



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الجراحة العامة

مقارنة العلاج الشعاعي والكيماوي قبل وبعد الجراحة بالنسبة لأورام المستقيم المتقدمة موضعياً

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الجراحة العامة

برئاسة الأستاذ الدكتور

إبراهيم برغوث

بإشراف الأستاذ الدكتور

أحمد أبو قاسم

إعداد

د. رماح امين ديوب

يا من علموني أن لا أقف في مكاني
يا من يشرق علي نورهم كلما ضاق زماني
يا من لا تحصي فضلهم كلماتي
و لا يوفيهم شكري و إهداءاتي

إلى أهلي و أصدقائي
إلى أساتذتي و زملائي

لا يسعني بعد أن مضت هذه السنين إلا أن أعترف بالفضل الكبير و
الشكر و الأمتنان للأستاذ الدكتور أحمد أبو قاسم لإشرافه على إنجاز و
إتمام هذه الرسالة

فهرس المحتويات

الدراسة النظرية:

-المنشأ الجنيني Embryonic origin

-التشريح والبنية النسيجية Anatomy and histology

-المجاورات واللفافات الحوضية Relations and pelvic fasciae

-التروية الدموية Vascular supply

-العود الوريدي Venous drainage

-النزح اللمفاوي lymphatic drainage

-التعصيب Nerve supply

-سرطان المستقيم Rectal carcinoma :

عوامل الخطورة

البوليبيات

التظاهرات السريرية

التقييم قبل العلاج

الدراسة المخبرية

التصنيف المرحلي

علاج سرطان المستقيم

(1) الاستئصال الموضعي

(2) الاستئصال الجذري

العلاج الرديف قبل وبعد الجراحة في سرطان المستقيم

علاج سرطان المستقيم اعتماداً على المرحلة

المراقبة ومتابعة المرضى

الدراسة العملية:

- أهمية وهدف البحث

- تصميم وطرائق البحث

- تقييم النقطي الإجمالية

- تقييم النكس المرضي

- تقييم السمية الحادة

- تقييم الإختلاطات بعد الجراحة

- المناقشة

- الاستنتاجات

- التوصيات

- المراجع

فهرس الجداول

جدول (1) *TNM* معدل اعتمادا على *EUS*

جدول (2) تصنيف *DUKE* و تصنيف *ASTLER COLLER*

جدول (3) تصنيف *TNM*

جدول (4) التصنيف المرحلي مع الإنذار

جدول (5) توزع الجنس و التشخيص النسيجي عند مجموعة الذراع I

II جدول (6) توزع الجنس و التشخيص النسيجي عند مجموعة الذراع

جدول (7) خصائص الورم

جدول (8) توزع الوفيات عند مجموعة الذراع I

جدول (9) توزع الوفيات عند مجموعة الذراع II

جدول (10) توزع حالات النكس الموضعي عند مجموعة الذراع I

جدول (11) توزع حالات النكس الموضعي عند مجموعة الذراع II

جدول (12) توزع حالات الاسهال

جدول (13) توزع حالات الغثيان

جدول (14) توزع حالات الحمامي

جدول (15) توزع حالات نقص البيض

جدول (16) توزع الاختلاطات الجراحية

جدول (17) مقارنة النكس الموضعي مع الدراسة الألمانية

جدول(18)مقارنة البقيا الاجمالية مع الدراسة الالمانية

جدول(19)مقارنة السمية الحادة مع الدراسة الالمانية

جدول(20)مقارنة الاختلاطات الجراحية مع الدراسة الالمانية

القسم الأول

الدراسة النظرية

مقدمة:

تأتي أهمية تناولنا لموضوعنا هذا من كون سرطان الكولون والمستقيم من أشيع سرطانات الجهاز الهضمي، حيث يشخص سنوياً حوالي 150 ألف حالة جديدة، يموت 50 ألف حالة منهم، مما يجعل سرطان الكولون والمستقيم السرطان الثاني المؤدي للوفاة بعد سرطان الثدي عند الإناث وسرطان الرئة عند الرجال. تعتبر المعالجة الرديفة في سرطان المستقيم واحدة من أكثر القضايا إثارة للجدل في عالم الأورام وأبرز نقاط الخلاف والجدل تكمن في إعطاء المعالجة الشعاعية وتوقيتها قبل أو بعد الجراحة، وتصل حدة هذا الخلاف إلى ذروتها في أورام المستقيم المتقدمة موضعياً **Locally advanced stage II , III** .

