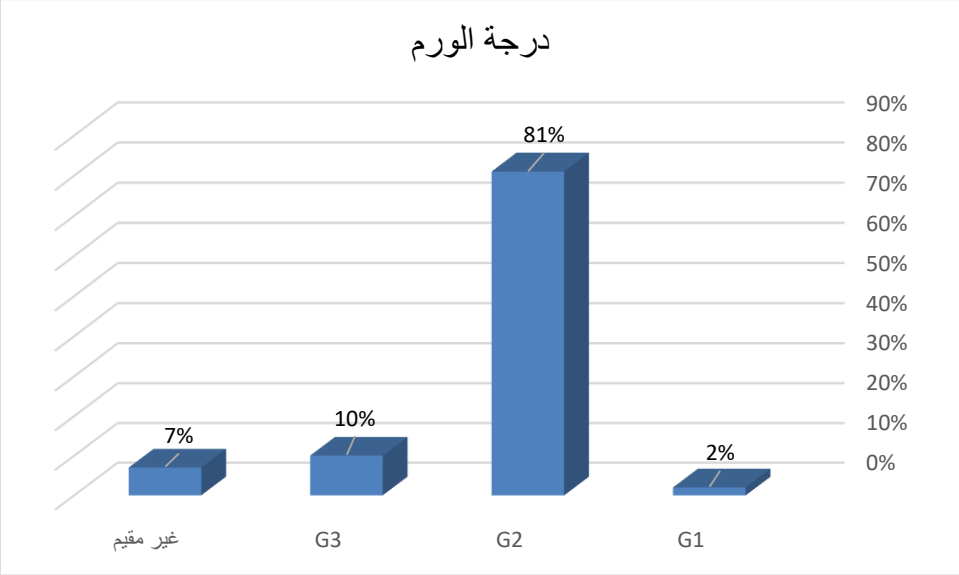
التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب درجة الورم

درجة الورم	التكرار	النسبة المئوية
G1	2	2%
G2	81	81%
G3	10	10%
غير مقيم	7	7%
Total	**100**	**100%**

شملت الدراسة الحالية على (2%) من درجة ورم G1 و(81%) من درجة ورم G2 و(10%) من درجة ورم G3، في حين أن (7%) لم تقيم درجة الورم عندهم.

الشكل رقم (٣)

التوزع النسبي لأفراد العينة حسب درجة الورم



٣. الحالة العامة للمريض:

٣,١. عوامل الخطورة:

الجدول رقم (٥)

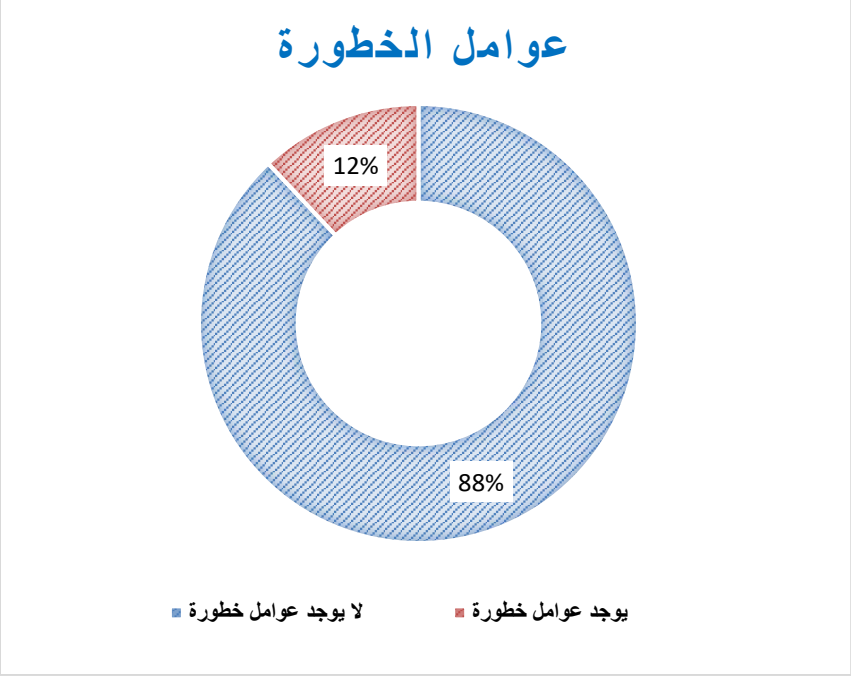
التوزع التكراري والنسبي لعوامل الخطورة لأفراد العينة

عوامل الخطورة	التكرار	النسبة المئوية
لا يوجد عوامل خطورة	88	88%
يوجد عوامل خطورة	12	12%
Total	100	100%

من الجدول السابق نجد أن (88%) من أفراد العينة ليس لديهم عوامل خطورة، مقابل (12%) من أفراد العينة يوجد لديهم عوامل خطورة.

الشكل رقم (٤)

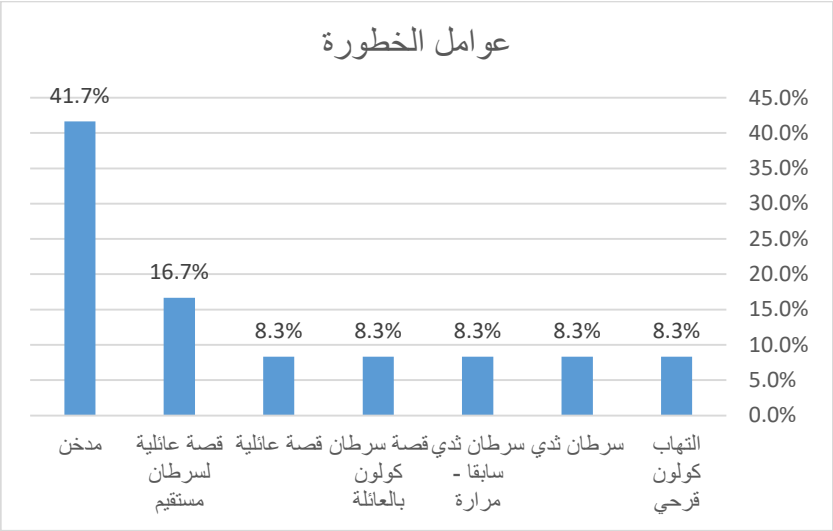
التوزع النسبي لعوامل الخطورة لأفراد العينة



وأهم عامل من عوامل الخطورة عند أفراد العينة الذين لديهم عوامل خطورة هو التدخين فهناك خمسة مرضى مدخنين بنسبة (41.7%) يليه في المرتبة الثانية وجود قصة عائلية لسرطان مستقيم لدى مريضين بنسبة (16.7%) ومريض لكل حالة من الحالات التالية: التهاب كولون قرحي ومريضة سرطان ثدي ومريضة سرطان ثدي ومرارة وقصة عائلية لسرطان كولون.

الشكل رقم (٤-١)

التوزع النسبي لعوامل الخطورة عند أفراد العينة الذين لديهم عوامل خطورة



٣,٢. الأمراض المرافقة:

الجدول رقم (٦)

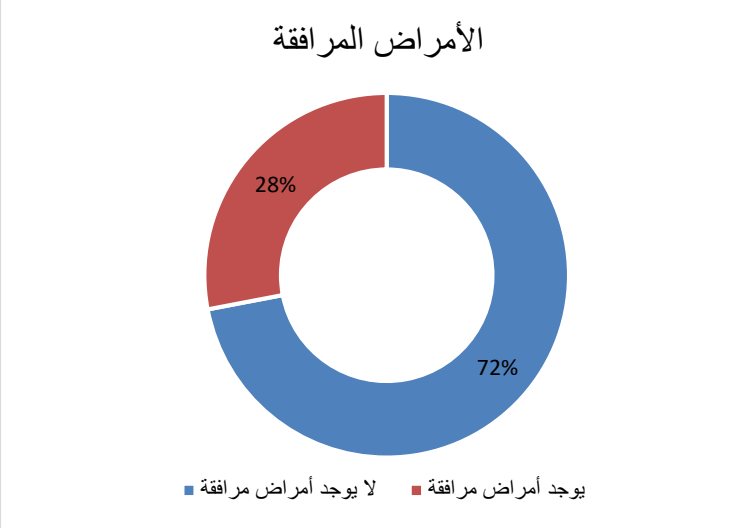
التوزع التكراري والنسبي للأمراض المرافقة لأفراد العينة

الأمراض المرافقة	التكرار	النسبة المئوية
لا يوجد أمراض مرافقة	72	72%
يوجد أمراض مرافقة	28	28%
Total	100	100%

من الجدول رقم (٦) نجد أن (72%) من أفراد العينة لا يوجد عندهم أمراض مرافقة، بالمقابل نجد أن (28%) من أفراد العينة يوجد لديهم أمراض مرافقة.

