الجمهورية العربية السورية

الجامعة السورية الخاصة

كلية الصيدلة

سرطان القولون و المستقيم في الجمهورية العربية السورية : نظرة شاملة في الوبائيات و التشخيص الجزيئي و الخيارات العلاجية الحديثة

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد الطلاب :

رنيم إدريس عبدالله عصفور عمر بصبوص

إشراف الدكتور :

حسام الدين شحرور

قائمة الاختصارات والمصطلحاتList of Abbreviations

التفصيل	االاختصار
Colorectal Cancer	CRC
Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer	HNPCC
Familial Adenomatous Polyposis	FAP
Carcinoembryonale Antigen	CEA
Computed Tomography	CT
Fecal Occult Blood Test	FOBT
Double-Contrast Barium Enema	DCBE
American Joint Committee on Cancer	AJCC
Disease Free Survival	DFS
Microsatellite Instability	MSI
Overall Survival	OS
Recurrence-Free Survival	RFS
Human Epidermal Growth Factor Receptor	HER2
Deficient Mismatch Repair	dMMR
Food and Drug Administration	FDA

فهرس الصور والأشكال و الجداول Figures List

سرقم الشكل	محتوى الشكل	رقم الصفحة
1	تشريح القولون و المستقيم	5
2	العوامل البيئية المؤثرة في حدوث سرطان القولون	7
3	معدل الاصابة بسرطان القولون و المستقيم في كافة المحافظات السورية	8
4	الخط الأول في علاج سرطان القولون النقيلي	21
5	توزيع المرضى حسب الفئات العمرية	28
6	توزيع الورم حسب الموقع التشريحي	31
7	توزيع المرضى حسب الدرجة النسيجية	32
8	توزيع المرضى حسب المرحلة الإجمالية	33
9	توزيع المرضى حسب تصنيف T	34
10	توزيع المرضى حسب تصنيف N	34
11	توزيع مواقع النقائل البُعدية	35
12	الإجراءات الجراحية المنفَّذة	37
13	توزيع العلاج الهدفي	38
14	توزيع النتائج حسب المرحلة	39
15	توزيع الدرجة النسيجية حسب المرحلة	40
16	توزيع الفئات العمرية حسب المرحلة	41
17	حالة NRAS/KRAS مقابل نمط النقائل	42
18	المقارنة مع الدراسات الإقليمية والدولية	46
19	ملخص التوصيات حسب أولوية التنفيذ	51

القسم التمهيدي

يعد سرطان القولون والمستقيم (CRC – Colorectal Cancer) ثاني أكثر أنواع السرطانات شيوعاً بين الذكور (بمعدل ١٨حالة وفاة لكل ١٠٠ نسمة) و ثاني اكثرها شيوعا عند الاناث (بمعدل ١٢حالة وفاة لكل ١٠٠ نسمة) و تبلغ نسبة الوفيات الناجمة عن سرطان القولون و المستقيم حوالي ١١% للذكور و ١٠% للإناث.[1].

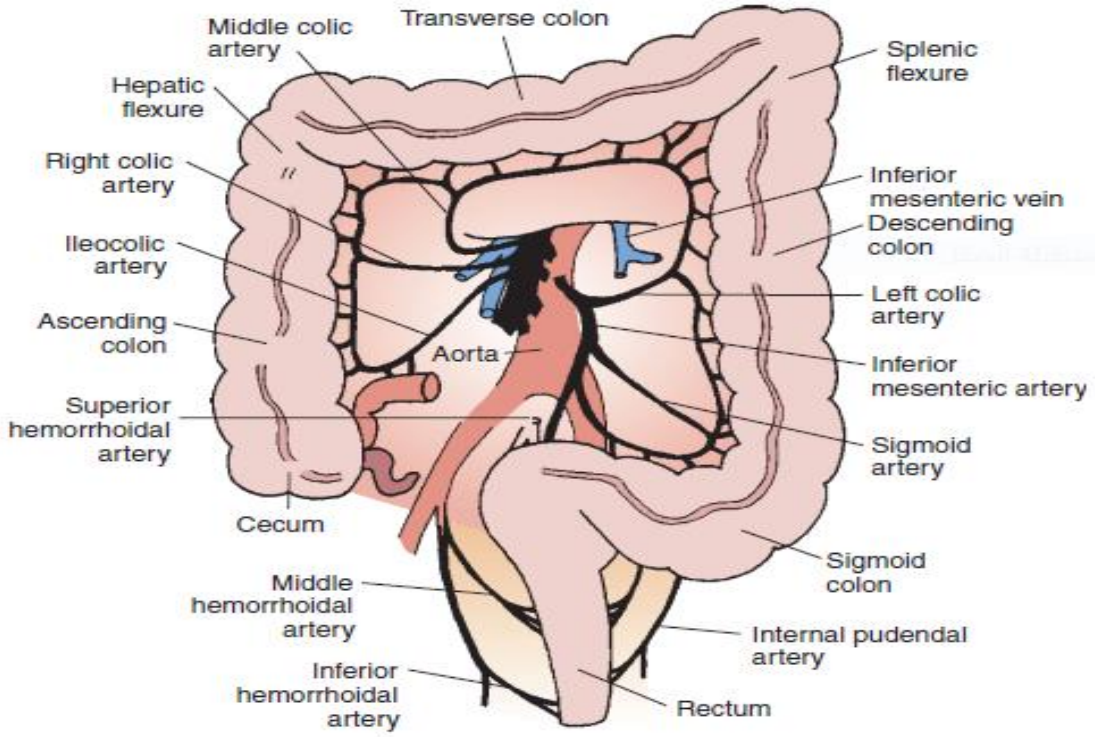
اهداف البحث

دراسة تقدم نظرة عامة على معدل سرطان القولون و المستقيم في سوريا و اسبابه و الكشف المبكر عنه و تسليط الضوء على اهم العلاجات الفعالة لهذه المشكلة الصحية

تشريح القولون و المستقيم

يشكّل القولون والمستقيم الجزء من الجهاز الهضمي المعروف اصطلاحاً بـ الأمعاء الغليظة، وتُعرف الأمعاء الغليظة بأنها الجزء الممتد من الصمام اللفائفي الأعوري حتى فتحة الشرج، ويبلغ طولها نحو 150سنتيمتراً. وتنقسم إلى خمسة مقاطع رئيسة تُحدَّد تبعاً لإمدادها الدموي وموقعها إمّا خلف الصفاق أو خارجه، وهي: الأعور (مع الزائدة الدودية) والقولون الصاعد، والقولون المستعرض، والقولون النازل، والقولون السيني، وأخيراً المستقيم .تتميز الامعاء الغليظة عن الامعاء الدقيقة بمساحة القطر التي تكون اكبر بالاضافة لوجود القبيبات (Haustra)، والزائدة الثربية، والشرائط القولونية . (Tenia coli) وتتألف هذه الشرائط من تكثّف الألياف العضلية الطولية، وتبدأ بالقرب من قاعدة الزائدة الدودية وتمتد على طول القولون البطني لتكوّن طبقة عضلية طولية متصلة في الجزء العلوي من المستقيم. أمّا القبيبات فهي بروزات في جدار القولون تفصلها طيات، وتُعطي مظهراً مميزاً عند

اجراء الصور الشعاعية أو الحقن بالباريوم.[2].



الشكل(1)

تعريف سرطان القولون و المستقيم

سرطان القولون والمستقيم هو مشكلة صحيّة عامة متزايدة الأهمية حول العالم. يحتل سرطان القولون والمستقيم أعلى معدلات الإصابة بين الأورام بعد سرطان الرئة، وسرطان الثدي في النساء، وسرطان البروستات في الرجال [3]. هذا المرض هو ثاني أكثر الأسباب شيوعاً للوفيات المرتبطة بالسرطان في الولايات المتحدة. على الرغم من التشابه في بيولوجيا المرض، إلا أن سرطانات القولون والمستقيم تعتبر منفصلة نظراً لاختلاف تقنيات التشخيص والعلاج [4].

معظم حالات سرطان القولون تكون عشوائية، وحوالي(5%) منها تعود إلى طفرة جينية موروثة [5]، وعادةً ما تكون نتيجة لمتلازمة Lynch (سرطان القولون الوراثي غير السليلي)

أو (HNPCC – Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) والتكاثر الغدي العائلي (FAP) الانتقال من الظهارة الطبيعية للقولون إلى السرطان الغازي يستغرق عدة سنوات، وعادة ما يتبع تسلسلًا يتميز

بتراكم الطفرات الجينية، وتكوين الأورام الغدية، وتطور السرطان لاحقًا (تسلسل الورم الغدي إلى..... السرطان) . [6]

يتم التوصية بإجراء فحص لسرطان القولون ويمكن أن يتم باستخدام عدة تقنيات. تختلف إرشادات بدء الفحص والمتابعة بين المنظمات المختلفة. يتطلب تشخيص سرطان القولون خزعة من الأنسجة، وعادة ما يتم الحصول عليها عبر التنظير القولوني [7]. يجب فحص جميع حالات سرطان القولون المكتشفة حديثاً للتحقق من الطفرات الجينية الشائعة، كما يجب إجراء تنظير قولوني كامل وفحص مبدئي لمستوى مستضد السرطان الجنيني

(CEA–Carcinoembryonale Antigen) يتطلب معظم المرضى الذين يعانون من سرطان غازي إجراء فحص بالأشعة المقطعية للصدر والبطن والحوض كفحص أساسي[8] .

الاستئصال الجراحي هو الأسلوب الرئيسي لعلاج سرطان القولون المبكر في مراحله الباكرة. تعتبر المرحلة المرضية العامل الأهم في تحديد التشخيص. تحدد مرحلة المرض الحاجة إلى علاج إضافي، والذي قد يشمل العلاج الكيميائي أو العلاج المناعي أو، نادراً، العلاج الإشعاعي. تُعتبر المراقبة بعد العلاج أمراً بالغ الأهمية للكشف عن المرض النقيلي أو الانتكاس الموضعي، والذي قد يكون قابلاً للعلاج باستخدام طرق علاج مختلفة. يُخصص العلاج الكيميائي التلطيفي للمرض غير القابل للاستئصال أو النقيلي على نطاق واسع لتحسين جودة الحياة والبقاء على قيد الحياة[10, 9] .

اسباب سرطان القولون و المستقيم

معظم حالات سرطان القولون و المستقيم إفرادية 70%، في حين تمثّل الحالات التي تكون نتيجة لطفرات جينية موروثة معروفة، مثل HNPCC و FAP 3% إلى 5%. حوالي 20% إلى 25% من المرضى لديهم تاريخ عائلي قوي للإصابة بسرطان القولون و المستقيم ولكن دون وجود طفرات وراثية موروثة محددة .[11]

عوامل الخطر لتطور سرطان القولون و المستقيم تشمل ما يلي:

- **العمر**: متوسط عمر التشخيص في حالات سرطان القولون الغير موروثة يزيد عن 65 عاماً.
- **التاريخ العائلي** :الإصابة بسرطان القولون في أحد أفراد الأسرة يزيد من خطر الإصابة بالمرض [11]
- **الطفرات الجينية الموروثة المرتبطة بسرطان القولون** :HNPCC و FAP و

Peutz–Jegher polyposis هي حالات جينية تزيد من خطر الإصابة بسرطان القولون [11] .

- **الأورام الغدية المُكتشفة أثناء تنظير القولون** : يكون خطر الإصابة بالسرطان أكثر وضوحاً مع الأورام الغدية الحليمية والأورام الغدية المتلمة اللاطئة [12] .
- **قصة مرضية لداء الأمعاء الالتهابية:** التهاب القولون التقرحي له معدل إصابة سنوي يُقدر بحوالي 0.5% خلال السنوات العشر إلى العشرين الأولى بعد تشخيص المرض، ويزيد إلى 1% سنوياً بعد ذلك. قد يزيد داء كرون من خطر الإصابة بالسرطان إذا كان موجوداً في منطقة القولون والأمعاء الدقيقة.