المنشأ الجنيني Embryonic origin

إن الكولون البعيد ($\frac{1}{3}$ البعيد من الكولون المعترض + الكولون النازل + الكولون السيني) و المستقيم و القناة الشرجية فوق الخط المسنن تشتق من المعي الخلفي Hindgut .

يشير الخط المسنن إلى مكان التحام الأديم الباطن و الظاهر، حيث يلتحم الجزء الأخير من المعي الخلفي و المسمّى المذرق Cloaca مع المشرح Proctodeum و هو عبارة عن نمو داخلي لنقرة الشرج (1).

يظهر Cloaca خلال الأسبوع الخامس على شكل كيس يفصل المعي الخلفي (خلفياً) و قناة السقاء Allantoic Stalk (أمامياً) و يكون مفصلاً عن الخارج بالغشاء المذريقي.

خلال الأسبوع السادس يمتد حاجز من Mesoderm ليقسم Cloaca إلى:

- جيب بولي تناسلي أمامي

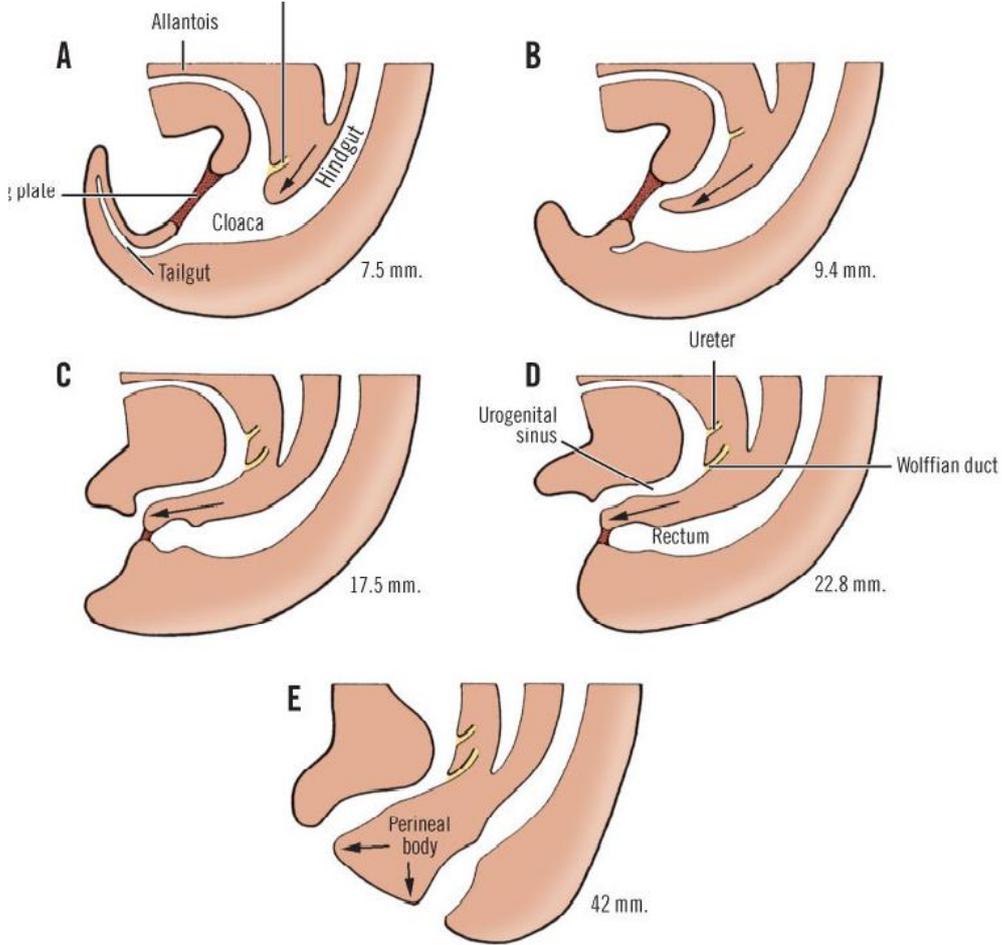
- جيب مستقيمي خلفي

خلال الأسبوع السابع يلتحم الغشاء المذريقي مع امتداد Mesoderm مشكلاً الجسم العجاني (1).

مع بداية الأسبوع الثامن يتمزق الغشاء المذريقي فاتحاً سبيل هضمي خلفي و سبيل بولي تناسلي أمامي.