الشكل رقم (٥)

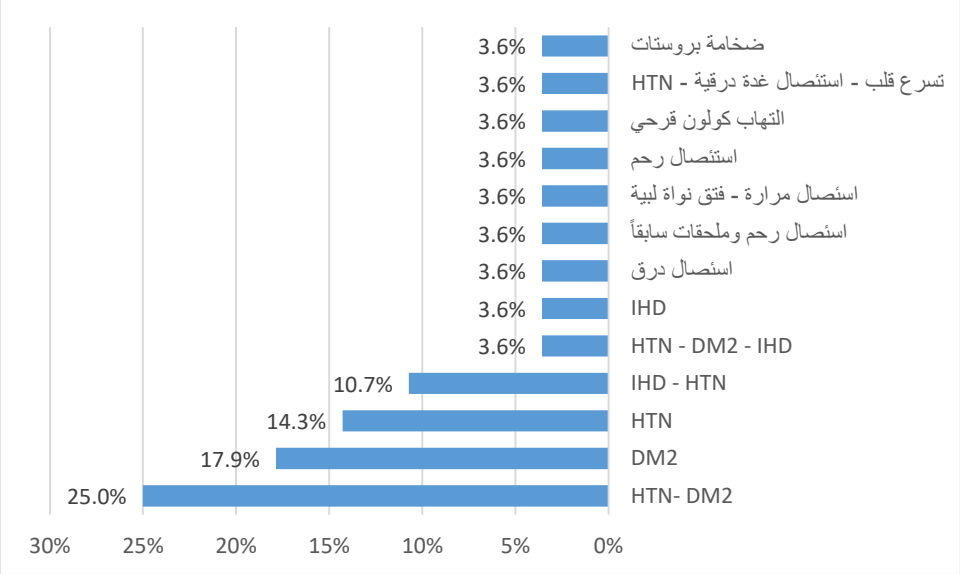
التوزع النسبي للأمراض المرافقة لأفراد العينة



أما الأمراض المرفقة فقد بالمرتبة الأولى (HTN–DM2) بنسبة (25%) من أفراد العينة الذين لديهم أمراض سابقة، يليها في المرض الثاني الأكثر انتشاراً بين أفراد العينة الذين لديهم أمراض سابقة (DM2) بنسبة (17.9%) ثم مرض (HTN) بنسبة (14.3%) ثم مرض (IHD–HTN) بنسبة (10.7%) يليها بقية الأمراض الموضحة بالشكل التالي:

الشكل رقم (٥–١)

التوزع النسبي للأمراض المرافقة عند أفراد العينة الذين لديهم أمراض مرافقة



٤. الأعراض عند البدء:

الجدول رقم (٧)

التوزع التكراري والنسبي للأعراض عند بدء المعالجة لأفراد العينة

الأعراض عند البدء:		لا	نعم	المجموع
الإمساك	التكرار	34	66	100
	النسبة المئوية	34.0%	66.0%	100.0%
انسداد	التكرار	100	0	100
	النسبة المئوية	100.0%	0.0%	100.0%
تغوط مدمى	التكرار	28	72	100
	النسبة المئوية	28.0%	72.0%	100.0%
ألم بطني	التكرار	81	19	100
	النسبة المئوية	81.0%	19.0%	100.0%

من الجدول رقم (٧) نجد:

١. الإمساك: 66% من أفراد العينة الخاضعين للمعالجة حدث لهم امساك في بداية العلاج.

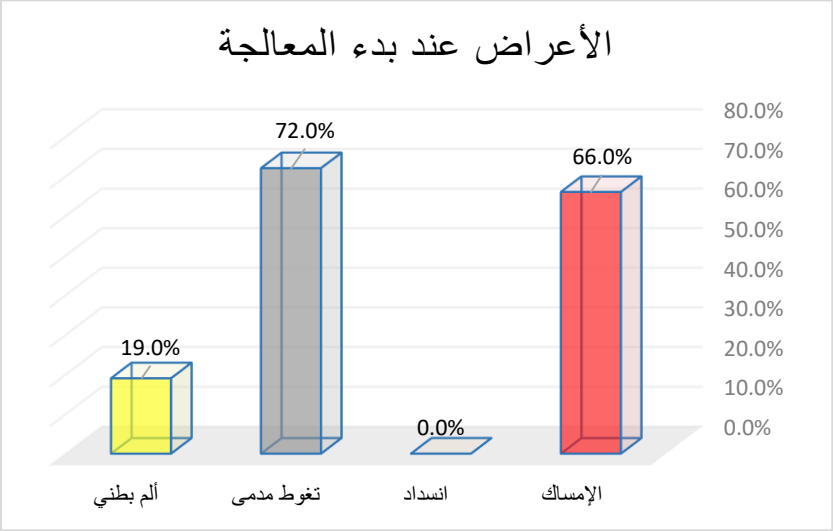
٢. انسداد: جميع أفراد العينة لم يعانوا من الانسداد في بداية العلاج.

٣. تغوط مدمي: 72% من أفراد العينة ترافق بداية العلاج مع تغوط مدمي.

٤. ألم بطني: 19% من أفراد العينة فقط حصل لهم ألم بطني.

الشكل رقم (٦)

التوزع النسبي للأعراض عند بدء المعالجة لأفراد العينة



٥. وسيلة التشخيص:

الجدول رقم (٨)

التوزع التكراري والنسبي لوسيلة التشخيص

وسيلة التشخيص:		لا	نعم	المجموع
تنظير هضمي سلفي	التكرار	11	85	96
	النسبة المئوية	11.5%	88.5%	100.0%
تصوير طبقي محوري	التكرار	12	84	96
	النسبة المئوية	12.5%	87.5%	100.0%
الرنين المغناطيسي	التكرار	96	0	96
	النسبة المئوية	100.0%	0.0%	100.0%
ايكو عبر الشرج	التكرار	93	3	96
	النسبة المئوية	96.9%	3.1%	100.0%

بالنسبة لوسيلة التشخيص:

١. تنظير هضمي سلفي: تم تشخيص المرض عن طريق التنظير الهضمي السلفي عند (88.5%) من أفراد العينة.

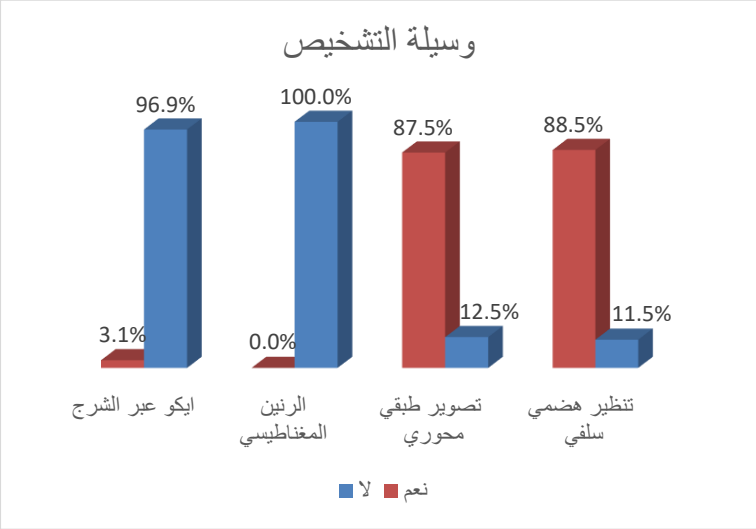
٢. تصوير طبقي محوري: تم تشخيص المرض عن طريق التصوير الطبقي المحوري عند (87.5%) من أفراد العينة.

٣. الرنين المغناطيسي: لم يتم تشخيص أية حالة عن طريق الرنين المغناطيسي.

٤. ايكو عبر الشرج: فقط (3.1%) من أفراد العينة تم تشخيص المرض عن طريق ايكو عبر الشرج.