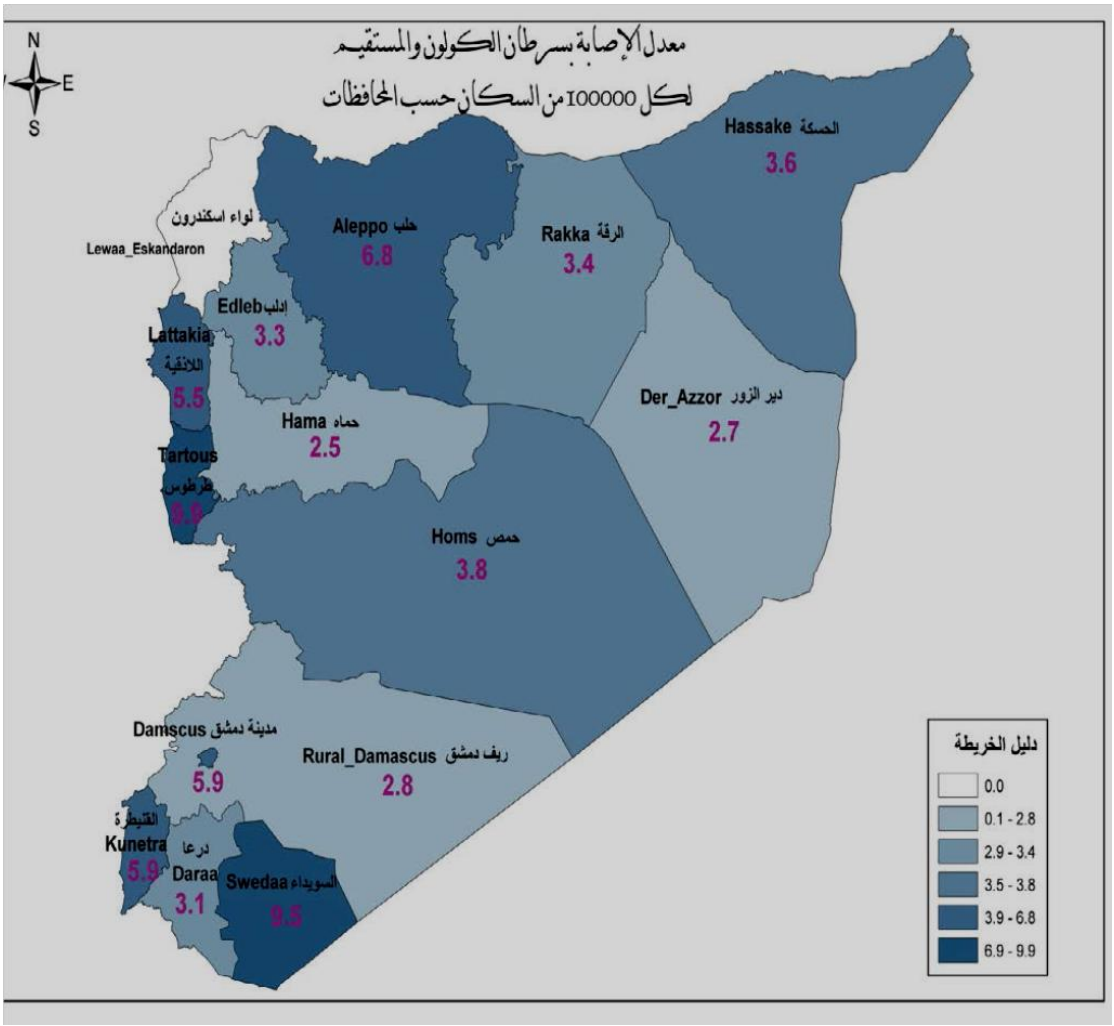
العوامل البيئية ونمط الحياة: استهلاك الكحول، والتدخين، والسمنة، والأنظمة الغذائية الغنية باللحوم الحمراء المعالجة، ومقاومة الأنسولين، والتاريخ السابق للإشعاع، وتثبيط المناعة، جميعها تزيد من خطر الإصابة بهذا الورم [12]، انظر (الجدول2).

- **الجدول رقم (2)؛ العوامل البيئية المؤثرة في حدوث سرطان القولون**

العوامل المرتبطة بانخفاض الحدوث	العوامل المرتبطة بزيادة الحدوث
النظام الغذائي غني بالألياف الغذائية	النظام الغذائي عالي السعرات الحرارية
الفيتامينات المضادة للأكسدة	استهلاك كميات كبيرة من اللحوم الحمراء
الفواكه والخضروات الطازجة	اللحوم الحمراء المطهية بشكل مفرط؟
مضادات الالتهاب غير الستيرويدية	استهلاك الدهون المشبعة بكميات عالية
القهوة	الإفراط في تناول الكحول
الكالسيوم بكميات مرتفعة	التدخين
المغنيسيوم بكميات مرتفعة	نمط الحياة الخامل وقلة النشاط البدني
البيسفوسفونات	السمنة
–	داء السكري

المصدر: DeVita et al., *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 2023

معدل الاصابة بسرطان القولون و المستقيم في كافة المحافظات السورية



الشكل(3)

تشخيص سرطان القولون و المستقيم

تشمل الأعراض المرتبطة بـ سرطان القولون والمستقيم ما يلي:

- النزيف من الجهاز الهضمي السفلي
- تغير في عادات الأمعاء
- ألم بطني

- فقدان الوزن
- تغير الشهية
- الضعف العام

ويُعد ظهور أعراض انسدادية مؤشراً خطيراً يستدعي الانتباه. ومع ذلك، فإن باقي الأعراض لا ترتبط بالضرورة بمرحلة المرض ولا تدل بالضرورة على تشخيص محدد [13].

قد يكشف الفحص السريري عن :

- كتلة مجسوسة في البطن.
- دم أحمر فاتح في المستقيم (عادة في حالات سرطان القولون الأيسر أو سرطان المستقيم) .
- براز أسود لزج (عادة في سرطان القولون الأيمن).
- نزيف بدرجات أقل يظهر عند فحص البراز المخفي بالدم.

قد توجد أيضاً علامات تضخم الغدد اللمفاوية، تضخم الكبد، اليرقان، أو علامات رئوية في حالة انتشار المرض إلى أعضاء أخرى.

غالبًا ما يحدث انسداد القولون الناتج عن السرطان في القولون السيني أو الأيسر، ما يؤدي إلى انتفاخ البطن الإمساك، بينما يكون سرطان القولون الأيمن أكثر تدرجاً وخفاءً في البداية [13]..

تشمل مضاعفات سرطان القولون والمستقيم، النزيف الحاد من الجهاز الهضمي، الانسداد الحاد، الانثقاب المعوي، الانتشار السرطاني (النقائل) مع اضطراب وظائف الأعضاء البعيدة.

قد تعكس الفحوصات المخبرية حالات مثل:

- فقر الدم الناتج عن نقص الحديد.
- اختلال اضطرابات الشوارد.
- وظائف الكبد.

قد يكون مستضد الجنين السرطاني (CEA) مرتفعًا، ويكون أكثر فائدة لمتابعة المرض بعد الجراحة إذا انخفض إلى المستوى الطبيعي نتيجة الاستئصال[14]. .

يشمل **تقييم المريض:**

- التاريخ المرضي الكامل والتاريخ العائلي.
- الفحص السريري.
- الفحوصات المخبرية.
- تنظير القولون.
- التصوير المقطعي المحوسب لكامل الجسم.
- في حالات سرطان المستقيم، تُستخدم تقنيات تصوير إضافية مثل التصوير بالرنين المغناطيسي أو الموجات فوق الصوتية بالمنظار لتقييم الورم الأساسي قبل العلاج [15,16] .
- مع تقدّم التقنيات البيولوجية الجزيئية، تم تطوير أدوات اختبارات البراز والدم للكشف عن التغيرات الجينية. يمكن الآن استخراج الحمض النووي أو البروتين من البراز وتحليل الطفرات الجينية [17,18]. وتشمل الدراسات واسعة النطاق أحد الاختبارات المؤتمتة المتعددة الأهداف في البراز، والذي أظهر دقة 90% ، وحساسية 98% للكشف عن سرطان القولون والمستقيم، بالإضافة إلى حساسية 83%للكشف عن السلائل الغدية المتقدمة عالية الدرجة. أحد المسارات الواعدة في التشخيص باستخدام البراز هو قدرة الاختبارات على تصنيف المرضى إلى مجموعات عالية، متوسطة، أو منخفضة الخطورة للإصابة بسرطان القولون والمستقيم، مما قد يؤثر على اختيار طريقة الفحص وتكراره[19].

الفحص المبكر لسرطان القولون و المستقيم

يُثار جدل واسع حول أفضل الطرق للفحص المبكر لسرطان القولون والمستقيم، في ضوء ذلك، يُعد تنظير القولون البصري حاليًا الطريقة الأكثر فعالية عند النظر في جميع هذه العوامل مجتمعة.

يُعرف المريض منخفض المخاطر بأنه رجل أو امرأة فوق سن 45 عاماً دون تاريخ شخصي أو عائلي للسلائل الغدية أو سرطان القولون والمستقيم، ودون وجود نزيف معوي خفي أو حاد [20].

تنظير القولون البصري يوفر إمكانية المشاهدة المباشرة للقولون والأمعاء، وإزالة السلائل أثناء الفحص، وأخذ خزعات للفحص النسيجي، مع مراعاة قيود الحجم والموقع التشريحي. ومع ذلك، يتطلب هذا الإجراء تحضيراً مسبقاً ويتميز بطبيعته الغازية، مع احتمال حدوث مضاعفات مثل الانثقاب المعوي، وإن كان احتمال حدوثه أقل من 1%.

يعد الفحص الشرجي الإصبعي جزءاً أساسياً من الفحص السريري العام، إذ يمكن من خلاله تحسس الكتل في منطقة الشرج والمستقيم. يتيح تنظير السيني المرن رؤية المستقيم والقولون السيني والقولون النازل حتى الانثناء الطحالي، لكنه لا يُعتبر إجراء فحص وحيداً بل يجب دمجه مع حقنة الباريوم .تتيح حقنة الباريوم رؤية كامل القولون، ويتطلب التطبيق خبرة لضمان تصوير المستقيم بشكل صحيح [20]. .

تشهد التقنيات غير الغازية الحديثة، مثل التصوير المقطعي المحوسب للقولون (CT Colonography) والتصوير بالرنين المغناطيسي للقولون، اهتماماً متزايداً في الدراسات السريرية،

يوجد بديل آخر عن تنظير القولون البصري، وربما أكثر قبولاً للمرضى من التصوير المقطعي للقولون، هو كبسولة القولون الجيل الثاني (Pill–Cam Colon 2)، والتي أظهرت حساسية تقارب 90% للكشف عن الآفات المهمة. ورغم ضرورة التحضير المعوي، فإن هذه التقنية لا تتطلب إدخال أنبوب، أو نفخ القولون، أو تخدير، مع معدلات مضاعفات منخفضة جداً.[21].

فيما يلي توصيات فحص سرطان القولون والمستقيم للأشخاص منخفضي وعاليي المخاطر وفقاً للجنة استشاريّة الجهاز الهضم[20,22] :

- **الأشخاص منخفضو المخاطر (خيارات مختلفة للفحص)**

١. **اختبار الدم الخفي في البراز (FOBT- Fecal Occult Blood Test)**

يُجرى الفحص سنوياً باستخدام اختبار قائم على الغواياك guaiac-based test، أو اختبار مناعي دون قيود غذائية.

٢. **تنظير السيني المرن:**

يُجرى كل 5 سنوات.

٣. **دمج FOBT مع تنظير السيني المرن:**

يُجرى اختبار FOBT سنوياً مع تنظير السيني كل 5 سنوات .عند إجراء كلا الاختبارين، يجب أداء FOBTأولاً.

٤. **تنظير القولون الكامل** (Colonoscopy) :

يُجرى كلّ 10 سنوات.

٥. **حقنة الباريوم مزدوجة التباين:(DCBE)**

يُقدّم كلّ 5 سنوات.

- **الأشخاص عاليو المخاطر لسرطان القولون والمستقيم**

التاريخ العائلي لسرطان القولون أو السلائل:

يُنصح الأشخاص الذين لديهم أحد الأقارب من الدرجة الأولى (الأب، الأم، الأخ، الأخت، أو الابن/البنت) مصاب بسرطان القولون أو سلائل غدية قبل سن 60 عاماً، أو الذين لديهم اثنان من الأقارب من الدرجة

١. الأولى مصابان بسرطان القولون في أي عمر بإجراء تنظير القولون بدءاً من سن 40 عاماً أو قبل 10 سنوات من عمر أول تشخيص في العائلة، أيهما يأتي أولاً، ويُكرر كل 5سنوات.