تنشأ المعصرة الظاهرة في نفس وقت تشكل الجسم العجاني، بينما تنشأ المعصرة الباطنة في فترة لاحقة نتيجة لتضخم الألياف الدائرية للمستقيم و أثناء التطور تهاجر المعصرة الظاهرة بلبتجاه ذيلي و المعصرة الباطنة بلبتجاه رأسي⁽¹⁾.

بالرغم من بعض الاختلافات حول المنشأ الجنيني و تشوهاتة فإن المتفق عليه هو أن المستقيم و الجزء العلوي من القناة الشرجية فوق الخط المسنن تتشكل من الأديم الباطن و تتروى بالشريان المساريقي السفلي أما الجزء السفلي بعد الخط المسنن فيتشكل من الأديم الظاهر و يتروى بفروع شريانية من الشريان الحرقي الباطن⁽¹⁾.



lit. ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc. s reserved.

المنشأ الجنيني للمستقيم (1)

التشريح و البنية النسيجية *Anatomy and Histology*

إن منطقة الوصل السيني المستقيمي عادة تتميز بأنها تقع مقابل المفصل الحرقفي العجزي الأيسر على مستوى الفقرة العجزية S3. عند هذا المستوى⁽³⁾:

- تختفي مساريقا السين و الزوائد الثربية .
 - تجتمع الشرائط الكولونية لتشكل طبقة عضلية كاملة .
 - ينقسم الشريان المستقيمي العلوي إلى فرعيه الأيمن و الأيسر .
- يجب التأكيد على أن هذه المعايير غير ثابتة و تختلف من شخص إلى آخر . بعضها مفيد بالنسبة للجراح و بعضها بالنسبة إلى المشرحين أو أخصائيي التنظير و لكن لحسن الحظ لا يوجد سبب جراحي حقيقي يتطلب التحديد الدقيق للوصل السيني المستقيمي .

كذلك الأمر بالنسبة إلى الوصل المستقيمي الشرجي فبعض كتب التشريح

تعتبر القناة الشرجية بأنها المنطقة التي تقع بعد الخط المسنن، بينما بالنسبة للجراحين فهي المنطقة التي تقع بعد ارتكاز العضلة الرافعة للشرج و بالتالي تشمل القناة الشرجية التشريحية مع 2 سم من المستقيم فوق الخط المسنن⁽³⁾.

بالرغم من اختلاف التشريح و الفيزيولوجيا عند الخط المسنن فإن الامراضية Pathology تعتبر واحدة ضمن القناة الشرجية الجراحية (2سم فوق الخط المسنن و 2 سم تحت الخط المسنن)⁽³⁾.

إن المستقيم عضو حوضي معقد من حيث الشكل و المجاورات و كلاً من حدوده الدائنية و القاصية مختلف عليها.

تُشرحياً:

يبدأ المستقيم عند مستوى الفقرة العجزية S3 و يتبع انحناء العجز لينتهي عند الخط المسنن حوالي 2-3 سم أمام و أسفل ذروة العصعص⁽³⁾.

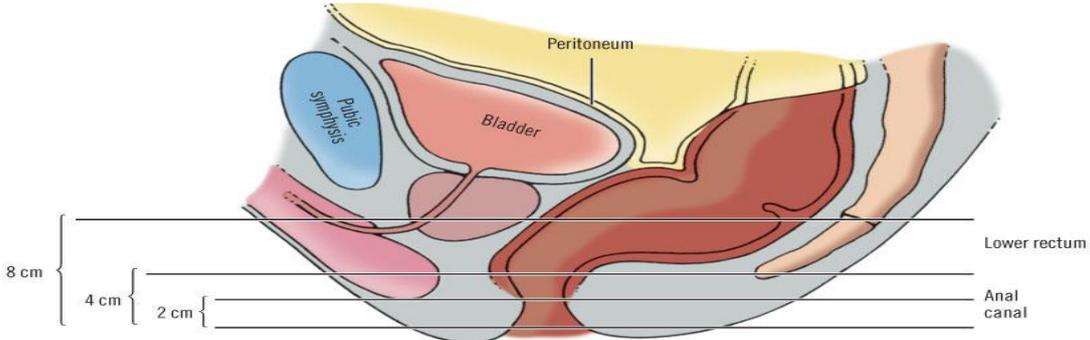
جراحياً:

يبدأ المستقيم عند مستوى الطنف العجزي و يمتد حتى مستوى العضلة الرافعة للشرح و خاصة العضلة المستقيمة العانية و التي تحيط بنهاية المستقيم مشكلة زاوية تقيس⁽⁰³⁾ 120.