الشكل رقم (٧)

التوزع النسبي لوسيلة التشخيص لأفراد العينة



٦. TN عند التشخيص:

الجدول رقم (٩)

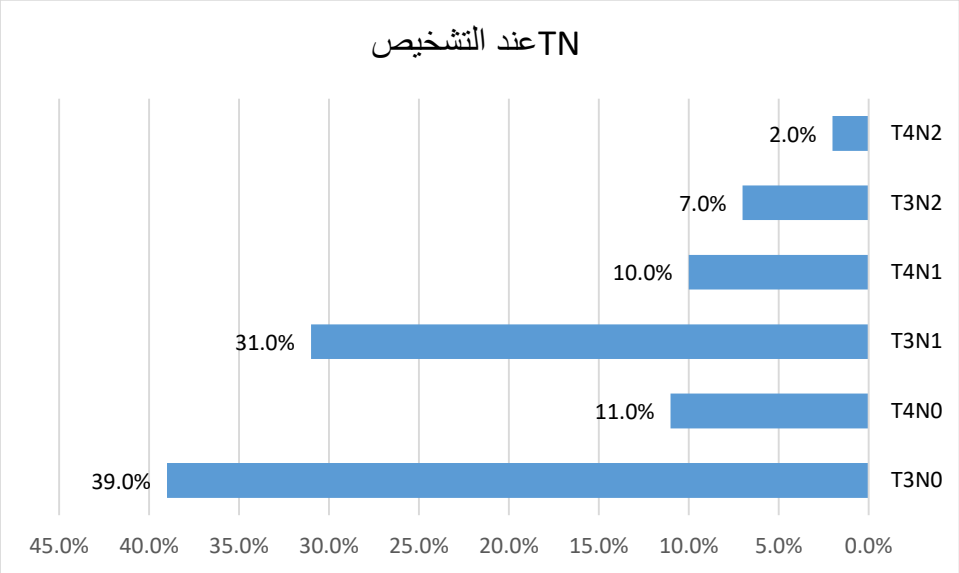
التوزع التكراري والنسبي لـ TN عند التشخيص

TN عند التشخيص	التكرار	النسبة المئوية
T_3N_0	39	38.0%
T_4N_0	11	11.0%
T_3N_1	31	31.0%
T_4N_1	10	10.0%
T_3N_2	7	7.0%
T_4N_2	2	2.0%
Total	**100**	**100%**

تبين من خلال دراسة بيانات أفراد العينة أن (39%) من أفراد العينة كان لديهم T_3N_0 يليه في المرتبة الثانية T_3N_1 بنسبة (31%) يليه في المرتبة الثالثة T_4N_0 بنسبة (11%) يليه T_4N_1 بنسبة (10%) فيما كانت النسبة الأقل لـ T_4N_2 بنسبة (2%) يليه T_3N_2 بنسبة (7%).

الشكل رقم (٨)

التوزع النسبي لـ TN عند التشخيص



٧. بيانات التقييم بعد تطبيق العلاج المشارك ما قبل الجراحة:

الجدول رقم (١٠)

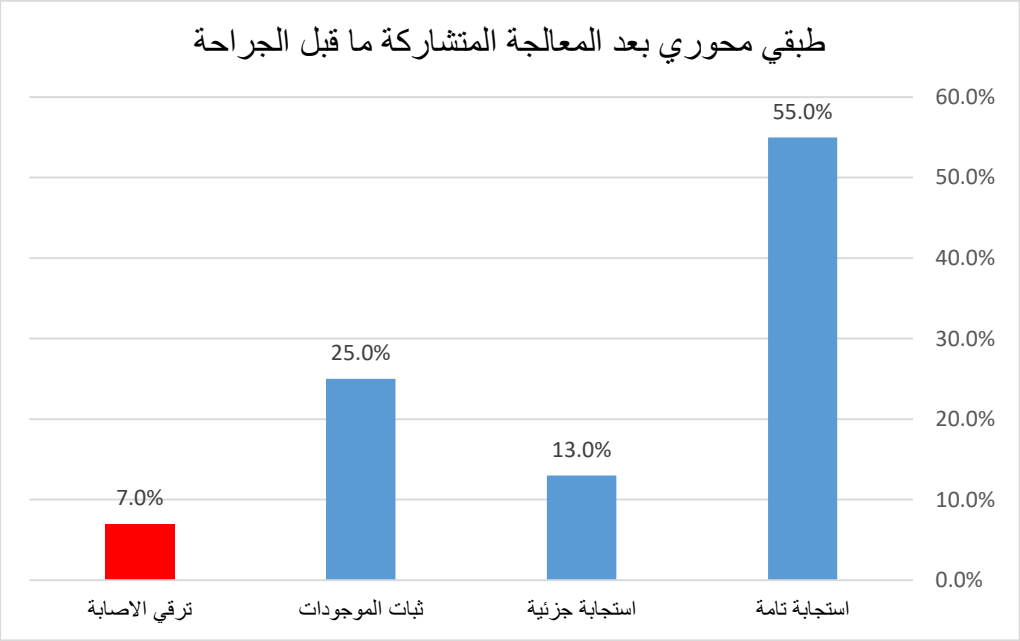
التوزع التكراري والنسبي للطبقي المحوري بعد المعالجة المتشاركة ما قبل الجراحة

طبقي محوري بعد المعالجة المتشاركة ما قبل الجراحة	التكرار	النسبة المئوية
استجابة تامة	55	55.0%
استجابة جزئية	13	13.0%
ثبات الموجودات	25	25.0%
ترقي الاصابة	7	7.0%
Total	**100**	**100%**

أظهرت بيانات تقييم الطبقي المحوري بعد المعالجة المتشاركة ما قبل الجراحة أن (55%) من أفراد العينة حدث لهم استجابة تامة، و(13%) استجابة جزئية، و(25%) ثبتت الموجودات لديهم، بالمقابل (7%) ترقت الإصابة عندهم.

الشكل رقم (٩)

التوزع النسبي للطبقي المحوري بعد المعالجة المتشاركة ما قبل الجراحة



٨. TNM بعد اجراء الجراحة:

قبل الجراحة تم استبعاد (7%) من أفراد العينة وهم الأشخاص الذين تم ترقي الإصابة لديهم، ليتم دراسة TN لـ (93%) من أفراد العينة.

الجدول رقم (١١)

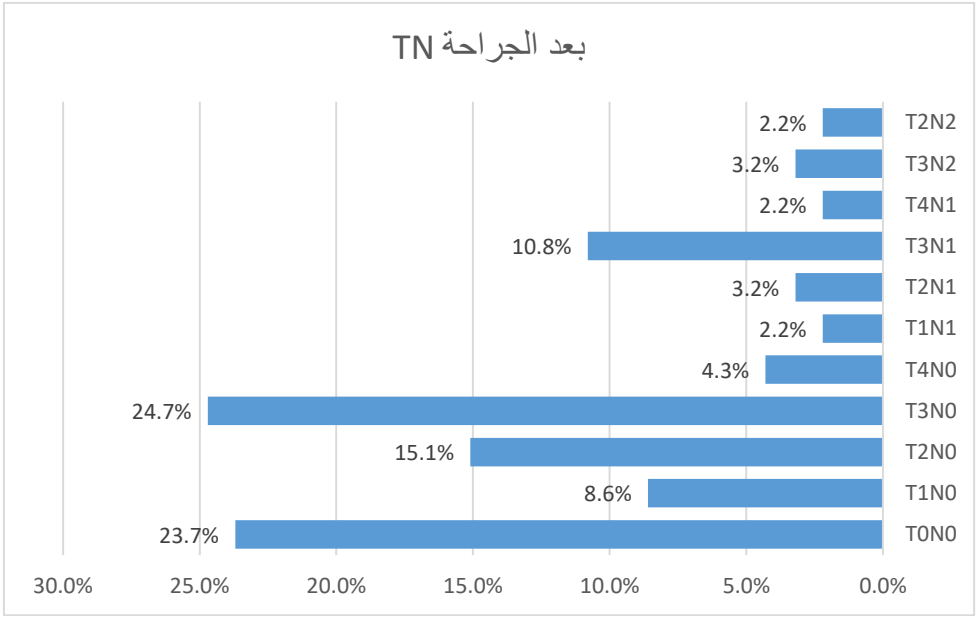
التوزع التكراري والنسبي لـ TN بعد الجراحة

TN بعد الجراحة	التكرار	النسبة المئوية
T_0N_0	22	23.7%
T_1N_0	8	8.6%
T_2N_0	14	15.1%
T_3N_0	23	24.7%
T_4N_0	4	4.3%
T_1N_1	2	2.2%
T_2N_1	3	3.2%
T_3N_1	10	10.8%
T_4N_1	2	2.2%
T_3N_2	3	3.2%
T_2N_2	2	2.2%
Total	93	100.0%

بعد المعالجة للمرضى الخاضعين للدراسة تبين أن (24.7%) من أفراد العينة أصبح لديهم T_3N_0 يليه في المرتبة الثانية T_0N_0 بنسبة (23.7%) يليه في المرتبة الثالثة T_2N_0 بنسبة (15.1%) يليه T_3N_1 بنسبة (10.8%) فيما كانت النسبة الأقل لـ T_2N_2 T_4N_1و T_1N_1 بنسبة (2.2%).