٢. **داء السلائل العائلي:(FAP)**

يبدأ تنظير السيني المرن بين سن 10 و12 عاماً.ويجب إجراء الفحوصات الجينية، والفحص العلوي بالمنظار الجانبي كل 1 إلى 3 سنوات.

٣. **سرطان القولون والمستقيم غير متعدد السلائل العائلي / HNPCC (متلازمة Lynch)**: يجب إجراء تنظير القولون كل 1 إلى 2 سنة بدءاً من سن 25–20 عاماً أو قبل 10 سنوات من عمر أول حالة في العائلة، أيهما يأتي أولاً. يجب أخذ الاعتبار لإجراء الفحوصات الجينية، وكذلك فحص الرحم والمبيض باستخدام التنظير الرحمي والموجات فوق الصوتية عبر المهبل، وتختلف وتيرة هذا الفحص بين المراكز.

٤. **التاريخ الشخصي للسلائل الغدية:**

- إذا كان هناك سليلة واحدة أو أكثر كبيرة أو سرطانية أو غير مرتفعة أو كان تنظير القولون غير مكتمل، يجب متابعة التنظير في فترة قصيرة.
- إذا كان هناك ثلاث سلائل أو أكثر، يتم المتابعة خلال 3 سنوات.
- إذا كانت هناك سليلة واحدة أو اثنتان أقل من 1 سم، يتم المتابعة خلال 5 سنوات أو أكثر.

٥. **التاريخ الشخصي لسرطان القولون والمستقيم:**

- إذا كان تنظير القولون غير مكتمل عند التشخيص بسبب انسداد، يجب تكرار التنظير بعد 6 أشهر من الاستئصال الجراحي.
- إذا كان تنظير القولون مكتملاً عند التشخيص، يُكرر بعد 3 سنوات، وإذا كانت النتيجة طبيعية، يُكرر كل 5 سنوات.

٦. **أمراض الأمعاء الالتهابية (التهاب القولون التقرحي، التهاب القولون الكرون):**

يوصى بـ تنظير القولون الدوري للمتابعة.

تحديد مرحلة سرطان القولون

يعتمد تحديد مرحلة سرطان القولون على نظام TNM. وتعكس فئات TNM نتائج البقاء على قيد الحياة المتشابهة جداً لكل من سرطان المستقيم وسرطان القولون؛ لذلك يشترك هذان المرضان نفس نظام التصنيف [23].

في الطبعة الثامنة من دليل تصنيف (AJCC - American Joint Committee on Cancer) ، تشمل فئات T ما يلي:

T1 تشمل الطبقة تحت المخاطية (Submucosa)

T2تخترق الطبقة تحت المخاطية إلى الطبقة العضلية (Muscularis Propria)

T3تخترق العضلة الحقيقية بالكامل

T4aتخترق مباشرة سطح الصفاق الحشوي، الأورام T4b تغزو مباشرة أو تلتصق بأعضاء مجاورة.

في حين يشمل تصنيف العقد اللمفاوية الفئات التالية :

عقدة لمفاوية إيجابية واحدة،

N1b (2–3)عقد لمفاوية إيجابية،

N2a (4–6) عقد إيجابية،

N2bسبع عقد أو أكثر إيجابية.

بالإضافة إلى ذلك، تم تصنيف ترسبات الأورام (Tumor deposits) في الطبقة تحت الصفاق، أو المساريقا، أو الأنسجة المحيطة بالقولون أو المستقيم غير المبطن بالصفاق بدون انتشار إلى العقد اللمفاوية الناحية N1c .

يتم تصنيف المرض النقيلي

كـ **M1a** إذا كانت النقائل محدودة في موقع واحد أو عضو صلب واحد (بما في ذلك العقد اللمفاوية خارج منطقة تصريف الورم الأولية).

ويستخدم **M1b** للنقائل في عدة مواقع بعيدة أو أعضاء صلبة متعددة، باستثناء سرطان الصفاق (peritoneal carcinomatosis).كما أَدرَجت الطبعة الثامنة من دليل AJCC لتصنيف السرطان فئة M1c لسرطان الصفاق مع أو بدون نقائل إلى الأعضاء الحشوية

يُلاحظ أن المرضى المصابين بنقائل صفاقية لديهم فترة خالية من التقدم المرضي (PFS–progression free survival) والبقاء الكلي (OS–overall survival) أقصر مقارنة بالمرضى دون إصابة بالصفاق

تدبير و علاج سرطان القولون و المستقيم

بالنسبة لسرطان القولون

الاستئصال الجراحي هو العلاج القياسي لسرطان القولون القابل للاستئصال. يعتمد نوع الاستئصال ومدى إزالة العقد اللمفاوية والتقنيات المحددة على موقع الورم ومرحلته. يتم اللجوء إلى العلاج الكيميائي المساعد في بعض حالات سرطان القولون المتقدمة. يُعالج المرضى المصابون بالسرطان النقيلية باستخدام العلاج الجهازي. نادراً ما يُستخدم العلاج الشعاعي في سرطان القولون. في بعض الحالات، قد تُستخدم الإجراءات الجراحية كعلاج تليطيفي للمرضى الذين يعانون من سرطان القولون المتقدم

فيما يخص سرطان المستقيم

يعتمد علاج سرطان المستقيم على العلاج المساعد الذي يعبر عن استخدام العلاج الكيماوي او الشعاعي قبل الجراحة يخضع تحديد الوقت الامثل لاستخدام العلاج المساعد قبل الجراحة في سرطان المستقيم لعدة معايير اهمها الرنين المغناطيسي الذي يعد العامل الاكثر تاثيرا في اختيار العلاج و الذي يتضمن تحديد مجالات عديدة منها (مرحلة الورم/العقد اللمفاوية/انتشار الورم/غزو الاوعية الدموية)

التدبير الجراحي:

بالنسبة لسرطان القولون القابل للاستئصال وغير المنتشر(Nonmetastatic) ، تُعد عملية استئصال القولون مع إزالة العقد اللمفاوية الناحية ككتلة واحدة (En Bloc) هي الإجراء الجراحي المفضّل [25,26]. يجب أن يستند مدى استئصال القولون إلى موقع الورم، بحيث يشمل الجزء من الأمعاء وقوس الشريان الذي يحتوي على العقد اللمفاوية الناحية. كما يجب أخذ عينات أو إزالة العقد المشتبه بها خارج مجال الاستئصال، مثل العقد القمية عند منشأ الوعاء المغذي للورم، إن أمكن. يعتبر الاستئصال كاملاً إذا أُزيلت كل الأنسجة المستهدفة، وأي عقد إيجابية متروكة تشير إلى استئصال غير مكتمل(R2) [27].

يُعَدُّ الاستئصال القولوني عبر التنظير خياراً مطروحاً في التدبير الجراحي لسرطان القولون [28,29]. وفي تجربة أوروبية صغيرة عشوائية (برشلونة)، بدا أن الاستئصال عبر المنظار يرتبط ببعض الفوائد الطفيفة من حيث البقاء على قيد الحياة، بالإضافة إلى تعافٍ أسرع بشكل ملحوظ، وإقامة أقصر في المستشفى [30]. وفي الآونة الأخيرة، أظهرت تجربة مشابهة ولكن أكبر حجمًا (COLOR) شملت 1248 مريضًا بسرطان القولون جرى توزيعهم عشوائياً للخضوع لجراحة علاجية إمّا بالطريقة المفتوحة التقليدية أو بالاستئصال القولوني بمساعدة المنظار، وجود فرق مطلق غير دال إحصائياً بنسبة 2% في البقيا الخالية من المرض (DFS– Disease Free Survival)لمدة ثلاث سنوات، لصالح الاستئصال القولوني المفتوح [31].

توصى اللجنة الوطنية NCCN بأن يُجرى الاستئصال القولوني بالتنظير فقط على يد جرّاحين متمرّسين في هذه التقنيات[8]. وبوجه عام، لا يُنصح بالاستخدام الروتيني للاستئصال القولوني بالمنظار في حالة الأورام التي تُسبب انسداداً حاداً أو انثقاباً، أو الأورام التي تُظهر غزواً موضعياً واضحاً للبنى المحيطة أي T4. كما لا ينبغي إجراء هذا النوع من الاستئصال للمرضى ذوي الخطورة العالية لتكوّن التصاقات بطنية ، وفي حال تم اكتشاف مثل هذه الالتصاقات أثناء الاستكشاف الجراحي، يجب تحويل الإجراء إلى جراحة مفتوحة [32,33].

العلاج المساعد Adjuvant لسرطان القولون و المستقيم القابل للاستئصال:

تعتمد خيارات العلاج الكيميائي المساعد على مرحلة المرض:

- المرضى بـ المرحلة I ، والمرضى بـ المرحلة II مع عدم استقرار الساتل المجهري بنسبة عالية (MSI-H)لا يحتاجون إلى أي علاج مساعد.
- المرضى المصابون بـ المرحلة II منخفضة الخطورة الذين لديهم استقرار الساتل المجهري (MSS/pMMR)يمكن متابعتهم دون علاج مساعد أو النظر في استخدام كابيسيتابين (Capecitabine) أو

(5-FU/LV – 5-fluorouracil / Leucovorin) بناءً على نتائج تجربة (MOSAIC) ، وبالنظر إلى المضاعفات طويلة الأمد المحتملة للعلاج الكيميائي القائم على أوكساليبلاتين(Oxaliplatin) ، لا يعتبر نظام FOLFOX الوريدي(LV,Oxaliplatin، 5-FU) خيارًا مناسبًا للعلاج المساعد للمرضى في المرحلة II دون عوامل خطورة عالية [34,35]

- المرضى المصابون بـ المرحلة II MSS/pMMR والذين لديهم خطر مرتفع للنكس الجهازي، ويُعرفون بأن لديهم عوامل سوء إنذار، بما في ذلك: أورام T4 المرحلة(IIB/IIC) ، النسيج غير المتمايز أو منخفض التمايز، غزو وعائي أو عصبي، بذور ورمية(tumor budding) ، انسداد الأمعاء، آفات مصحوبة بانثقاب موضعي أو هوامش قريبة/غير محددة/إيجابية، أو عقد لمفاوية غير مأخوذة بشكل كافٍ (أقل من 12عقدة) [36] ، يمكن النظر في علاج مساعد لمدة 6 أشهر باستخدام 5-FU/LV، Capecitabine ، أوFOLFOX ، أو 3 أشهر من العلاج الكيميائي المساعد باستخدام CAPEOX (Capecitabine and Oxaliplatin) ، وتُعد المتابعة دون علاج مساعد خياراً أيضاً في هذه الفئة من المرضى[36]
- بالنسبة للمرضى المصابين بـ المرحلة III منخفضة الخطورة (T1-3, N1)، فإن خيارات العلاج الكيميائي المساعد المفضلة هي 3 أشهر من CAPEOX [38,39]، أو 3 إلى 6 أشهر من [40]

FOLFOX. تشمل خيارات العلاج الأخرى 6 أشهر من (Capecitabine) [41] أو 5-FU/LV للمرضى الذين يُعتقد أن العلاج بالأوكساليبلاتين غير مناسب لهم [42].

- أما بالنسبة للمرضى المصابين بـ المرحلة III عالية الخطورة (T4, N1-2 أو AnyT, N2)، فإن خيارات العلاج الكيميائي المساعد المفضلة هي 6 أشهر من FOLFOX [34] أو 3 إلى 6 أشهر من CAPEOX[89]. وتشمل خيارات العلاج الأخرى 6 أشهر من Capecitabine [41] أو 5-FU/LV للمرضى الذين يُعتقد أن العلاج بـ Oxaliplatin غير مناسب لهم[42] .

حديثاً أضيف العلاج المناعي إلى العلاج الكيمائي المساعد في مؤتمر ASCO 2025 ، حيث أظهرت دراسة ATOMIC أن دواء أتيزوليزوماب (Atezolizumab) مع العلاج الكيميائي المساعد (mFOLFOX) يحسن بشكل ملحوظ البقاء على قيد الحياة دون انتكاس المرض لدى مرضى سرطان القولون من المرحلة الثالثة (Stage III) ولديهم السواتل المجهرية غير المستقرة (dMMR)، حيث يقلل من خطر الانتكاس بنسبة 50%.ويرسي هذا المزيج معياراً جديداً للرعاية لهذه الفئة من المرضى، إذ يُظهر فائدة كبيرة في الحالات التي يكون فيها العلاج الكيميائي وحده أقل فعالية، على الرغم من أنه يُسبب آثاراً جانبية يمكن السيطرة عليها [43].