يختلف المستقيم في الطول 12-15 سم و يشكل 3 انحناءات جانبية تشكل طيات تحت مخاطية نصف دائرية تمتد ضمن اللمعة تعرف بدسامات هوستون.

تقع الطية العلوية على بعد 12-13 سم و السفلية 6-7 سم بينما تقع المتوسطة في الجهة اليسرى على بعد 8-10 سم و توافق عادة الانعكاس البريتواني الأمامي و هي أكثر ثباتاً من بقية الطيات⁽³⁾.

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



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

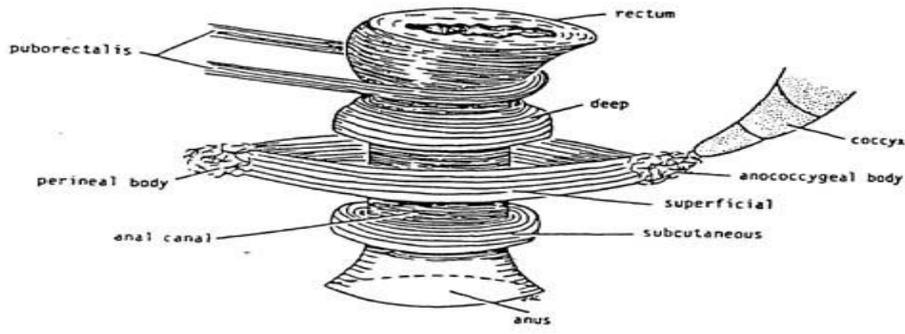
الانعكاس البريتواني (2)

إن كامل الثلث العلوي للمستقيم مغطى بالبريتوان و متحرك و عند مرور المستقيم عميقاً بالحوض يكتنز الشحم أكثر فأكثر بين عضلية المستقيم و البريتوان، ثم يبدأ الثلث المتوسط مغطى أمامياً بالبريتوان و محدد بالحوض العظمي Retroperitoneal ثم يبدأ الثلث الأخير الذي يعتبر مجرداً تماماً من البريتوان Extraperitoneal و يكون محدد عادة بعضلات أرضية الحوض⁽⁵⁾.

عند مغادرته المستقيم يمر البريتوان نحو الأمام و الأعلى على بعد 7-9 سم من حافة الشرج عند الرجال و 5-7 سم عند النساء . يمتد فوق قبو المهبل الخلفي عند النساء و فوق النهاية العلوية للحويصلين المنويين و المثانة عند الذكور مشكلاً بذلك الجيب المستقيمي الرحمي أو المستقيمي المثاني على الترتيب⁽⁵⁾. يتألف جدار المستقيم من خمس طبقات مميزة⁽⁶⁾:

المخاطية، تحت المخاطية، العضل في الدائرية الداخلية، العضل في 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⁽⁶⁾. تتسمك الطبقة العضلية الدائرية الداخلية في الجزء البعيد من المستقيم مشكلة المعصرة الشرجية الباطنة غير الإرادية و هي تحاط بدورها بالمعصرة الشرجية الظاهرة الإرادية بأجزائها الثلاثة: تحت الجلد، السطحي، العميق.



المعصرات الشرجية (3)

المجاورات و اللفافات الحوضية Relations and Pelvic Fasciae

يكون المستقيم في الخلف على تماس مع العجز، العصعص و الأربطة الممتدة منه، الأوعية العجزية الناصفة، و فروع الضفيرة العصبية بالإضافة إلى العضلات الكثرية.

عند الذكور يجاور المستقيم بأجزائه العلوية الكولون السيني و عرى الدقاق التي تشغل الجيب المستقيمي المثاني أما بأجزائه السفلية المجردة من البريتوان فيجاور السطح الخلفي للمثانة و البروستات و الحويصلين المنويين و نهاية الأسهرين⁽⁸⁾.

عند النساء يجاور السين و عرى الدقاق علوياً المتوضعة ضمن جيب دوغلاس أما سفلياً فيجاور جدار المهبل الخلفي و عنق الرحم⁽⁸⁾.