الشكل رقم (١٠)

التوزع النسبي لـ TN بعد الجراحة



٩. مقارنة TN قبل وبعد المعالجة:

٩,١. مقارنة T قبل وبعد العلاج:

الجدول رقم (١٢)

التوزع النسبي لتكرار درجة T قبل وبعد الجراحة ونتائج اختبار ويلكوكسن لمقارنة نتائج T لقبل وبعد العلاج

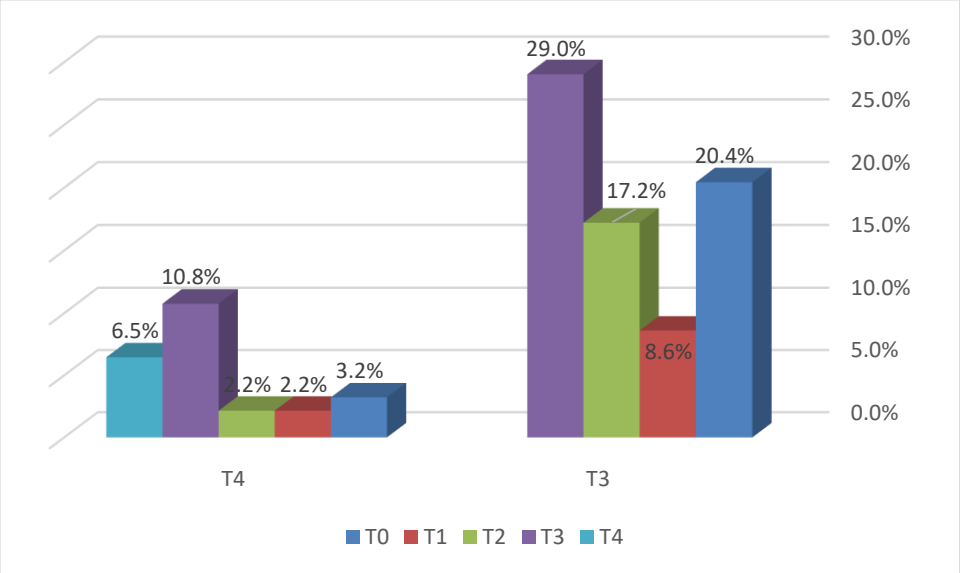
		T قبل البدء بالعلاج		Total	متوسط الرتب	مجموع الرتب	اختبار ويلكوكسن	P-Value
		T3	T4					
T بعد الجراحة	T0	20.4%	3.2%	23.7%	35.39	2336	-6.422	0.000
	T1	8.6%	2.2%	10.8%				
	T2	17.2%	2.2%	19.4%				
	T3	29.0%	10.8%	39.8%				
	T4		6.5%	6.5%				
Total		75.3%	24.7%	100.0%				

بينت نتائج الدراسة أن حوالي ثلاثة أرباع المرضى (75.3%) كان T من المرتبة ٣ والحوالي الربع (24.7%) كان T من المرتبة ٤، وبعد إجراء الجراحة أصبحت نسبة T من المرتبة ٣ (39.4%)، ونسبةT من المرتبة ٤ (6.5%).

كما تم اجراء اختبار ويلكوكسن لمقارنة التكرارات T قبل وبعد إجراء الجراحة فتبين أن قيمة (P-Value = 0.00) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات T عند مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

الشكل رقم (١١)

التوزع النسبي لتكرار مرتبة T قبل وبعد العلاج



ومن خلال ما سبق نجد أن التحسن في قيمة (T) كانت (58.2%) عند المرضى، (وتحسب من العلاقة T_x قبل الجراحة – T_x بعد الجراحة ثم نجمع حاصل الفرق بين القيم)

٩,٢. مقارنة N قبل وبعد العلاج:

الجدول رقم (١٣)

التوزع النسبي لتكرار مرتبة T قبل وبعد الجراحة ونتائج اختبار ويلكوكسن لمقارنة نتائج N لقبل وبعد العلاج

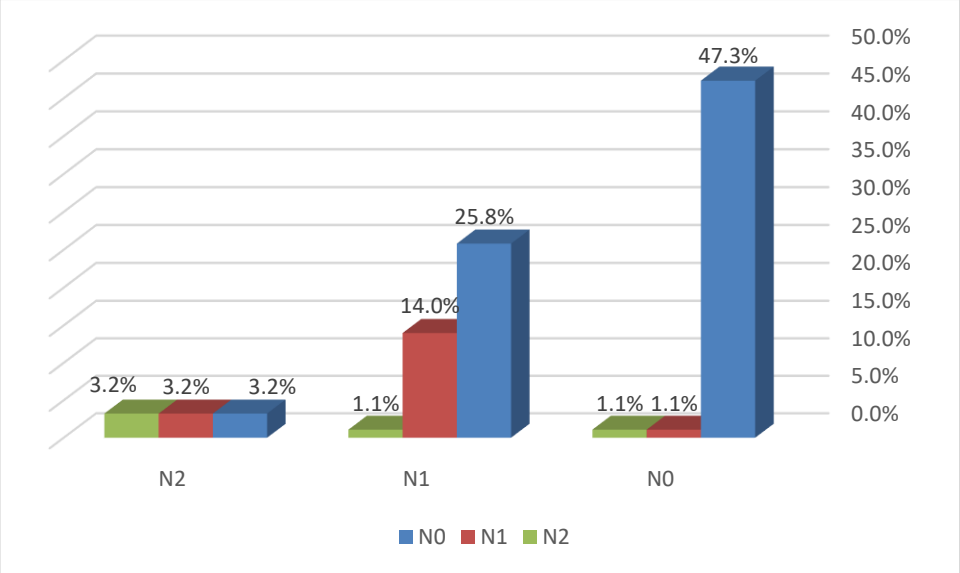
		N قبل البدء بالعلاج			Total	متوسط الرتب	مجموع الرتب	اختبار ويلكوكسن	P-Value
		N0	N1	N2					
بعد N الجراحة	N0	47.3%	25.8%	3.2%	76.3%	16.7	499.5	-4.27	0.000
	N1	1.1%	14.0%	3.2%	18.3%				
	N2	1.1%	1.1%	3.2%	5.4%				
Total		49.5%	40.9%	9.7%	100.0%				

بينت نتائج الدراسة أن حوالي نصف المرضى (49.5%) كان N من المرتبة 0 و(40.9%) كان N من المرتبة 1 و(9.7%) كان N من المرتبة 2، وبعد إجراء الجراحة أصبحت نسبة N من المرتبة 0 (76.3%)، ونسبة Nمن المرتبة 1 (18.3%) ونسبة N من المرتبة 2 (4.3%) ونسبةN من المرتبة 3 (1.1%).