تدبير سرطان القولون و المستقيم النقيلي:

يُصاب ما يُقارب 50% إلى 60% من المرضى المشخّصين بسرطان القولون والمستقيم (CRC) بنقائل مرتبطة بالمرض، حيث إن 80% إلى 90% من هؤلاء المرضى لديهم نقائل كبدية غير قابلة للاستئصال[44]. غالباً ما يتطور المرض النقيلي بشكل متأخر (Metachronous) بعد معالجة سرطان القولون والمستقيم الموضعي، ويُعد الكبد الموقع الأكثر شيوعاً للإصابة [45]. ومع ذلك، فإن 20% إلى 34% من مرضى سرطان القولون والمستقيم يُشخّصون بوجود نقائل كبدية متزامنة (Synchronous) عند التشخيص الأولي [46] تشير بعض الأدلة إلى أن النقائل الكبدية المتزامنة تكون مرتبطة بمرض أكثر انتشاراً وبإنذار أسوأ مقارنةً بالنقائل الكبدية التي تتطور بشكل متأخر. في دراسة استعادية شملت 155مريضاً خضعوا لاستئصال كبدي بسبب نقائل كبدية ناجمة عن سرطان القولون والمستقيم، وُجد أن المرضى ذوي النقائل الكبدية المتزامنة لديهم مواقع إصابة كبدية أكثر (P = .008)ونقائل ثنائية الفصوص بنسبة أعلى (P = .016) مقارنةً بالمرضى الذين تم تشخيص نقائلهم الكبدية بشكل متأخر(Metachronous) [47].

أظهرت الدراسات على مرضى مختارين خضعوا لجراحة استئصال النقائل الكبدية الناتجة عن سرطان القولون والمستقيم أن الشفاء ممكن في هذه الفئة[47].

تشير التقارير إلى أن معدل البقاء خالياً من المرض لمدة 5 سنوات (DFS) يبلغ حوالي 20% لدى المرضى الذين خضعوا لاستئصال النقائل الكبدية [48,49] ، وأظهرت إحدى التحليلات التلوية أن معدل البقاء على قيد الحياة لخمس سنوات (OS) الوسطي هو 38%، علاوة على ذلك، أظهرت التحليلات الاستعادية والتحليلات التلوية أن المرضى الذين لديهم نقائل كبدية منفردة قد يصل معدل بقائهم لخمس سنوات بعد الاستئصال إلى 71% [40,411].

بالتالي، فإن القرارات المتعلقة بمدى ملاءمة المريض للجراحة، أو إمكانية ملاءمته لاحقاً، واختيار الحالات المرشحة لجراحة النقائل القولونية المستقيمية تُعد محطات حرجة في تدبير المرض النقائلي الكبد [42].

النقائل القولونية المستقيمية قد تحدث أحياناً في الرئة [33].

معظم التوصيات العلاجية المطروحة لتدبير النقائل الكبدية القولونية المستقيمية تنطبق أيضاً على تدبير النقائل الرئوية [34,35].

في سلسلة شملت 378 مريضاً، وُجد أن استئصال النقائل الرئوية نتج عنه معدل بقاء خالٍ من النكس لمدة ثلاث سنوات (RFS–**Recurrence–Free Survival**) بلغ 28% ومعدل بقاء إجمالي (OS) لمدة 3 سنوات بلغ 78% [36].

تم إجراء استئصال مشترك للنقائل الكبدية والرئوية القابلة للاستئصال في حالات منتقاة بعناية فائقة، وأظهر تحليل لمرضى خضعوا لاستئصال كبدي تبعه استئصال رئوي لاحق نتائج إيجابية [37] .

أما الأدلة الداعمة لاستئصال النقائل خارج الكبد لدى مرضى سرطان القولون والمستقيم النقيلي فما تزال محدودة. المرضى الذين لديهم ورم أولي في القولون قابل للاستئصال مع نقائل متزامنة قابلة للاستئصال يمكن معالجتهم إما بجراحة على مراحل أو بجراحة متزامنة، أما المرضى الذين يُظهرون نقائل غير قابلة للاستئصال مع وجود الورم الأولي من دون انسداد حاد، فإن الاستئصال التلطيفي للورم الأولي نادراً ما يكون مبرراً، ويُعتبر العلاج الجهازي (Systemic Therapy) الخيار المبدئي المفضل [38] .

العلاج الجهازي للمرض المتقدم أو النقيلي:

العلاج الحالي لسرطان القولون والمستقيم النقيلي المنتشر يشمل عدداً من الأدوية الفعّالة، سواءً كمركّبات مشتركة أو كعوامل منفردة. ويعتمد اختيار العلاج على أهداف العلاج، ونوع وتوقيت العلاجات السابقة، وملف الطفرات للورم، واختلاف أنماط السمية المرتبطة بكلّ دواء[3].

المبادئ التي يجب أخذها بعين الاعتبار عند بدء العلاج تشمل:

١. وضع استراتيجيات مُسبقة التحديد لتغيير العلاج في حال استجابة الورم أو ثبات المرض أو تقدّمه.

٢. وضع خطط لتعديل العلاج عند حدوث سمية دوائية معينة.

فعلى سبيل المثال: القرارات المتعلقة بالخيار العلاجي بعد أول تقدّم للمرض يجب أن تستند جزئياً إلى العلاجات السابقة التي تلقاها المريض، وذلك لضمان تعريضه لمجموعة من العوامل السامة للخلايا.

فيما يلي الخطوط العلاجية حسب ما جاءت في المرشدات الوطنية NCCN، الخط الأول انظر (الجدول.4)

الجدول رقم(4) ؛ الخط الأول في علاج سرطان القولون النقيلي

Intensive Therapy Recommended العلاج المكثف يُوصى استخدامه	Intensive Therapy NOT Recommended العلاج المكثف لا يُوصى باستخدامه
• FOLFOX ± Bevacizumab	• 5-FU ± Leucovorin ± Bevacizumab
• CAPEOX ± Bevacizumab	• Capecitabine ± Bevacizumab
• FOLFIRI ± Bevacizumab	• KRAS/NRAS/BRAF WT والأورام الجانبية اليسرى فقط (Cetuximab أو: Panitumumab)
• FOLFIRINOX ± Bevacizumab	• HER2-mplified و RAS و BRAF WT : [Pertuzumab + Trastuzumab أو Lapatinib أو Tucatinib]
• KRAS/NRAS/BRAF WT والأورام الجانبية اليسرى فقط : (Cetuximab + FOLFOXe أو Panitumumab) (Cetuximab + CAPEOX أو Panitumumab) (Cetuximab + FOLFIRI أو Panitumumab)	• إذا تَقدّم المرض وتحسنت الحالة الوظيفية – :انظر في العلاج الأولي من العمود الأول
• BRAF V600E mutation positive : – Encorafenib + (Cetuximab أو Panitumumab) + FOLFOX	• إذا تَقدّم المرض ولم تتحسن الحالة الوظيفية –عناية تلطيفية

المصدر: NCCN Colorectal cancer Guidelines V.4.2025

بحال حدث تقدم للمرض نتنقل للخط الثاني والخطوط الأخرى في علاج سرطان القولون النقيلي [3] :

هناك عدة حالات:

الحالة الأولى: بحال المعالجة سابقاً ب Oxaliplatin دون استخدام Irinotecan:

- FOLFIRI or Irinotecan
- FOLFIRI + (Bevacizumab [preferred] or Ziv-aflibercept or Ramucirumab)
- Irinotecan + (Bevacizumabp [preferred] or Ziv-aflibercept or Ramucirumab)
    - If *KRAS/NRAS/BRAF* WTi:
- FOLFIRI + (Cetuximab or Panitumumab)
- (Cetuximab or Panitumumab) ± Irinotecan

الحالة الثانية: معالجة سابقة ب Irinotecan دون استخدام Oxaliplatin:

- FOLFOX or CAPEOX
- FOLFOX + Bevacizumab
- CAPEOX + Bevacizumab
    - If *KRAS/NRAS/BRAF* WT:
- FOLFOX + (Cetuximab or Panitumumab)
- CAPEOX + (Cetuximab or Panitumumab)
- (Cetuximab or Panitumumab) ± Irinotecan

الحالة الثالثة: معالجة سابقة بOxaliplatin و Irinotecan:

- If *KRAS/NRAS/BRAF* WT:

  (Cetuximab or Panitumumab) ± Irinotecan
- Fruquintinib
- Regorafenib
- Trifluridine + Tipiracil ± Bevacizumab

الحالة الرابعة: لا يوجد أي معالجة دوائية سابقة:

- FOLFOX or CAPEOX
- (FOLFOX or CAPEOX) + Bevacizumab
- FOLFIRI or Irinotecanf
- (FOLFIRI or Irinotecan) + (Bevacizumab[preferred] or Ziv-aflibercept or Ramucirumab)
- Irinotecan + Oxaliplatin ± Bevacizumab
- FOLFIRINOX ± Bevacizumab

- If *KRAS/NRAS/BRAF* WT:

- FOLFIRI + (Cetuximab or Panitumumab)
- (Cetuximab or Panitumumab) ± Irinotecan

8المؤشرات الحيوية للعلاج الجهازِي:

مع تزايد أهمية العلاج الموّجه في علاج سرطان القولون والمستقيم المتقدّم أو النقيلي، قامت لجنة NCCNبتوسيع توصياتها بشأن فحوصات المؤشرات الحيوية. حالياً، يُوصى بتحديد حالة الجينات الورمية في KRASو NRAS وBRAF، بالإضافة إلى تضاعف HER2 وحالة عدم الاستقرار الساتل المجهري (MSI) وبروتينات إصلاح الحمض النووي (MMR) (إذا لم تُجرَ مسبقاً) للمرضى المصابين بـ mCRC.

فيما يلي العلاجات الهدفية الموصى بها كخط ثاني وأكثر في علاج سرطان القولون النقيلي:

- BRAF V600E mutation positive:
    - Encorafenib + (Cetuximab or Panitumumab)
    - (Encorafenib + [Cetuximab or Panitumumab] + FOLFOX)
- KRAS G12C mutation positivef

  (Sotorasib or Adagrasib) + (Cetuximab or Panitumumab)

الجزء الثاني: الدراسة العملية

الفصل الأول: المواد والطرائق

أولاً: تصميم الدراسة

تُعدّ هذه الدراسة دراسةً رصدية وصفية بأثرٍ رجعي (Retrospective Observational Study)، أُجريت على مرضى سرطان القولون والمستقيم (CRC –Cancer Colorectal) الذين شُخِّصوا وعولجوا في مشفى البيروني الجامعي في مدينة دمشق، وهو أحد أكبر المراكز الاستشفائية المرجعية الوطنية في سوريا، الذي يستقبل مرضى من جميع المحافظات السورية الأربع عشرة.

ثانياً: مجتمع الدراسة والمعايير

معايير الإدراج:

• جميع البالغين (≤١٨ عاماً) المُشخَّصين نسيجياً بسرطان القولون أو المستقيم الغدي (Adenocarcinoma).

• المرضى الذين خضعوا للتقييم السريري و/أو بدأوا العلاج خلال الفترة الممتدة من يناير ٢٠٢٤ حتى أغسطس ٢٠٢٤.

• توافر ملف سريري يحتوي على الحد الأدنى من البيانات الضرورية لاستكمال التحليل.

معايير الإقصاء:

• الأورام القولونية النادرة من غير النمط الغدي (الأورام العصبية الصماء، السرطانة الحرشفية، اللمفوما...).

• الملفات السريرية الناقصة بشكل جوهري والتي تحول دون التصنيف الصحيح.

ثالثاً: جمع البيانات

استُخدم نموذج بيانات موحَّد يتضمن ٨٢ متغيراً موزَّعاً على سبعة محاور رئيسية:

١. المتغيرات الديموغرافية: العمر، الجنس، مكان السكن، الحالة الاجتماعية، المهنة.

٢. المتغيرات السريرية: الشكوى الرئيسية، السوابق المرضية والجراحية والدوائية، التاريخ العائلي، التدخين.

٣. خصائص الورم: الموقع التشريحي، النمط النسيجي، الدرجة (Grade)، الغزو اللمفاوي.

٤. التصنيف المرحلي: وفق نظام TNM (الإصدار الثامن) — T وN وM والمرحلة الإجمالية.

٥. المتغيرات الجزيئية: حالة NRAS/KRAS وBRAF وMMR/MSI.