إن أهم ما يميز المستقيم عن الكولون السيني هو غياب المساريقا الحقيقية و لكن عند الجنين يوجد طبقة من المصلية الحشوية تحيط بشكل كامل بالمستقيم مغطاة بطبقة سفاقية ليفية تقدم مستوى تسليخ غير موعى يسمّى Holy-Plane أي

أن المساريقا الخلفية Dorsal Mesentery هي المسؤولة جنينياً عن تشكل
(8) Mesorectum.

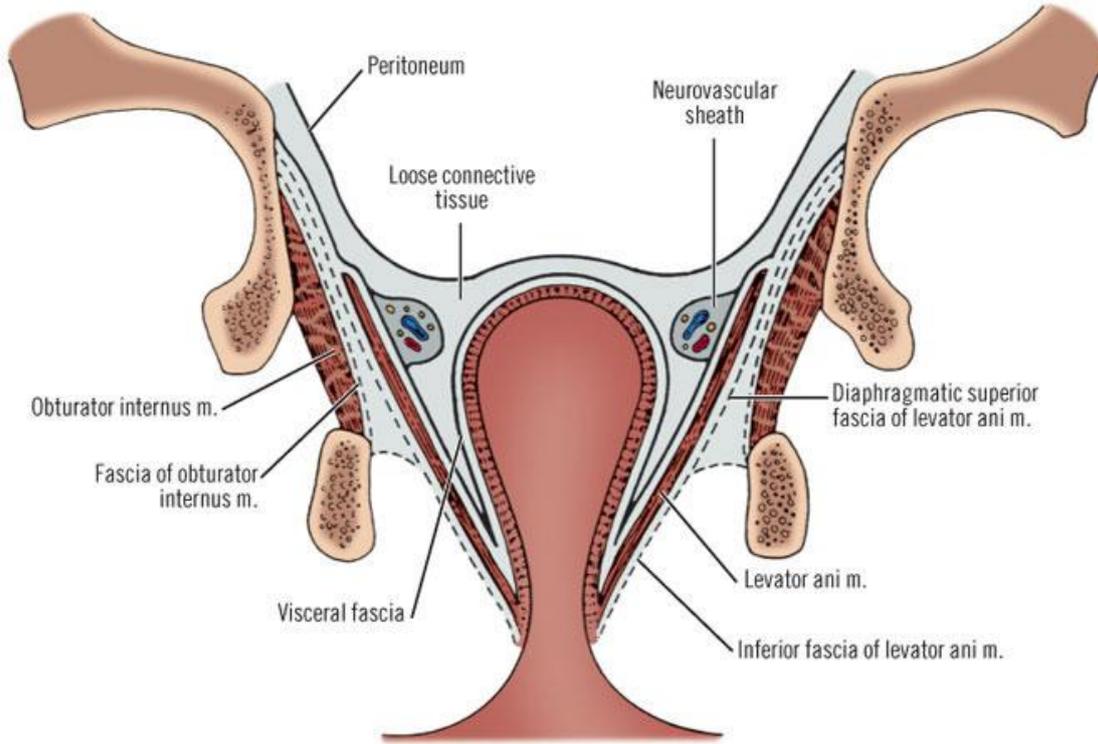
يشار إلى Mesorectum جراحياً على أنه طبقة نسيجية ليفية شحمية تختلف
في سماكتها و لكن أشدها بالخلف حوالي 2-3 سم تحوي ضمنها الأوعية الدموية و
اللمفاوية و مجموعة العقد اللمفاوية التي تنزح المستقيم، تمتد على كامل محيط
المستقيم و تغلف عادة بطبقة لفافية(8) Fascia.

إن أرضية و جدران الحوض مغلقة باللفافة الجدارية Ednoperivic-F تمتد
اللفافة المخصوصة Propria-F من اللفافة الجدارية لتغلف كامل المستقيم مع
Mesorectum كبنية واحدة تمتد من جانبي المستقيم إلى جدران الحوض الجانبية
لتشكل الأربطة الجانبية(8) Lateral Stalk.

إن اللفافة أمام العجز Presacral-F هي لفافة جدارية تغطي العجز و
العصص و الضفيرة العجزية الوريدية و الأعصاب الذاتية و عند مستوى الفقرة
العجزية الثالثة S3 يوجد تسمك لهذه اللفافة (تسمك لفاقي عجزى مستقيمي) يمتد
أمامياً و سفلياً حتى المستقيم يدعى بـ لفافة فالدير(8).

يفصل المستقيم مع Mesorectum أمامياً عن البروستات و الحويصلين
المنويين عند الذكور و عن جدار المهبل الخلفي عند النساء بتكثف لفاقي يدعى
لفافة دينوفلليه(8) (و هي أكثر بروزاً و وضوحاً عند الذكور).