كما تم اجراء اختبار ويلكوكسن لمقارنة التكرارات N قبل وبعد إجراء الجراحة فتبين أن قيمة (P-Value = 0.00) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات N عند مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

الشكل رقم (١٢)

التوزع النسبي لتكرار مرتبة N قبل وبعد العلاج



ومن خلال ما سبق نجد أن التحسن في قيمة (N) كانت (53.7%) عند المرضى، (وتحسب من العلاقة N_x قبل الجراحة – N_x بعد الجراحة ثم نجمع حاصل الفرق بين القيم)

من أجل مقارنة نتائج تقييم TN وتحديد نسـبة الاسـتجابة قبل العلاج الشـعاعي والكيماوي ماقبل الجراحة وبعد المعالجة تم عرض الجدول التالي:

الجدول رقم (١٤)

التوزع التكراري والنسبي لـ TN قبل وبعد العلاج

Total	قبل البدء بالعلاج							
	T4N2	T3N2	T4N1	T3N1	T4N0	T3N0		
23.7%	1.1%			4.3%	2.2%	16.1%	**T0N0**	**TN بعد إنهاء العلاج**
8.6%		2.2%	1.1%	2.2%	1.1%	2.2%	**T1N0**	
15.1%				5.4%	2.2%	7.5%	**T2N0**	
24.7%			4.3%	8.6%	2.2%	9.7%	**T3N0**	
4.3%					4.3%		**T4N0**	
2.2%		1.1%		1.1%			**T1N1**	
3.2%		1.1%		2.2%			**T2N1**	
10.8%	1.1%		3.2%	5.4%		1.1%	**T3N1**	
2.2%			2.2%				**T4N1**	
3.2%		2.2%		1.1%			**T3N2**	
2.2%		1.1%				1.1%	**T2N2**	
100.0%	**2.2%**	**7.5%**	**10.8%**	**30.1%**	**11.8%**	**37.6%**	**Total**	

من الجدول السابق نجد (23.7%) من أفراد العينة لم يتأثروا بالعمل الجراحي حيث كانت نتائج تقييم TN قبل الجراحة كما بعد الجراحة حيث توزعت هذه النسبة كما يلي (T_3N_0 (9.7%) وT_4N_0 (4.3%) وT_3N_1 (5.4%) وT_4N_1 (2.2%) وT3N2 (2.2%))، كما يبين الجدول أن (3.2%) من المرضى حدث لهم ترقي بالإصابة بعد الجراحة حيث كان (T_3N_1 (1.1% أصبح T_3N_2 و (T_3N_0 (1.1% أصبح T_3N_1 و (T_3N_0 (1.1% وأصبح T_3N_2، بالمقابل حدث تحسن لـ (73.1%) من أفراد العينة الخاضعين للجراحة.

كما تمت المقارنة بين نتائج التقييم قبل وبعد الجراحة باستخدام اختبار ويلكوكسن فحصلنا على الجدول التالي:

الجدول رقم (١٥)

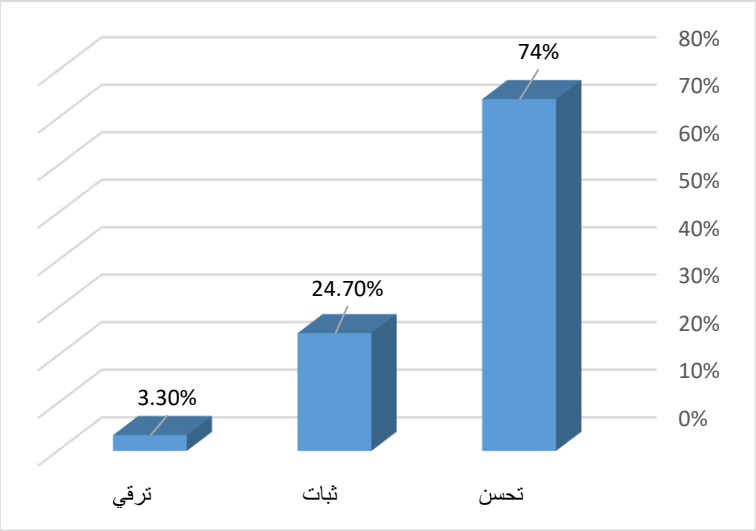
نتائج اختبار ويلكوكسن لمقارنة نتائج تقييم TN لقبل وبعد الجراحة

	متوسط الرتب	مجموع الرتب	اختبار ويلكوكسن	P-Value
TN قبل وبعد الجراحة	35.88	2404	-6.475	0.000

من الجدول السابق نجد أن قيمة (P-Value = 0.00) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تقييم الـ TN قبل وبعد الجراحة عند مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

الشكل رقم (١٣)

التوزع التكراري والنسبي لـ TN قبل وبعد الجراحة



تحديد الاستجابة حسب التشريح المرضي بعد الجراحة:

الجدول رقم (١٦)

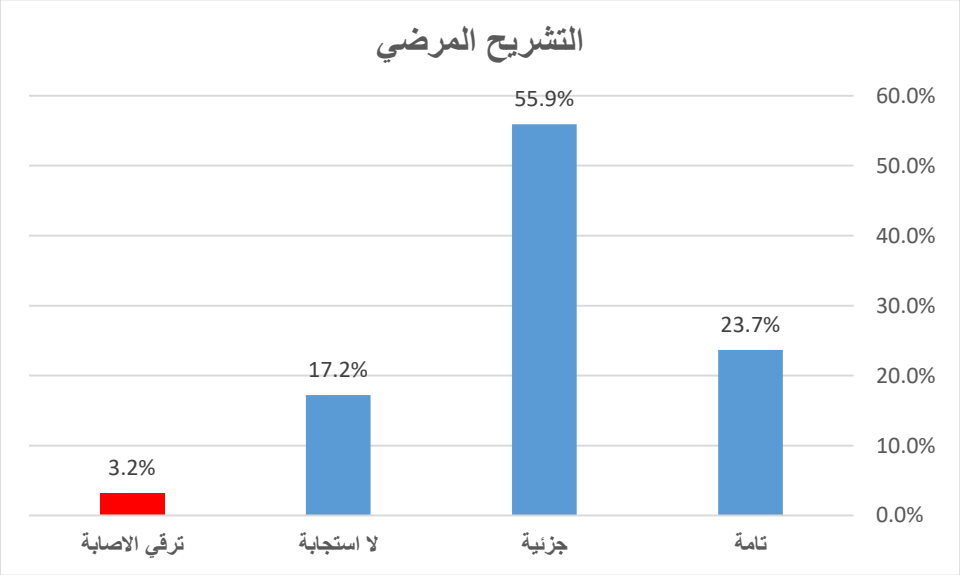
التوزع التكراري والنسبي لدرجة التحسن حسب التشريح المرضي بعد الجراحة

التشريح المرضي	التكرار	النسبة المئوية
تامة	22	23.7%
جزئية	52	55.9%
ثبات الموجودات	16	17.2%
ترقي الاصابة	3	3.2%
المجموع	93	100.0%

بينت نتائج التشريح المرضي بعد الجراحة أن (23.7%) من المرضى كان لديهم استجابة تامة في حين أن (55.9%) لديهم استجابة جزئية و(17.2%) لم يحدث لديهم استجابة، أما ما نسبته (3.2%) حدث لهم ترقي الاصابة

الشكل رقم (١٤)

التوزع النسبي لدرجة التحسن حسب التشريح المرضي بعد الجراحة



١٠. الارتباط بين التشخيص بالطبقي المحوري بعد المعالجة وقبل الجراحة والتشخيص بـ TN بعد الجراحة:

الجدول رقم (١٧)

التوزع التكراري والنسبي لاستجابة المشاهدات

			المعالجة المتشاركة طبقي محوري بعد ما قبل الجراحة			Total	Chi-square	P-Value
			استجابة تامة	استجابة جزئية	ثبات الموجودات			
التشريح المرضي بعد الجراحة	تامة	التكرار	22	0	0	22	0.573	0.000
		النسبة المئوية	23.7%	0.0%	0.0%	23.7%		
	جزئية	التكرار	30	12	10	52		
		النسبة المئوية	32.3%	12.9%	10.8%	55.9%		
	لا استجابة	التكرار	2	0	14	16		
		النسبة المئوية	2.2%	0.0%	15.1%	17.2%		
	ترقي الاصابة	التكرار	1	1	1	3		
		النسبة المئوية	1.1%	1.1%	1.1%	3.2%		
Total		التكرار	55	13	25	93		
		النسبة المئوية	59.1%	14.0%	26.9%	100.0%		

تمت دراسة الارتباط بين تقييم الطبقي المحوري بعد المعالجة المتشاركة ما قبل الجراحة (استجابة تامة – استجابة جزئية – ثبات الموجودات) والتشريح المرضي بعد الجراحة باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square) تبين أن قيمة (P–Value = 0.00) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) أي يوجد ارتباط ذو دلالة إحصائية بين تقييم الطبقي المحوري بعد المعالجة المتشاركة ما قبل الجراحة والتشريح المرضي بعد الجراحة عند مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

١١. الحفاظ على المعصرة:

الجدول رقم (١٨)