٦. الواسمات الحيوية: مستوى CEA وCA٩-١٩.

٧. بيانات العلاج والمتابعة: الإجراء الجراحي، العلاج الكيميائي (المساعد وقبل الجراحة والخطوط العلاجية)، العلاج الهدفي، نتائج المتابعة.

رابعاً: التحليل الإحصائي

أُجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج Python (مكتبات pandas وSciPy). تضمّن التحليل:

• الإحصاء الوصفي: الأعداد والنسب المئوية للمتغيرات الفئوية، والمتوسط ± الانحراف المعياري أو الوسيط مع الربيعيات بين ربعين للمتغيرات المستمرة.

• اختبار مربع كاي (Chi–square test) لدراسة العلاقات بين المتغيرات الفئوية.

• اختبار فيشر الدقيق (Fisher exact test) عند تكرار الخلايا المتوقعة أقل من ٥.

• اختبار كروسكال–واليس (Wallis–Kruskal) لمقارنة متغيرات مستمرة بين ثلاث مجموعات فأكثر.

• اختبار مان–ويتني U(Whitney U–Mann) لمقارنة مجموعتين.

• معامل ارتباط سبيرمان (Spearman) لدراسة العلاقات بين المتغيرات الرتبية.

• حد الدلالة الإحصائية المعتمد: p< ٠,٠٥.

الفصل الثاني: النتائج الإحصائية

المبحث الأول: الخصائص الديموغرافية والسريرية

١. توزيع المرضى حسب العمر

بلغ إجمالي المرضى المشمولين في الدراسة ٢٩٤ مريضاً. كان متوسط العمر ٥٧٫٢ ± ١٣٫١ سنة، بوسيط ٥٨٫٠ سنة، ومدى يتراوح بين ١٩ و٩٠ سنة. يوضح الجدول (5) توزيع المرضى حسب الفئات العمرية، حيث تصدّرت الفئة ٦٠–٦٩ سنة المرتبة الأولى (٢٨٫٩%)، تليها الفئة ٥٠–٥٩ سنة (٢٨٫٦%)، في حين شكّل المرضى دون سن ٤٠ سنة ١١٫٨% من العينة — مما يُشير إلى مكوّن شبابي ملحوظ.

جدول (5): توزيع المرضى حسب الفئات العمرية (n=٢٧٣)

الفئة العمرية	العدد	النسبة %	ملاحظات
أقل من ٢٠ سنة	٢	٠٫٧	نادر جداً
٢٠ – ٢٩ سنة	٥	١٫٨	
٣٠ – ٣٩ سنة	٢٦	٩٫٥	بداية التصاعد
٤٠ – ٤٩ سنة	٤٤	١٦٫١	
٥٠ – ٥٩ سنة	٧٨	٢٨٫٦	ذروة الإصابة الأولى
٦٠ – ٦٩ سنة	٧٩	٢٨٫٩	الأعلى تمثيلاً
٧٠ – ٧٩ سنة	٣٦	١٣٫٢	
٨٠ سنة فأكثر	٣	١٫١	
الإجمالي	**٢٧٣**	**١٠٠**	**متوسط: ٥٧٫٢±١٣٫١**

المرضى الذين لم تُسجَّل أعمارهم: ٢١ مريضاً.

٢. توزيع المرضى حسب الجنس

بلغ عدد الذكور ١٦٧ مريضاً (٥٧,٢%) مقابل ١٢٥ مريضة (٤٢,٨%)، بنسبة ذكور إلى إناث تساوي ١,٣٤:١، مما يُشير إلى غلبة طفيفة لإصابة الذكور.

٣. التوزيع الجغرافي

استقطبت الدراسة مرضى من كافة المحافظات السورية، مما يُثبت الطابع الوطني المرجعي لمشفى البيروني. تصدّرت محافظة حمص القائمة بـ ٣٣ مريضاً (١١,٢%)، تلتها حماة بـ ٢٩ مريضاً (٩,٩%)، ثم دير الزور ١٦ (٥,٤%)، ودرعا ودمشق ١٥ لكلٍّ منهما (٥,١%). شملت العينة أيضاً مرضى من الحسكة (١٣)، والسويداء وريف دمشق (١١ لكل منهما)، والرقة (٨)، وحلب (١٣).

٤. الحالة الاجتماعية

أفصح ٢٧٤ مريضاً (٩٣,٢%) عن حالة زوجية، في حين كان ١٧ مريضاً (٥,٨%) غير متزوجين.

٥. التدخين

سجّل ٩٠ مريضاً (٣٠,٦%) حالة تدخين إيجابية، مقابل ٢٠٤ مريضاً (٦٩,٤%) غير مدخنين.

المبحث الثاني: الخصائص السريرية

١. الشكوى الرئيسية عند التقديم

كان التغوّط الدموي (Rectal Bleeding) الشكوى الأبرز وتصدّرت القائمة بـ ٢٩ حالة (٩,٩%)، يليه الإمساك ١٣ حالة (٤,٤%)، ثم الألم البطني ١٠ حالات (٣,٤%)، والانسداد المعوي ٩ حالات (٣,١%). الجدير بالذكر أن غياب الشكوى أو عدم تسجيلها شاملاً نسبة كبيرة من الحالات، مما يعكس جزئياً التحدي في الوصول إلى الرعاية التشخيصية المبكرة.

٢. السوابق المرضية والعائلية

من بين المرضى الذين سُجّلت سوابقهم المرضية، كان الجمع بين السكري وارتفاع ضغط الدم (HTN+DMII) الأكثر شيوعاً (٦ حالات). بلغ عدد المرضى الذين أفادوا بتاريخ عائلي إيجابي لأورام خبيثة ٦ حالات (٢,٠%)، وتضمّنت: ورم دم وسرطان ثدي ولمفوما في الأخوات، وورم مثانة في الوالد، وورم معدة في الأخ، وسرطان كلية في الأب، وورم قولون في أخت.

المبحث الثالث: خصائص الورم

١. الموقع التشريحي للورم

يوضح الجدول (6) توزيع الورم حسب الموقع التشريحي. تصدّر المستقيم والمنطقة السينية–المستقيمية القائمة بـ ١١٥ حالة (٤٠,٥%)، مما يُعكس النمط الإقليمي المعروف بغلبة الأورام اليسارية. أما القولون الأيمن فجاء ثانياً بـ ٦٥ حالة (٢٢,٩%)، ثم القولون السيني ٤٨ (١٦,٩%)، والمعترض ٤٠ (١٤,١%).

جدول (6): توزيع الورم حسب الموقع التشريحي

الجانب	النسبة %	العدد	الموقع التشريحي
أيسر	٤٠,٥	١١٥	المستقيم / المنطقة السينية–المستقيمية
أيمن	٢٢,٩	٦٥	القولون الأيمن
أيسر	١٦,٩	٤٨	القولون السيني
أيمن/وسط	١٤,١	٤٠	القولون المعترض
أيسر	٣,٥	١٠	القولون الأيسر
—	٢,١	٦	مواقع أخرى
	٣٧,٠	**١٠٥**	**إجمالي الجانب الأيمن**
	٦٠,٩	**١٧٣**	**إجمالي الجانب الأيسر + المستقيم**

نسبة 1M في الجانب الأيمن: ٤٤,٨%؛ في الجانب الأيسر: ٣١,٨%.

٢. النمط النسيجي والدرجة الورمية

كانت جميع الأورام الواضحة النمط النسيجي من نوع السرطانة الغدية (Adenocarcinoma) – ١٠٠% من الحالات المصنّفة. أما الدرجة الورمية (Histological Grade) فوُزّعت كما يلي وفق الجدول (7):

جدول (7): توزيع المرضى حسب الدرجة النسيجية

الدرجة النسيجية	العدد	النسبة %
درجة ١ — جيد التمايز (Well Differentiated)	٣٨	١٣,٦
درجة ٢ — متوسط التمايز (Moderately Differentiated)	١٥٨	٥٦,٦
درجة ٣ — رديء التمايز (Poorly Differentiated)	٦٧	٢٤,٠
غير محدد	١٦	٥,٧
الإجمالي	**٢٧٩**	**١٠٠**

المبحث الرابع: التصنيف المرحلي وفق TNM

١. توزيع المرحلة الإجمالية

رصدت الدراسة نمطاً تشخيصياً متأخراً بشكل شديد الوضوح؛ إذ استأثرت المرحلة الرابعة بأعلى نسبة (٤٨,٧%)، تلتها المرحلتان الثانية والثالثة بنسب متقاربة، في حين ظلّت المرحلة الأولى نادرة بشكل لافت (٣,٠%) — وهو ما يعكس غياب برامج التحري المنظّمة. (الجدول 8)

جدول (8): توزيع المرضى حسب المرحلة الإجمالية

تفسير سريري	النسبة %	العدد	المرحلة
موضّع — قابل للشفاء	٣,٠	٧	المرحلة I
انتشار موضعي	٢٣,١	٥٤	المرحلة II
إصابة لمفاوية	٢٥,٢	٥٩	المرحلة III
نقائل بُعدية — تقدّم	٤٨,٧	١١٤	المرحلة IV
	١٠٠	٢٣٤	**الإجمالي**

٦٠ مريضاً بدون مرحلة موثّقة (مراحل غير محددة لم تُدرَج).

٢. التصنيف T (انتشار الورم الأوّلي)

سيطرت الفئة T٤ بنسبة ٥٢,٣% (١٤٩ حالة) مما يدل على الانتشار العميق وتجاوز جدار الأمعاء، يليها T٠ بنسبة ٢٦,٣% (٧٥ حالة) وهي حالات أُجري لها الاستئصال قبل تصنيف الورم. وجاءت T٣ بنسبة ٧,٠% (٢٠ حالة) ٠(جدول 9)

جدول (9): توزيع المرضى حسب تصنيف T

المعنى السريري	النسبة %	العدد	تصنيف T
استئصل قبل التصنيف	٢٦,٣	٧٥	٠T (ما بعد الاستئصال الجراحي)
	١,٨	٥	٢T (يخترق جدار العضلة)
	٧,٠	٢٠	٣T (يخترق النسيج الشحمي)
تقدّم موضعي	٥٢,٣	١٤٩	٤T (يخترق أعضاءً مجاورة)
	١٢,٣	٣٥	٥T (خاص بالمستقيم)

٣ . التصنيف N (الإصابة اللمفاوية)

كانت الإصابة اللمفاوية غائبة (٠N) في ٤٢,٩% من الحالات، في حين كانت موجودة بأشكالها المختلفة (١N–٣N) في ٥٧,١% من المرضى مما يُعكس الانتشار الإقليمي المبكر للورم. (جدول 10)

جدول (10): توزيع المرضى حسب تصنيف N

المعنى	النسبة %	العدد	تصنيف N
	٤٢,٩	١٢٣	٠N — لا إصابة لمفاوية
	٢٤,٠	٦٩	١N — ١–٣ عقد موجبة
	٢١,٦	٦٢	٢N — ٤+ عقد موجبة
	١١,٥	٣٣	٣N — إصابة واسعة
	٥٧,١	**١٦٤**	**إجمالي N+ (إصابة لمفاوية)**

٤. التصنيف M (النقائل البُعدية) ومواقعها

سُجّلت نقائل بُعدية (١M) لدى ١٠٩ مرضى (٣٨,٠%)، في حين كان ١٧٨ مريضاً (٦٢,٠%) بدون نقائل بُعدية. تصدّر الكبد قائمة مواقع الانتشار (٦٦,١% من حالات ١M = ٧٢ مريضاً)، تلته الرئتان، ثم الكبد مع الرئتين، والعظام، والصفاق، وغيرها كما يوضح الجدول (11).

جدول (11): توزيع مواقع النقائل البُعدية (ن=١٠٩ مريضاً بـ ١M)

موقع النقيلة	العدد	النسبة % من ١M
الكبد فقط	٧٢	٦٦,١
الرئة فقط	٨	٧,٣
الكبد + الرئة	٥	٤,٦
العظام	٤	٣,٧
الصفاق (البريتوان)	٣	٢,٨
الكبد + الصفاق	٣	٢,٨
مواقع متعددة أخرى	١٤	١٢,٨
الإجمالي	**١٠٩**	**١٠٠**

المبحث الخامس: الفحص الجزيئي والواسمات الحيوية

١. حالة NRAS/KRAS

أُجري فحص NRAS/KRAS لـ ٣٣ مريضاً فحسب (١١,٢% من إجمالي العينة)، وهو معدّل منخفض جداً يعكس محدودية الإمكانات التشخيصية الجزيئية في السياق السوري الراهن. من بين المفحوصين: ١٥ مريضاً (٤٥,٥%) حاملون لطفرة (Mutant)، و١٨ مريضاً (٥٤,٥%) من النمط الوحشي (Wild Type)، وحالة واحدة حملت طفرة نادرة (X١٤٦A).