يختلف في أصل هذا اللفافة فبعض المؤلفين يعتبرها امتداداً لـ اللفافة الجدارية
و البعض الآخر يعتبرها امتداداً للبريتوان نحو الأسفل(8).



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

اللفافات الحوضية للمستقيم (4)

التروية الدموية *Vascular supply*:

ينشأ الشريان المساريقي السفلي من الأبهر مقابل الجزء السفلي للفقرة القطنية الثالثة L3 على مستوى الحافة السفلية للقطعة الثالثة من العفج، و بعد أن يعطي فرع الشريان الكولوني الأيسر و حوالي 1-9 فروع سينية يمتد باسم الشريان المستقيمي العلوي Superior Rectal Artery موازياً للجدار الخلفي للمستقيم

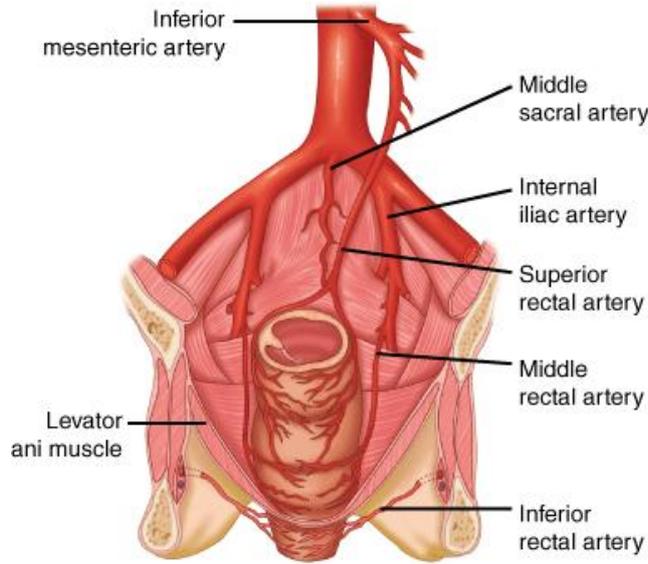
العلوي ثم ينقسم إلى فرعين أيسر و أيمن مرسلأ فروع للجزء المتوسط من المستقيم لتتفاغر مع فروع نهائية قادمة من الشريانين المستقيمين المتوسط و السفلي (10).

ينشأ الشريان المستقيمي المتوسط Middle Rectal Artery من الشريان الحرقفي الباطن و يسير ضمن الأربطة الجانبية للمستقيم مغذياً المستقيم السفلي و القسم العلوي للقناة الشرجية. هناك اختلاف واسع عند المؤلفين في منشأه و عدده و حجم فروع (10).

ينشأ الشريان المستقيمي السفلي Inferior Rectal Artery من الشريان الاستحيائي الباطن فرع الشريان الحرقفي الباطن و يدخل الوجه الخلفي الوحشي من الحفرة الوركية المستقيمية بعد عبوره قناة الكوك و يغذي القناة الشرجية بعد الخط المسنن (10).

قد يلاحظ فروع صغيرة تأتي من الشريان العجزي الناصف الذي ينشأ من الأبهر مباشرة فوق التفرع (10).

عادة تشكل الفروع النهائية للشرابين المستقيمية شبكة تفاعرية غنية تجعل المستقيم محمي ضد نقص التروية.



Source: Brunicaudi 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 (5)