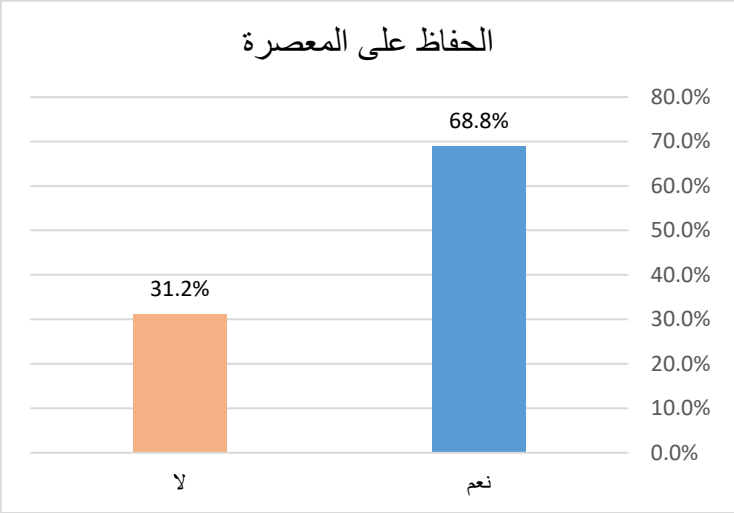
التوزع التكراري والنسبي للحفاظ على المعصرة

الحفاظ على المعصرة	التكرار	النسبة المئوية	Chi-square	P-Value
نعم	64	68.8%	13.172	0.000
لا	29	31.2%		
Total	**93**	**100%**		

بينت نتائج الدراسة أن (68.8%) ممن أجري لهم جراحة حافظو على المعصرة مقابل (31.2%) لم يحافظوا عليها، كما تم اجراء اختبار كاي مربع (Chi-square) لمقارنة التكرارات تبين أن قيمة (P-Value = 0.00) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات الحفاظ على المعصرة وعدم الحفاظ على المعصرة عند مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

الشكل رقم (١٥)

التوزع النسبي للحفاظ على المعصرة



١٢. المقارنة مع الدراسات العالمية:

١٢,١. مقارنة الدراسة الحالية مع دراسة Clin-Transl 2013:[57]

١٢,١,١. مقارنة RR:

الجدول رقم (١٩)

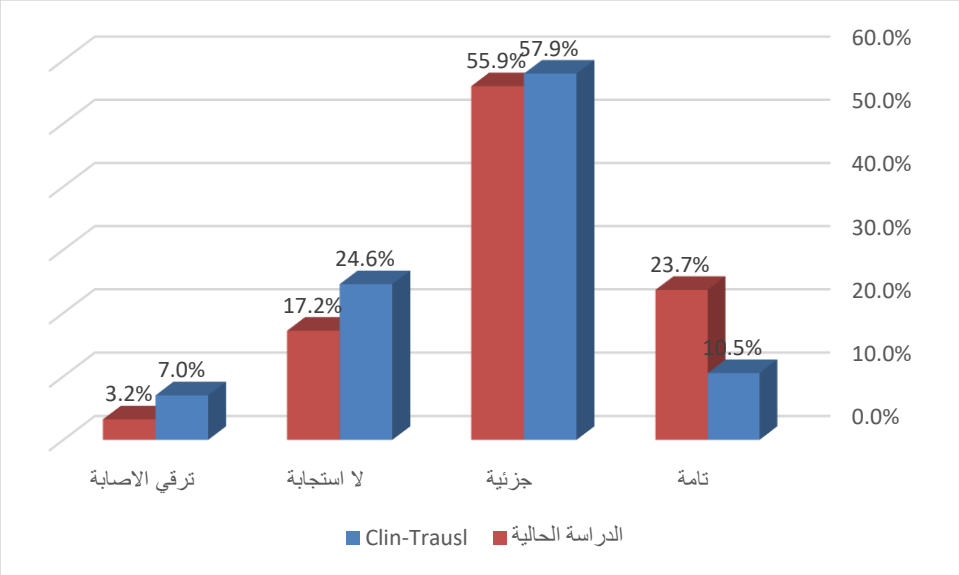
نتائج اختبار مان وتني (Mann-Whitney Test) لمقارنة RR بين الدراسة الحالية ودراسة Clin-Trausl

الاستجابة	Clin-Trausl	الدراسة الحالية	المجموع	اختبار مان وتني	P-Value
تامة	10.5%	23.7%	18.7%	2137	.027
جزئية	57.9%	55.9%	56.7%		
استجابة لا	24.6%	17.2%	20.0%		
الاصابة ترقي	7.0%	3.2%	4.7%		
Total	100.0%	100.0%	100.0%		

من الجدول السابق نجد أن قيمة (P–Value = 0.027) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في النسب المئوية للاستجابة المشاهدات بين الدراسة الحالية ودراسة **Clin-Trausl** عند مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

الشكل رقم (١٦)

مقارنة RR بين الدراسة الحالية ودراسة Clin-Trausl



١٢,١,٢ . مقارنة الحفاظ على المعصرة:

الجدول رقم (٢٠)

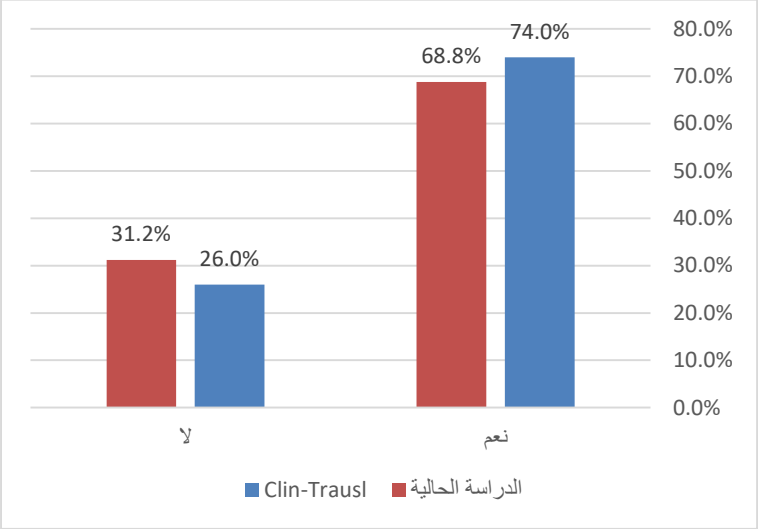
نتائج اختبار مان وتني (Mann-Whitney Test) لمقارنة النسب المئوية للحفاظ على المعصرة بين الدراسة الحالية ودراسة Clin-Trausl

الحفاظ على المعصرة	Clin-Trausl	الدراسة الحالية	اختبار مان وتني	P-Value
نعم	74.0%	68.8%	4750	0.435
لا	26.0%	31.2%		

من الجدول السابق نجد أن قيمة (P-Value = 0.435) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في النسب المئوية للحفاظ على المعصرة بين الدراسة الحالية ودراسة Kim عند مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

الشكل رقم (١٧)

مقارنة النسب المئوية للحفاظ على المعصرة بين الدراسة الحالية ودراسة Clin-Trausl



١٢,٢. مقارنة الدراسة الحالية مع دراسة J.C.Kim et al.[58]:

١٢,٢,١. مقارنة T بعد الجراحة:

الجدول رقم (٢١)

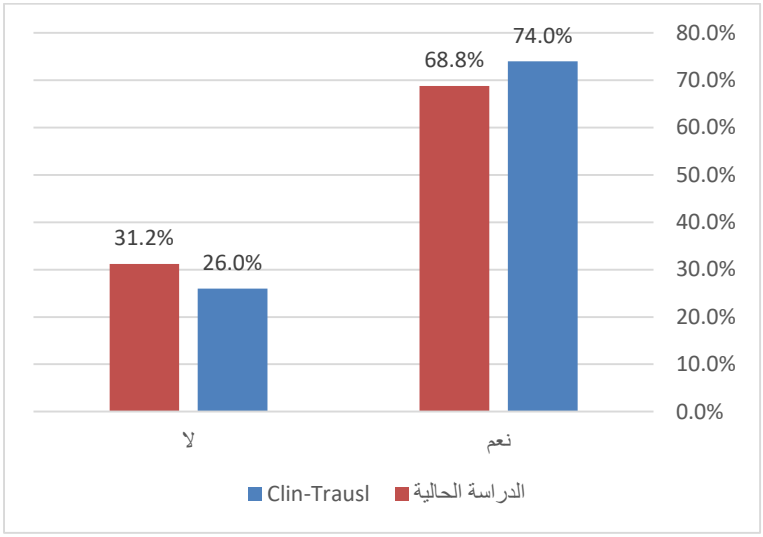
نتائج اختبار مان وتني (Mann-Whitney Test) لمقارنة النسب المئوية لدرجة التحسن بين الدراسة الحالية ودراسة J.C.Kim بالنسبة لـ T