٢. حالة BRAF

خضع ١١ مريضاً فقط للفحص الجزيئي لـ BRAF؛ منهم ١٠ من النمط الوحشي وحالة واحدة تحمل طفرة — وهو معدّل فحص بالغ الانخفاض لا يسمح باستنتاجات إحصائية موثوقة.

٣. حالة MMR/MSI

كانت بيانات MMR/MSI غائبة كلياً من سجلات جميع المرضى الـ ٢٩٤ — وهو نقص حرج للغاية بالنظر إلى الأهمية العلاجية البالغة لهذا المؤشر في توجيه العلاج المناعي.

٤. الواسمات الحيوية الورمية

قُيس مستوى CEA لدى ٥٨ مريضاً (١٩,٧%) بوسيط ٥,٠٠ نانوغرام/مل (الربع الأدنى ٢,٠٩ — الربع الأعلى ٢٢,٢٢)، ومتوسط ١٠١,١ ± ٢٨٠,٦ نانوغرام/مل. الفارق الكبير بين المتوسط والوسيط يعكس وجود حالات مرتفعة جداً تشير إلى عبء ورمي ثقيل. كذلك قُيس CA١٩-٩ لدى ٥٢ مريضاً (١٧,٧%) بوسيط ٢١,٠٠ وحدة/مل (IQR: ١١,٨٨–٥٥,١٧).

المبحث السادس: أنماط العلاج

١. الإجراء الجراحي

خضع ٨١ مريضاً لإجراء جراحي موثَّق في قاعدة البيانات. تصدّر استئصال القولون الأيمن (Hemicolectomy Right) القائمة بـ ٢٧ حالة، تلاه استئصال ورم المستقيم ١٩ حالة، ثم استئصال القولون السيني ١٨ حالة، والقولون الأيسر ١٢ حالة. (جدول 12)

جدول (12): الإجراءات الجراحية المنفَّذة

الإجراء الجراحي	العدد	النسبة % من المُجرى لهم جراحة
استئصال القولون الأيمن	٢٧	٣٣,٣
استئصال ورم المستقيم	١٩	٢٣,٥
استئصال القولون السيني	١٨	٢٢,٢
استئصال القولون الأيسر	١٢	١٤,٨
إجراءات أخرى	٥	٦,٢
الإجمالي	**٨١**	**٢٧,٦% من الكل**

٢. العلاج الكيميائي المساعد (Adjuvant Chemotherapy)

استلم ١١١ مريضاً (٣٧,٨%) بروتوكول Xelox، و٦٢ مريضاً (٢١,١%) بروتوكول Xeloda، و٤٥ مريضاً (١٥,٣%) بروتوكول Folfox.

٣. العلاج الكيميائي قبل الجراحي (Neoadjuvant)

تلقّى ١٢ مريضاً علاجاً كيميائياً قبل الجراحي (neoadjuvant): Xelox في ٨ حالات، وFolfox وXeloda وبروتوكولات أخرى في الحالات الباقية.

٤. العلاج الهدفي (Targeted Therapy)

تلقّى ٥٥ مريضاً (١٨,٧%) علاجاً هدفياً. كان Cetuximab (Erbitux— مضاد EGFR) و Bevacizumab(Avastin— مضاد VEGF) متساويَيْن في التوزيع (٢٥ مريضاً لكلٍّ منهما بنسبة ٤٥,٥%)، إضافةً إلى ٥ مرضى (٩,٠%) تلقّوا الاثنين معاً. (جدول13)

جدول (13): توزيع العلاج الهدفي

نوع العلاج الهدفي	العدد	% من المُعالَجين	% من الكل
Cetuximab (Erbitux) — مضاد EGFR	٢٥	٤٥,٥	٨,٥
Bevacizumab(Avastin) — مضاد VEGF	٢٥	٤٥,٥	٨,٥
Bevacizumab +Cetuximab	٥	٩,٠	١,٧
الإجمالي	**٥٥**	**١٠٠**	**١٨,٧**

المبحث السابع: نتائج المتابعة

يُوضح الجدول (14) توزيع نتائج المتابعة؛ إذ سُجّل ٦٠ حالة وفاة (٢٠,٤%)، و١٢٩ حالة انقطاع عن العلاج (٤٣,٩%)، و٦٩ حالة شفاء (٢٣,٥%)، و١٦ مريضاً لا يزالون قيد العلاج (٥,٤%).

جدول (14): توزيع النتائج حسب المرحلة

المرحلة	شفاء	وفاة	انقطاع	قيد العلاج
I	٣ (٤٢,٩%)	١ (١٤,٣%)	٣ (٤٢,٩%)	٠
II	٢٠ (٣٧,٠%)	٥ (٩,٣%)	٢٢ (٤٠,٧%)	٥ (٩,٣%)
III	١٥ (٢٥,٤%)	٦ (١٠,٢%)	٣٠ (٥٠,٨%)	٤ (٦,٨%)
IV	١٥ (١٣,٢%)	٣٧ (٣٢,٥%)	٥٠ (٤٣,٩%)	٤ (٣,٥%)
الإجمالي	**٦٩ (٢٣,٥%)**	**٦٠ (٢٠,٤%)**	**١٢٩ (٤٣,٩%)**	**١٦ (٥,٤%)**

أسباب الانقطاع المُسجَّلة: التكلفة (٦ حالات)، رفض العلاج (حالة)، انتشار الورم (حالة). أسباب الوفاة الموثَّقة: الحالة النفسية (٣)، عدم تحمل الجرعة (٢)، أسباب أخرى (٢).

المبحث الثامن: دراسة العلاقات الإحصائية بين المتغيرات

١. العلاقة بين الدرجة النسيجية والمرحلة الإجمالية

أظهر اختبار مربع كاي عدم وجود دلالة إحصائية في العلاقة بين الدرجة النسيجية والمرحلة الإجمالية (χ²=٧,٩٠٤، p=٠,٥٤٤، df=٩). كذلك أفاد معامل ارتباط سبيرمان بوجود ارتباط إيجابي ضعيف غير دال (r=٠,١٢٣، p=٠,٠٦٧). يوضح الجدول (15) التوزيع التفصيلي.

جدول (15): توزيع الدرجة النسيجية حسب المرحلة

الدرجة	مرحلة I	مرحلة II	مرحلة III	مرحلة IV
غير محددة (٠)	١	١	٤	٣
درجة ١	١	٩	٨	١١
درجة ٢	٤	٣٣	٢٩	٦٤
درجة ٣	١	١٠	١٣	٣١

χ²=٧,٩٠٤، p=٠,٥٤٤ (غير دال)؛ معامل سبيرمان r=٠,١٢٣، p=٠,٠٦٧.

٢. العلاقة بين العمر والمرحلة الإجمالية

لم يُظهر اختبار كروسكال–واليس فروقاً دالة إحصائياً في توزيع العمر بين المراحل الأربع (H=١,١٢٤، p=٠,٧٧١). كانت أوساط العمر متقاربة: مرحلة I: ٥٥,٠ سنة؛ مرحلة II: ٥٧,٠ سنة؛ مرحلة III: ٥٩,٠ سنة؛ مرحلة IV: ٥٩,٠ سنة. كذلك لم يُسفر مقارنة المبكّر (I+II) بالمتأخر (III+IV) عن فروق دالة (U=٤٠٩٠,٥، p=٠,٣٠٣). يُؤكد هذا أن التشخيص المتأخر يطال جميع الفئات العمرية بالتساوي. (جدول 16)

جدول (16): توزيع الفئات العمرية حسب المرحلة

الفئة العمرية	مرحلة I n(%)	مرحلة II n(%)	مرحلة III n(%)	مرحلة IV n(%)
أقل من ٤٠ سنة	٠ (٠)	٦ (١٢,٥)	٦ (١١,١)	١٤ (١٢,٧)
٤٠–٤٩ سنة	٢ (٢٨,٦)	١٠ (٢٠,٨)	٩ (١٦,٧)	١٦ (١٤,٥)
٥٠–٥٩ سنة	٣ (٤٢,٩)	١٨ (٣٧,٥)	١٦ (٢٩,٦)	٢٨ (٢٥,٥)
٦٠–٦٩ سنة	١ (١٤,٣)	٩ (١٨,٨)	١٦ (٢٩,٦)	٣٧ (٣٣,٦)
٧٠ سنة فأكثر	١ (١٤,٣)	٥ (١٠,٤)	٧ (١٣,٠)	١٥ (١٣,٦)
الوسيط (IQR)	**٥٥ (٥٠,٥–٦٢,٥)**	**٥٧ (٤٧,٨–٦٢)**	**٥٩ (٥٠–٦٥,٨)**	**٥٩ (٥٠–٦٦)**

اختبار كروسكال–واليس: H=١,١٢٤، p=٠,٧٧١ (غير دال). مان–ويتني I+II مقابل III+IV: p=٠,٣٠٣.

٣. العلاقة بين موقع الورم والمرحلة الإجمالية

لم يُظهر اختبار مربع كاي دلالة إحصائية بين موقع الورم والمرحلة (χ^2=١١,٢٩٠، p=٠,٧٣٢). غير أن اتجاهاً وصفياً لاحظناه: نسبة المرحلة المتأخرة (III+IV) في الأورام اليمينية ٧٩,٨% مقابل ٧٢,٧% في اليسارية. كما سُجّلت نسبة M١ في الجانب الأيمن (٤٤,٨%) أعلى منها في الأيسر (٣١,٨%) — وإن لم تبلغ حد الدلالة الإحصائية (χ^2=٢,٧٩٦، p=٠,٠٩٥).

٤. العلاقة بين موقع الورم وموقع النقائل

بين تحليل حالات M١ (ن=١٠٩) وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين موقع الورم الأوّلي وتوزيع النقائل البُعدية (χ^2=٧٣,١٩٠، p=٠,٠١٨، df=٥٠). رُصد أن النقائل الكبدية سيطرت عبر جميع المواقع الأوّلية،

غير أن النقائل متعددة الأعضاء والنقائل خارج الكبد ارتبطت بشكل أكبر بأورام القولون السيني والمستقيم — مما يوحي بتباين بيولوجي حسب الجانب.

٥. العلاقة بين الدرجة النسيجية وموقع النقائل

لم يُثبت اختبار مربع كاي دلالة إحصائية بين الدرجة النسيجية وموقع النقائل في حالات M١ (χ^2=١,٢١٠، p=٠,٧٥١). رغم أن الدرجة ٣ أظهرت نسبة أعلى من النقائل متعددة الأعضاء (٣٣,٣%) مقارنة بالدرجة ٢ (٣١,٨%)، إلا أن الفارق لم يبلغ الدلالة الإحصائية — ويُرجَّح أن ذلك يعكس محدودية حجم العينة في هذه الفئة الفرعية.

٦. العلاقة بين حالة KRAS والنقائل — الإيجاد الرئيسي

كشف اختبار فيشر الدقيق عن علاقة ذات دلالة إحصائية قوية بين حالة NRAS/KRAS وتوزيع النقائل في المرضى M١ المفحوصين جزيئياً (ن=٢٨؛ OR=١٣,٠، p=٠,٠٣٣). كانت الأورام الحاملة للطفرة أكثر ميلاً لإنتاج نقائل كبدية معزولة (١٣ من ١٤ حالة بطفرة = ٩٢,٩%)، في حين مالت الأورام من النمط الوحشي إلى الانتشار خارج الكبد أو متعدد الأعضاء (٧ من ١٤ = ٥٠,٠%). (جدول 17)

جدول (17): حالة NRAS/KRAS مقابل نمط النقائل في مرضى M١ (ن=٢٨)

حالة NRAS/KRAS	نقائل كبدية معزولة n(%)	نقائل متعددة/خارج الكبد n(%)	المجموع
طفرة (Mutant)	١٣ (٩٢,٩%)	١ (٧,١%)	١٤
نمط وحشي (Wild-type)	٧ (٥٠,٠%)	٧ (٥٠,٠%)	١٤

اختبار فيشر الدقيق: OR=١٣,٠ (فاصلة ثقة ٩٥% تقريبية: ١,٢–١٤٠)، p=٠,٠٣٣. *ملاحظة: فاصلة الثقة الواسعة تعكس صغر حجم العينة؛ النتيجة استكشافية تستوجب التحقق.*

٧. العلاقة بين التدخين والمرحلة

أظهر اختبار مربع كاي علاقة ذات دلالة إحصائية بين التدخين والمرحلة الإجمالية (χ^2=٨,٦٥٥، p=٠,٠٣٤). لوحظ أن المدخنين كانوا أكثر تمثيلاً في المراحل المبكرة (المرحلة الأولى: ٧١,٤% مدخنون مقابل ٢٨,٦% غير مدخنين)، في حين سيطر غير المدخنون في المرحلة الثالثة (٧١,٢%). يستحق هذا الإيجاد دراسة أعمق مع أخذ العوامل الخلطية بعين الاعتبار.

الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث

أولاً: النمط الديموغرافي

يتوافق متوسط العمر المُسجَّل (٥٧,٢ سنة) مع البيانات الإقليمية المتاحة من دول الشرق الأوسط وشمال أفريقيا (MENA)، التي تُشير إلى ظهور CRC في عمر أبكر بعقد على الأقل مقارنةً بالغرب حيث يتمركز في العقد السابع. يتوافق هذا أيضاً مع ما وثّقته الدراسة السورية الوحيدة السابقة (حرفوش وزملاؤه ٢٠٢٢، ٢٠١٤–٢٠١٨) التي حددت العمر فوق ٥٠ عاملاً خطراً رئيسياً [١].

غلبة الذكور (٥٧,٢%) بنسبة ١,٣٤:١ تتوافق مع النمط الإقليمي المُبلَّغ عنه في كل من الأردن ومصر ولبنان، وتعكس على الأرجح الأعباء المضاعفة للتدخين وأنماط التغذية ذات الطابع الغربي المتزايد وساعات العمل المكتبي في الفئة الذكورية.

الشاهد اللافت هو وجود ١١,٨% من المرضى تحت سن ٤٠ سنة، مع ذروة ثانوية في الفئة ٣٠–٣٩ (٩,٥%). هذه الظاهرة التي توصف بـ "مبكّرة النشأة" (Onset CRC–Early) تتزايد وثائقياً في دول العالم العربي، وترتبط بعوامل جزيئية مختلفة كارتفاع نسبة H–MSI وطفرات معينة [٢].

ثانياً: النمط التشخيصي المتأخر وتفسيره

الإيجاد الأكثر قلقاً في هذه الدراسة هو النمط التشخيصي المتأخر؛ إذ بلغت نسبة المرحلة الرابعة ٤٨,٧% — وهي من بين الأعلى الموثَّقة في المنطقة. يتخطى هذا نطاق ٢٦–٤٥% الذي رصده تحليل ٢٠٢٤ لسجلات السرطان في خمس دول MENA[٣].

لهذا النمط تفسيرات متشابكة تتمثل في: (١) غياب برامج التحري الوطنية بالتنظير القولوني؛ (٢) ضعف الوعي المجتمعي بالأعراض التحذيرية المبكرة؛ (٣) التأخر في طلب الرعاية الطبية وإحجام المرضى عن الفحص الاستقصائي؛ (٤) تفتّت الخدمات الصحية في سياق الأزمة المستمرة منذ ٢٠١١؛ (٥) ضعف البنية التحتية

للتشخيص في المناطق النائية مما يدفع المرضى للرحلة الطويلة لمشفى البيروني في دمشق بعد تأخير سريري واضح.

النتيجة العملية: نسبة الشفاء انخفضت تدريجياً من ٤٢,٩% في المرحلة الأولى إلى ١٣,٢% في المرحلة الرابعة، في حين ارتفعت نسبة الوفاة من ١٤,٣% إلى ٣٢,٥% — وهو ما يُرسّخ العلاقة الحتمية بين التشخيص المبكر والبقاء على قيد الحياة.

ثالثاً: الخصائص الورمية والتصنيف TNM

هيمنة T٤ (٥٢,٣%) تعني أن نحو نصف المرضى قدّموا بعد أن تجاوز الورم جدار الأمعاء وغزا الأنسجة المحيطة — مؤشر قاطع على التأخر التشخيصي. أما الإصابة اللمفاوية في ٥٧,١% من المرضى فتُشير إلى انتشار إقليمي واسع يستلزم علاجاً مساعداً مكثفاً.

تصدّر المستقيم والمنطقة السينية–المستقيمية (٤٠,٥%) يتوافق مع البيانات الإقليمية التي تُثبت غلبة الأورام اليسارية في دول الشرق الأوسط. ورغم أن الأورام اليمينية أظهرت اتجاهاً نحو نسبة M١ أعلى (٤٤,٨% مقابل ٣١,٨%)، فإن الفارق لم يبلغ الدلالة الإحصائية في هذه العينة — وهو ما يتطلب دراسة أكبر.

رابعاً: الفجوة الجزيئية وانعكاساتها العلاجية

يُعدّ الفحص الجزيئي لـ ١١,٢% فقط من المرضى (NRAS/KRAS) وغياب MMR/MSI كلياً من أشد الإيجادات خطورةً على مستوى الممارسة الطبية. ذلك أن الإرشادات الدولية (ESMO و NCCN) تُلزم بفحص RAS لجميع مرضى CRC المتقدم قبل البدء بمضادات EGFR، فيما ثبت من تجربة KEYNOTE–١٧٧ أن الـ dMMR/H–MSI هو العلامة المحورية لاختيار المرضى للعلاج المناعي بالبيمبروليزوماب [٤،٥]. غياب هذه البيانات يعني أن قرارات علاجية مصيرية تُتخذ دون السند الجزيئي الكافي.

إن التساوي في استخدام Cetuximab و Bevacizumab(٢٥ لكلٍّ منهما) رغم غياب نتائج KRAS في معظم المعالَجين يُثير تساؤلات جدية حول مدى التوافق مع معايير الطب الدقيق (Precision Medicine). يُفسَّر تفضيل Bevacizumab جزئياً بعدم اشتراطه فحصاً جزيئياً مسبقاً — وهو تكيّف براغماتي مفهوم في سياق الموارد المحدودة، لكنه يظل تحدياً يستوجب المعالجة.

خامساً: الإيجاد الجزيئي الرئيسي — KRAS والنقائل الكبدية

الإيجاد الأكثر أصالة في هذه الدراسة هو الارتباط الإحصائي الدال بين حالة KRAS المُطفَّرة والنقائل الكبدية المعزولة (OR=١٣,٠، p=٠,٠٣٣). للعلاقة أساس بيولوجي راسخ: الأورام الحاملة لطفرات KRAS تُفعّل مسارات MAPK وK٣PI التي تُعزّز التوجّه الكبدي للورم وتحول دون الانعزال الاستماتي (Anoikis) — مما يُيسّر استعمار الكبد. لكن الفاصلة الثقة الواسعة (≈١,٢–١٤٠) تُلزم بتأهيل هذا الإيجاد كاستكشافي يستوجب تأكيداً في دراسات مستقبلية أكبر.

سادساً: نتائج المتابعة والتحديات المرتبطة بها

نسبة الانقطاع عن العلاج البالغة ٤٣,٩% هي الأعلى في الدراسة وتُمثّل تحدياً مؤسسياً خطيراً. أسباب الانقطاع المُسجَّلة (التكلفة، رفض العلاج، انتشار الورم) تشير إلى أبعاد اقتصادية واجتماعية ونفسية متشابكة. وقد كان معدّل الوفيات في المرحلة الرابعة ٣٢,٥% — مما يتوافق مع البيانات الدولية لـ CRC المتقدم غير القابل للشفاء دون علاج هدفي منتظم [٦].

الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية

جدول (18): المقارنة مع الدراسات الإقليمية والدولية

المتغير	دراستنا ٢٠٢٤	سوريا ٢٠٢٢ [١]	MENA ٢٠٢٤ [٣]	الأردن [٧]	الغرب (EU/USA)
متوسط العمر (سنة)	٥٧,٢	غير محدد	٥٠–٦٠	٥٥–٦٠	٦٧–٧٢
نسبة الذكور	%٥٧,٢	أعلى	%٥٥–٦٠	~%٥٥	~%٥٥
نسبة المرحلة IV	%٤٨,٧	مرتفعة	%٢٦–٤٥	%٣٨–٤٢	%١٥–٢٥
نسبة ١M	%٣٨,٠	غير محدد	غير محدد	~%٣٥	~%٢٥
النقائل الكبدية (من ١M)	%٦٦,١	غير محدد	غير محدد	~%٦٠–٧٠	%٦٠–٧٠
تحت سن ٤٠ سنة	%١١,٨	غير محدد	مرتفعة	~%١٠	%٥–٨
فحص KRAS	%١١,٢	غير محدد	غير محدد	~%٧٠	<%٩٥
غلبة المستقيم	%٤٠,٥	نعم	نعم	نعم	أقل

أولاً: السياق الإقليمي — دول MENA

وفق تحليل المرحلة عند التشخيص في دول MENA الذي شمل سجلات السرطان في الكويت والمغرب وعُمان وتركيا والإمارات (Soerjomataram وآخرون، Cancer Epidemiology ٢٠٢٤)، تتراوح نسب المرحلة الرابعة بين ٢٦% و٤٥% — وهو نطاق تتخطاه دراستنا بوضوح (٤٨,٧%). يُشير هذا إلى أن الأزمة السورية أضافت طبقة إضافية من العائق التشخيصي فوق المشكلة الهيكلية الموجودة أصلاً [٣].

بالمقارنة مع الدراسة السورية السابقة (حرفوش وزملاؤه ٢٠٢٢) التي غطّت الفترة ٢٠١٤–٢٠١٨ من مركز واحد في اللاذقية، تتمايز دراستنا بأنها الأولى متعددة المصادر الجغرافية (جميع المحافظات) وتتضمن تصنيف TNM والفحص الجزيئي وبيانات العلاج الهدفي — وهو امتداد منهجي جوهري لا مجرد تكرار [١].

ثانياً: المقارنة مع دول الغرب المتقدم

تعكس الهوّة الكبيرة بين نسبة المرحلة الرابعة في سوريا (٤٨,٧%) وتلك المُسجَّلة في الولايات المتحدة وأستراليا واليابان (١٥–٢٥%) جوهرَ الفارق في برامج التحري. فالتنظير القولوني (noscopyColo) المنتظم للبالغين فوق ٤٥–٥٠ سنة

أثبت قدرته على تخفيض نسبة المرحلة الرابعة بنسبة ٦٠–٧٠% في الدراسات المضبوطة [٦،٨]. وعليه فإن الاستثمار في برامج التحري سيكون التدخل صاحب أعلى نسبة عائد صحي في السياق السوري.

أما معدل الفحص الجزيئي (١١,٢% لـ NRAS/KRAS في هذه الدراسة) مقابل >٩٥% في المراكز الغربية الكبرى، فيُقدّم صورة لهوّة تقنية عميقة تُقيّد اتخاذ القرار العلاجي المبني على الدليل [٤].

ثالثاً: العلاقة بين KRAS والنقائل الكبدية في ضوء الأدبيات

أبلغت عدة دراسات دولية عن علاقة بين طفرات RAS ونمط النقائل، إلا أن النتائج جاءت متضاربة. لم تُسجّل الدراسات الكبرى (مثل تحليلات CAPOX و FIRE–٣) نتائج متسقة حول الانجذاب الكبدي التفضيلي للأورام الحاملة لطفرة KRAS. كشفت بعض الدراسات الصغيرة الحجم عن اتجاه مشابه لما وجدناه، وتظل الدراسة المستقبلية الكبيرة متعددة المراكز هي الأداة الفاصلة [٩،١٠]. إيجادنا (OR=١٣,٠، p=٠,٠٣٣) يُعدّ مُثيراً للاهتمام لكنه استكشافي بحكم حجم العينة الجزيئية الصغيرة (n=٢٨).