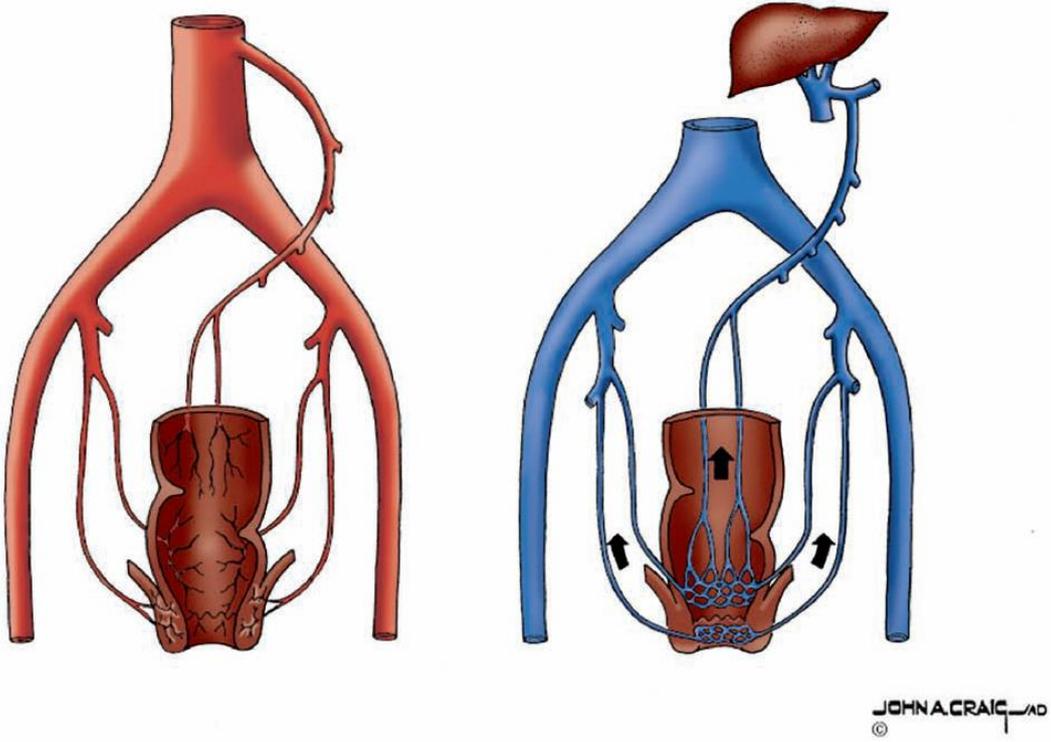
العود الوريدي *Venous drainage* :

العود الوريدي للمستقيم يساير التروية الشريانية و تنطبق هذه القاعدة على كل أوردة البطن ما عدا الوريد المساريقي السفلي⁽¹²⁾.

الجزء العلوي للمستقيم و معظم الجزء المتوسط يتم تصريفه عبر الأوردة المستقيمة في العلوية و التي تتحد لتشكّل الوريد المساريقي السفلي الذي ينتهي بدوره في الدوران البابي⁽¹²⁾.

الجزء السفلي للمستقيم و القناة الشرجية يتم تصريفه عبر الأوردة المستقيمة في المتوسطة و السفلية على الترتيب و التي تنتهي بدورها في الدوران الوريدي الجهازي عبر فروع الوريد الحرقفي الباطن⁽¹²⁾.

يشكل الاتحاد بين هذه الروافد مفاغرة بابية جهازية هامة.



العود الوريدي (6)

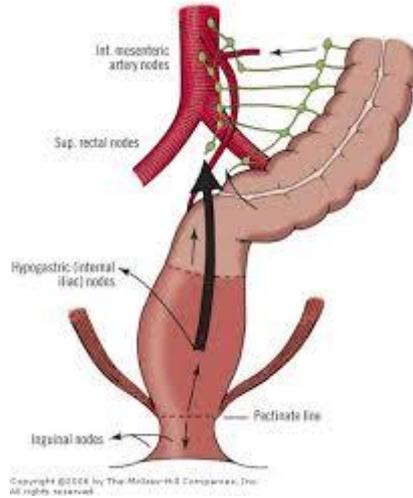
النزح اللمفاوي *lymphatic drainage*:

يمكن تمييز تصريف لمفاوي داخل الجدار و آخر خارج الجدار⁽¹⁴⁾.

- بالنسبة للتصريف خارج الجدار نميز عادة ضفيريّتين 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 و السفلية وصولاً إلى العقد الحرقفية الباطنة أما الضفيرة المتوضعة تحت

الخط المسنن فتنزح عادة نحو العقد الإربية، هناك اتفاق على وجود اتصالات بين هذه الضفائر عبر الخط المسنن (14).

- بالنسبة للتصريف داخل الجدار فتوجد أيضاً ضفيرتين و لكن المنطقة الفاصلة تقع على بعد 8 سم عن حافة الشرج، النزح فوق هذه ال مرتطقة نحو العقد الحوضية و تحتها نحو العقد الحرقفية الباطنة و الإربية (14).