T بعد الجراحة	Kim	الدراسة الحالية	اختبار مان وتني	P-Value
استجابة	63.0%	58.2%	4750	0.471
عدم استجابة	37.0%	41.8%		

من الجدول السابق نجد أن قيمة (P-Value = 0.471) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في النسب المئوية لنسب استجابة الورم البدئي T بين الدراسة الحالية ودراسة Kim عند مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

الشكل رقم (١٨)

نتائج مقارنة النسب المئوية لدرجة الاستجابة بين الدراسة الحالية ودراسة Kim بالنسبة لـ T



١٢,٢,٢. مقارنة N بعد الجراحة:

الجدول رقم (٢٢)

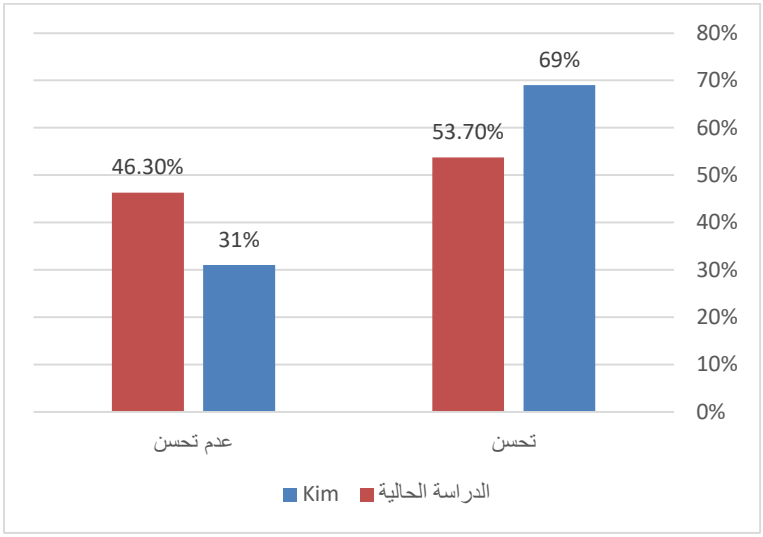
نتائج اختبار مان وتني (Mann-Whitney Test) لمقارنة النسب المئوية لدرجة الاستجابة بين الدراسة الحالية ودراسة Kimبالنسبة لـ N

N بعد الجراحة	Kim	الدراسة الحالية	اختبار مان وتني	P-Value
استجابة	69%	53.7%	4200	0.30
عدم استجابة	31%	46.3%		

من الجدول السابق نجد أن قيمة (P-Value = 0.30) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في النسب المئوية لاستجابة العقد اللمفاوية N بين الدراسة الحالية ودراسة Kim عند مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

الشكل رقم (١٩)

نتائج مقارنة النسب المئوية لدرجة الاستجابة بين الدراسة الحالية ودراسة Kim بالنسبة لـ N



١٢,٢,٣. مقارنة الحفاظ على المعصرة:

الجدول رقم (٢٣)

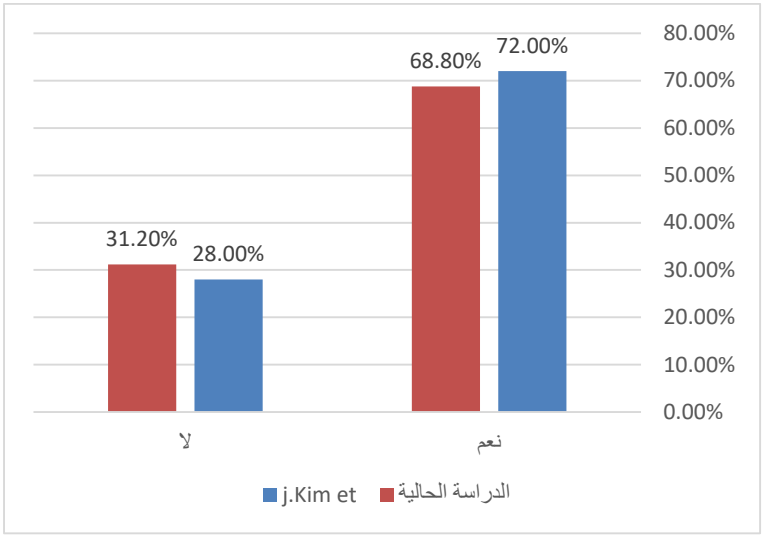
نتائج اختبار مان وتني (Mann-Whitney Test) لمقارنة النسب المئوية للحفاظ على المعصرة بين الدراسة الحالية ودراسة Kim

الحفاظ على المعصرة	Kim	الدراسة الحالية	اختبار مان وتني	P-Value
نعم	72.0%	68.8%	4850	0.643
لا	28.0%	31.2%		

من الجدول السابق نجد أن قيمة (P–Value = 0.643) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في النسب المئوية للحفاظ على المعصرة بين الدراسة الحالية ودراسة Kim عند مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

الشكل رقم (٢٠)

مقارنة النسب المئوية للحفاظ على المعصرة بين الدراسة الحالية ودراسة Kim



المناقشة:

من خلال دراسة مشفى البيروني الجامعي عن فعالية الكيبسايتابين وعند مقارنة المرحلة السريرية لسرطان المستقيم المتقدم موضعياً قبل وبعد العلاج الكيماوي الشعاعي المعتمد على الكيبسايتابين تبين دوره في تخفيض المرحلة بنسبة (٦٨%) وفق التصوير الطبقي المحوري مع قيم مشابهة لقيم الاستجابة وفق التشريح المرضي. علماً أن حساسية ونوعية التصوير الطبقي المحوري منخفضة[59] في تحديد المرحلة السريرية بشكل دقيق مقارنةً باستقصاءات أخرى مثل الايكو عبر الشرج والمرنان المغناطيسي حيث من مسؤولياتنا اللاحقة اتباع استقصاءات أدقّ.

إضافة الكيبسايتابين للعلاج الشعاعي ما قبل الجراحي عند مرضى سرطان المستقيم أظهرت نتائج جيدة في دراستنا في السيطرة الموضعية على الورم وشابهت دراسات المقارنة العالمية (Clin Transl Oncol 2013,J.C.Kim et al 2005) إذ تحسنت المرحلة وفق التشريح المرضي عند مقارنتها قبل وبعد العلاج التشاركي بنسبة استجابة (٧٣%) من أفراد العينة.

كما أن دراسة فعالية الكيبسايتابين المحلية أظهرت نتائج مشجعة للحفاظ على المعصرة الشرجية لدى (٦٨%) من أفراد العينة بنسب تقارب الدراسات العالمية.

الخلاصة:

أبدت دراسة مشفى البيروني الجامعي نتائج مشجعة لفعالية الكيبسايتابين ودوره كمضاد ورمي فموي ومحسس شعاعي في العلاج ما قبل الجراحي ضمن بروتوكول شعاعي كيماوي مشترك لمرضى سرطان المستقيم المتقدم موضعياً وكان له دور في تخفيض المرحلة الورمية وتحقيق نسب استجابة موضعية عالية والحفاظ على المعصرة الشرجية ووافقت بذلك نتائج الدراسات العالمية السابقة.

التوصيات:

أولاً: اتباع استقصاءات شعاعية أدق لتحديد المرحلة السريرية قبل وبعد العلاج (الايكو عبر الشرج والتصوير بالرنين المغناطيسي) .

ثانياً: إجراء دراسات محلية لاحقة لمعرفة التأثيرات الجانبية لدواء الكيبسايتابين بالمشاركة مع العلاج الشعاعي ودورها في متابعة العلاج.

ثالثاً: إجراء دراسات محلية تقارن الإعطاء الفموي للكيبسايتابين والتسريب الوريدي للفلور ودورهم كمحسس شعاعي ومضاد ورمي ضمن بروتوكول العلاج ما قبل الجراحي.

رابعاً: إجراء دراسات محلية لاحقة لمعرفة دور العلاج ما قبل الجراحي الكيماوي الشعاعي وتأثيره على البقيا العامة والفترة الخالية من المرض.