الفصل الخامس: الاستنتاجات والتوصيات

أولاً: الاستنتاجات الرئيسية

أتاحت هذه الدراسة الاستعادية التي شملت ٢٩٤ مريضاً من مشفى البيروني الجامعي خلال عام ٢٠٢٤ تقديم أول وصف معاصر متعدد الأبعاد لسرطان القولون والمستقيم في سوريا. تتمحور الاستنتاجات الرئيسية فيما يلي:

١. نمط تشخيصي متأخر متحكّم: تُهيمن المرحلة الرابعة بنسبة ٤٨,٧% — من أعلى النسب الموثَّقة في المنطقة — مما يعني أن نصف المرضى تقريباً يحملون نقائل بُعدية عند التقديم للعلاج. يترجم هذا عبئاً علاجياً وإنسانياً ضخماً ويتطلب استجابة فورية بالسياسات الصحية.

٢. غياب التحري والتشخيص المبكر: عدم وجود علاقة دالة بين العمر والمرحلة يُثبت أن التأخر التشخيصي منتشر عبر جميع الفئات العمرية — وهو ما يعني أن المشكلة بنيوية لا عمرية، وأن التدخل يجب أن يكون على مستوى النظام الصحي بأكمله.

٣. فجوة جزيئية حرجة: إجراء فحص NRAS/KRAS لـ ١١,٢% فقط وغياب MMR/MSI كلياً يُقيّدان اتخاذ القرار العلاجي الدقيق. هذا يُعدّ إخفاقاً منهجياً في البنية التشخيصية أكثر من كونه إخفاقاً فردياً.

٤. هيمنة النقائل الكبدية: الكبد في الصدارة (٦٦,١% من ١M) مع إمكانية استئصال جراحي مُشفٍ لدى نسبة مختارة من المرضى — وهو ما يستوجب تفعيل فريق علاجي متعدد التخصصات مع خبرة في جراحة الكبد.

٥. إيجاد جزيئي استكشافي: الارتباط الدال إحصائياً بين KRAS المُطفَّر والنقائل الكبدية المعزولة (OR=١٣,٠، p=٠,٠٣٣) يُشكّل نتيجة أصيلة تستحق التحقق المستقبلي وقد تُسهم في فهم أعمق لبيولوجيا CRC في المجتمعات السورية.

٦. أزمة الانقطاع عن العلاج: نسبة الانقطاع (٤٣,٩%) تعكس عوائق الوصول والتكلفة وتتطلب تدخلات دعم نفسي اجتماعي مُتكاملة.

ثانياً: التوصيات

أ. توصيات عاجلة

- إطلاق برنامج تحرٍّ وطني بالتنظير القولوني يستهدف الفئات عالية الخطورة فوق ٤٥ سنة، مع الأخذ بعين الاعتبار تاريخاً عائلياً أو أعراضاً تنبيهية مبكرة.
- إنشاء مختبرات تشخيص جزيئي مركزية معتمدة توفّر فحص MMR–MSI/BRAF/NRAS/KRAS بتكلفة مدعومة أو مجانية للمرضى قيد العلاج.
- تطوير بروتوكول تقييم قابلية استئصال النقائل الكبدية ضمن فريق متعدد التخصصات (MDT) في المراكز المرجعية الكبرى.

ب. توصيات ذات أولوية عالية

- إنشاء سجل وطني موحّد لأورام القولون والمستقيم يتضمن حقولاً إلزامية للبيانات الجزيئية.
- تدريب الكوادر الطبية على بروتوكولات الطب الدقيق والعلاج الهدفي الموجَّه جزيئياً.
- إلزامية فحص BRAF/NRAS/KRAS و MMR/MSI قبل وصف أي علاج هدفي في جميع المراكز الوطنية.

ج. توصيات بحثية

- إجراء دراسة استقبالية متعددة المراكز تشمل ≥٥٠٠ مريض مع متابعة ≥٣ سنوات لتأكيد ارتباط KRAS بالنقائل الكبدية وتقدير معدلات البقاء.
- تحليل مقارن بين بيانات CRC ما قبل الأزمة (٢٠٠٠–٢٠١٠) وما بعدها لقياس الأثر التراكمي للصراع على أنماط التشخيص والعلاج.
- الانضمام إلى منصات البحث الإقليمية (شبكة أورام MENA، مجموعة الخبراء الإجماعية) لتوحيد البيانات على المستوى الإقليمي وتمكين المقارنات المنهجية.

جدول (19): ملخص التوصيات حسب أولوية التنفيذ

المرجع	الجهة المسؤولة	التوصية	الأولوية
[١،٣،٨]	وزارة الصحة	برنامج تحرٍّ وطني بالتنظير القولوني ≤ ٤٥ سنة	عاجل جداً
[٤،٥]	الجامعات/وزارة التعليم	مختبرات جزيئية مركزية: MSI/BRAF/NRAS/KRAS–MMR	عاجل
[٤،٥]	الجامعات/وزارة التعليم	مختبرات جزيئية مركزية: MSI/BRAF/NRAS/KRAS–MMR	عاجل
[٦]	المشافي المرجعية	فريق MDT لتقييم استئصال نقائل الكبد	عاجل
[٣]	وزارة الصحة	سجل وطني موحّد لـ CRC بحقول جزيئية إلزامية	مهم
[٤،٥]	نقابة الأطباء	إلزامية فحص جزيئي قبل العلاج الهدفي	مهم
[٩،١٠]	الجامعات	دراسة استقبالية متعددة المراكز ≤٥٠٠ مريض	بحثي

مراجع القسم العملي

** جميع المراجع مُفهرَسة في قاعدة بيانات Scopus وذات صلة مباشرة بالفصل المُشار إليه.*

[1]	Harfouch RM, Alkhaier Z, Ismail S, et al. Epidemiology and risk factors of colorectal cancer in Syria: a single-center retrospective study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022;26(13):4654-4658. doi:10.26355/eurrev_202207_29187 [Scopus]
[2]	Makhlouf NA, Abdel-Gawad M, Mahros AM, et al. Colorectal cancer in Arab world: a systematic review. World J Gastrointest Oncol. 2021;13(11):1791-1798. doi:10.4251/wjgo.v13.i11.1791 [Scopus]
[3]	Soerjomataram I, Piñeros M, Znaor A, et al. Stage at diagnosis of colorectal cancer in the Middle East and Northern Africa: a population-based cancer registry study. Cancer Epidemiol. 2024;89:102538. doi:10.1016/j.canep.2024.102538 [Scopus]
[4]	Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab–FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med. 2013;369(11):1023-1034. doi:10.1056/NEJMoa1305275 [Scopus | NEJM]
[5]	Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al; KEYNOTE-177. Pembrolizumab versus chemotherapy for MSI-high or MMR-deficient metastatic colorectal cancer. Lancet Oncol. 2022;23(5):659–670. doi:10.1016/S1470-2045(22)00197-8 [Scopus | Lancet Oncol]
[6]	Papakonstantinou M, Tzoumas A, Ioannidis O, et al. Precision surgery of colorectal liver metastases in the current era: a systematic review. Cancers (Basel). 2023;15(7):2017. doi:10.3390/cancers15072017 [Scopus]
[7]	Awad H, Abu-Shanab A, Hammad N, Atallah A, Abdulattif M. Demographic features of patients with colorectal carcinoma based on 14 years of experience at Jordan University Hospital. Ann Saudi Med. 2018;38(6):427-432. doi:10.5144/0256-4947.2018.427 [Scopus]

[8]	Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229–263. doi:10.3322/caac.21834 [Scopus | IF>500]
[9]	Modest DP, Pant S, Sartore-Bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer. 2019;109:70–83. doi:10.1016/j.ejca.2018.12.019 [Scopus | European Journal of Cancer]
[10]	Kourie HR, Abboud E, Abigerges D, et al. The first Middle East and North Africa expert consensus recommendations for the management of advanced colorectal cancer. Future Oncol. 2022;18(24):2733–2744. doi:10.2217/fon-2022-0282 [Scopus]

تعارض المصالح: لا يوجد / مصادر التمويل: لا يوجد تمويل خارجي / الموافقة الأخلاقية: أُجريت الدراسة وفق مبادئ إعلان هلسنكي

مراجع القسم النظري

- Rudiman R, Wijaya A, Sribudiani Y, Soedjana HS, Wiraswati HL, Pramaswati E, Nugraha P, Lukman K. Identification of KRAS mutation and HER2 expression in Indonesian colorectal cancer population: a cross-sectional study. Ann Med Surg (Lond). 2023 Apr 17;85(5):1761-1768. doi: 10.1097/MS9.0000000000000694. PMID: 37228916; PMCID: PMC10205207
- Rudiman R, Wijaya A, Sribudiani Y, Soedjana HS, Wiraswati HL, Pramaswati E, Nugraha P, Lukman K. Identification of KRAS mutation and HER2 expression in Indonesian colorectal cancer population: a cross-sectional study. Ann Med Surg (Lond). 2023 Apr 17;85(5):1761-1768. doi: 10.1097/MS9.0000694. PMID: 37228916; PMCID: PMC10205207
- Achalla LSV, Shinde RK, Shukla S, Jogdand SD, Vodithala S. Assessment of HER2/Neu Expression in Colorectal Carcinomas and Its Correlation With Tumor Stage and Histopathology. Cureus. 2025 Feb 26;17(2):e79721. doi: 10.7759/cureus.79721. PMID: 40161124; PMCID: PMC11954443.
- Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, et al. Genomic analysis identifies association of Fusobacterium with colorectal carcinoma. Genome Res 2012;22(2):292–298.
- Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, et al. Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma. Genome Res 2012; 22(2):299–306.
- Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, et al. Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. Science 2017;358(6369):1443–1448.
- Bos JL, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Prevalence of ras gene mutations inmhuman colorectal cancers. Nature 1987;327(6120):293–297.
- Achalla LSV, Shinde RK, Shukla S, Jogdand SD, Vodithala S. Assessment of
- HER2/Neu Expression in Colorectal Carcinomas and Its Correlation With Tumor Stage and Histopathology. Cureus. 2025 Feb 26;17(2):e79721. doi:

10.7759/cureus.79721. PMID: 40161124; PMCID: PMC11954443.

- Feng Y, Bommer GT, Zhao J, et al. Mutant KRAS promotes hyperplasia and alters differentiation in the colon epithelium but does not expand the presumptive stem cell pool. Gastroenterology 2011;141(3):1003-1013.e10.
- Ebi H, Corcoran RB, Singh A, et al. Receptor tyrosine kinases exert dominant control over PI3K signaling in human KRAS mutant colorectal cancers.J Clin Invest 2011;121(11):4311-4321.
    - Kim MJ, Jeong SY, Choi SJ, et al. Survival paradox between stage IIB/C (T4N0) and stage IIIA (T1-2N1) colon cancer.
    - Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.
    - Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. Huang X, Lv B, Zhang S, Meng L. Preoperative colonic stents versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis.
    - Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, et al. Comparison of longterm outcomes of colonic stent as "bridge to surgery" and emergency surgery for malignant large-bowel obstruction: a meta-analysis. Ann Surg Oncol 2015;22:497-504.
    - Amelung FJ, Mulder CL, Verheijen PM, et al. Acute resection versus bridge to surgery with diverting colostomy for patients with acute malignant left sided colonic obstruction: Systematic review and meta-analysis. Cohen AM. Surgical considerations in patients with cancer of thecolon and rectum.
    - West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon.
    - Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. J Clin Oncol 2005;23:8706-8712. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314630

- Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. Curr Opin Gen Surg 1994:208-213. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7583971
- Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes.
- Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer.
- Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 2009;27:3109-3116. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451431
- Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases.
- Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. SeminLiveDis1984;4:170-179
- Tsai M-S, Su Y-H, Ho M-C, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. Ann Surg Oncol 2007;14:786-794. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103254.
- Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastasesChoti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. Ann Surg 2002;235:759-766
- Elias D, Liberale G, Vernerey D, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter,but their total number has a prognostic effect..
- Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome.
- Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases..

- Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement.
- Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival.
- Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, et al. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis..
- Gonzalez M, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: systematic review an meta-analysis.
- Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol 2011;18:1380-1388. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21136180.
- Wiegering A, Riegel J, Wagner J, et al. The impact of pulmonary metastasectomy in patients with previously resected colorectal cancer liver metastases. PLoS One 2017;12:e0173933. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28328956.
- Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. J Clin Oncol 2009;27:3379-3384.Availableat: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487380.
- Klapper LN, Glathe S, Vaisman N, Hynes NE, Andrews GC, Sela M, Yarden Y. The ErbB-2/HER2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Apr 27;96(9):4995-5000.
- Fletcher, J. A. (2003). The HER-2/neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy. Stem Cells, 21(1), 47-62. https://doi.org/10.1634/stemcells.21-1-47