المراجع باللغة الإنكليزية

1. Garcia-Aguilar J, Shi Q, Thomas CR Jr, et al. A phase II Trial of NeoadjuvantChemoradiation and Local Excision for T2N0 Rectal Cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. ANN SurgOncol. 2012; 19:384-391.

2. Dujovny N,Quiros RM,Saclardis TJ.Anorectal anatomy and embryology.Surg Oncol Clin N Am.2004;13:277-93.

3. Greene FL PD, Fleming ID, Fritz A, et al: AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York: Springer, 2002.

4. McMullen TPW,Easson AM,CohenZ.The investigation of primary rectal cancer by surgeons:current pattern of practice.Can J Surg.2005;48:19-26.

5. Heald RJ, Moran BJ: Embryology and anatomy of the rectum. SemSurgOncol 1998; 15:66

6. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2003. CA Cancer J Clin. 2003;53:5.

7.Ulrich A,Himmer K,Koch M,Kienle P,Buchler MW,Weitz J.Ann Surg Oncol.2007;14(8):2257-62.

8. Maas CP,Moriya Y,Steup WH,et al.A prospective study on radical and nerve-preserving surgery for rectal camcer.Eur J Surg Oncol 2000;26:751-7.

9. siegel RL,Miller KD,Jemal A.Cancer statistics,2016.CA cancer J Clin 2016;66:7-30.

10. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, et al: Screening for colorectal cancer in adults at average risk: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 137:132, 2002. [PMID: 12118972]

11. Coughlin S S,Thompson T.Physician recommendation for colorectal cancer screening among men and women in the united states,2000;89(4):771-793.

12. Lieberman D A,Prindiville S,Weiss D G,Willett W,VA Cooperative Study Group 380 Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals.JAMA.2003;290(22):2959-2967.

13. Steele SR,Johnson EK,Champagne B et al.diagnostic and therapeutic advances in management.World J Gastroenterol 2013;19(27):4277-4288.

14. Benson AB,Bekaii-Saab T,Chan E,Chen YJ,Choti MA,Cooper HS,Engstrom PF,Enzinger PC,Fakih MG,Fuchs CS,et al.Rectal cancer.J Natl Compr Canc Netw.2012;10:1528-1564 .

15. Qiu M,Hu J,yang D,et al.Pattern of distant metastases colorectal cancer:a SEER based study.Oncotarget 2015;6:38658-38666.

16. Goldstein MJ,et al.Canceeer Invest.2005 PMID 16100946.

17. Amin MB,Greene FL,Edge S,et al,eds.AJCC Cancer Staging Manual.New York:Springer;2016.

18. Camma C,Giunta M,Fiorica F,et al.Preoperative radiotherapyfor resectable rectal cancer: A meta-analysis.JAMA 2000;284:1008-1015.

19. Bujko K,Nowacki MP,Nasierowska-Guttmejer A,et al.Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer.

Br J Surg 2006:93:1215-1223.

20. Voelter V,Zouhair A,Vuileumier H,et al.Br J Cancer2006;95:710-716.

21. Krishnan S,Janjan NA,Skibber JM,et al.Phase II study of capecitabine.INT J Radiat Oncol Biol Phys 2006:66:762-771.

22. Sauer R,Becker CG,Hohenberger W,Rodel C et al,German Rectal Cancer Study Group(2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.N Engel J Med 351:1731-1740.

23. Tytherleigh MG,Warren BF,Mortensen NJ.Management of early rectal cancer.Br J Surg.2008;95:409-423.

24. Saraste D,Gunnarsson U,Janson M.Predicting lymph node metastases early rectal cancer.EurJ Cancer2013;49:1104-1108.

25. Garcia-Aguilar J,Shi Q,Thomas CR Jr,et al.Ann Surg Oncol2012;19:384-391.

26. Lezoche E,Baldarelli M,Lezoche G,et al.Randomized clinical trial endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy.Br J Surg 2012;99:1211-1218.

27. Glynne-Jones R,Harrison M(2007) Locally advanced rectal cancer:what is the induction chemoradiation.Oncologist 12:1309-1318

28. Gerard JP,Conroy T,Bonnetain F,et al.preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-T4 rectal cancers:Results of FFSD 923.J Clin Oncol 2006;24:4620-4625.

29. Bosset JF,Collette L,Calais G,et al.Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer.N Engl J Med 2006:335:1114-1123.

30. Andre T,Boni C,Mounedji-Boudiaf L,et al.N Engl J Med 2004;23:2343-2351.

31. Schrag D.Evolving role of neoadjuvant therapy in rectal cancer.Curr Treat Options Oncol 2013;14:350-64.

32. Roh Ms,Colangelo LH,O Connell MJ,et alNSABP R-03.J Clin Oncol 27:5124-5130,2009.

33. Sauer R,Becker HHohenberger W,et al.N Engl J Med 351:1731-1740,2004.

34. Roedel C,Becker H,Fietkau R,et al.First results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial.ASCO Meeting Abstract J Clin Oncol 29:222s,2011.

35. Saltz L,Raben D,Minsky BD,et al.J Clin Oncol ٢٠٠٨;٢٦:٣٦٨٧-٣٦٩٤ .

36. Golan T,Urban D,Berger R,Lawrence YR.Cancer.2013;119:3084-3091.

37. Velenik V,Anderluh F,Oblak I et al(2006) prospective phase II trial.Croat Ned J 47:693-700.

38. Van Cutsem E,Cunningham D,Hoff PM et al (2001)Thymidine phosphorylase TP activation.Oncologist 6(suppl 4):1-2

39. Shimma N, Umeda I,Arasaki M,et al.The design and synthesis of a new tumor-selective fluoropyrimidine carbamate,Bioorg Med Chem 2000;8:1697-1706.

40. Schuller J,Cassidy J,Dumont E et al.Cancer Chemother Pharamacol 2000;45:291-297.

41. Hoff PM.Capecitabine as first-line treatment for (CRC).Ann Oncol 2000;11(suppl4):60a.

42. Van Cutsem E,Twelves C,Cassidy J et al(2001)J Clin Oncol 19:4097-4106.

43. Reese T,Tanner J,Frings S et al.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;18:136-147.

44. King MT,Hall J,Caleo S et al.Home or Hospital? An evaluation of the costs,preferences,and outcomes of domiciliary chemotherapy.Int J Health Serv 2000;30:557-579.

45. Borner M,Scheithauer W,Twelve C et al(2001) Answering patients needs.oncologist 6(Suppl 4):6-12.

46. Jemal A,Center MM,DeSantis C,et al.Prev2010;19:1893-1907.

47. Jemal A,Siegel R,Xu J,et al ,Cancer statistics,2010.CA Cancer J CLin 2010;60:277-300.

48. Jasperon KW,Tuohy TM,Neklason DW,et al.Gastroenterology 2010;2044-2058.

49. Krihnan S,Janian NA,Skibber JM,et al.INt J Radiat oncol Biol Phys.2006;66:762 .

50. MCGinnis LS.cancer 1994;74:2147-2150 .

51. Krook JE,Moertal CG,Gunderson LL,N Engl J Med 324:709-715.

52. Sebag-Montefiore D,Stephens RJ,Steel R,et al.Preoperative radiotherapy selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer.Lancet2009;373:811-820.

53. Barisic G,Markaovic V,Popvic M,et al. colorectal Dis 2011:13;638-643.

54. Borner M,Scheitur W,Twelve C et al.Oncologist(6) suppl4:1-2.

55. Kapiteijn E,Marijnen CA,Nagtegall ID,et al.Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer.N Eng J Med 2001;345:638-646.

56. Ngan SY,Burmeister B,Fisher RJ,et al.Trans-Tasman Radiation Oncolgy group trial 01.04.J Clin Oncol 2012;30:3827-3833.

57. De las Heras M,Arias F,del Moral-Avila R,Gomez-Millan J,Jimenez,Wals A,Tisaire JL,Alcantara,et al.Clin Transl Oncol.2013;15:294-299.

58. JC Kim,TW Kim,JH Kim,CS Yu,HC Kim,et al.Int J Radiat Oncol Biol Phys.2005 Oct 1;63(2):346-53.

59. Shandra Bipat,Msc Afina S,Glas,MD,PhD Frederik J.M.Slores,MD,PhD Patrick M.M.Bossuyt,PhD Jaap Stoker,MD,PhD.Radiology 2004;232:773-783.