النزح اللمفاوي للمستقيم (7)

: *Nerve supply* التعصيب

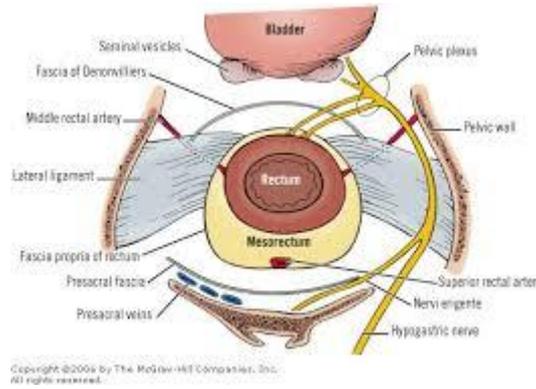
يتشارك مع تعصيب الأعضاء البولية و التناسلية الحوضية و يشمل تعصبياً ودياً و نظير ودي.

التعصيب الودي يقع على مستوى L1 و L2 حيث تأتي الأعصاب الودية و تمتد تحت منشأ الشريان المساريقي العلوي لتشكل الضفيرة المساريقية السفلية ثم تنزل الأعصاب الودية إلى الضفيرة الخلفية العلوية المتوضعة تحت مستوى تفرع الأبر

ثم تنزل الأعصاب الختلية منها إلى الحوض لتعطي فروع ودية للمستقيم السفلي و المثانة و الأعضاء التناسلية⁽¹⁶⁾.

تتحد الأعصاب اللاودية الآتية من (S2,S3,S4) مع الأعصاب الختلية أمام و وحشي المستقيم مشكلة الضفيرة الحوضية. تنشأ ألياف مختلطة من هذه الضفيرة لتعصب الأعضاء البولية التناسلية في الحوض⁽¹⁶⁾.

تتلقى المعصرة الخارجية و رافعات الشرج تعصيباً من الفرع المستقيمي السفلي فرع الاستحيائي الباطن⁽¹⁶⁾ S2,3,4.



تعصيب المستقيم (8)

سرطان المستقيم Rectal Carcinoma

إن سرطان الكولون و المستقيم من أشيع سرطانات الجهاز الهضمي في الدول المتقدمة. يشخص سنوياً حوالي 150 ألف حالة جديدة من سرطان الكولون و المستقيم, يموت منهم أكثر من 50 ألف حالة مما يجعل سرطان الكولون و المستقيم

السرطان الثاني المؤدي إلى الوفاة بعد سرطان الثدي عند النساء و سرطان الرئة عند الرجال⁽¹⁸⁾.

نسبة الحدوث متساوية عند الذكور و الإناث و تقدر نسبة تطور السرطان حوالي 5% خلال فترة حياة الإنسان و رغم أن معظم الحالات تشخص فوق عمر 50 سنة فإن 6-8% تحدث تحت سن الأربعين و تصل نسبة حدوث الأورام المتزامنة إلى 5-6%⁽¹⁸⁾.

إن التقدم في برامج المسح و التقصي أدى إلى انخفاض ملحوظ في نسبة حدوث سرطان المستقيم، كما أن التحديد المبكر مع تحسن العناية الجراحية و الطبية مسؤول عن الانخفاض الواضح في معدل الوفيات المشاهد خلال السنوات الأخيرة.

عوامل الخطورة *Risk factors* :

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

مع أن السبب الدقيق لسرطان المستقيم غير معروف بدقة فإنه يوجد عوامل وراثية و بيئية و كذلك 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 (18) 50.

عوامل خطورة وراثية:

80% من سرطان المستقيم و الكولون تحدث بشكل فرادى و الباقي 20 % ينشأ ضمن قصة عائلية معروفة (نمط وراثي واضح) و قد أدى التقدم في فهم هذه الاضطرابات الوراثية إلى التشخيص المبكر باستخدام الاختبارات الوراثية(18).

يعتبر داء البوليبيات العائلي (FAP) و الذي يعود إلى طفرة في المورثة (APC) و متلازمة لينش Lynch Syndrome (سرطان الكولون الوراثي غير البوليبي) و التي تعود إلى أخطاء بالإصلاح Mismatch Repair من أهم المتلازمات الوراثية المعروفة(18).

أظهرت البحوث الأخيرة مجموعة من العيوب الوراثية و الشذوذات الجزيئية التي ترافق تطور البوليبيات الغدية نحو سرطان الكولون و المستقيم، يمكن لهذه الطفرات أن تسبب تفعيل لمورثات ورمية (K-ras) أو تثبيط للمورثات المسؤولة عن كبح الورم (18) P53-DCC-APC.

النظرية الحالية تفترض أن السرطان يتطور من البوليبيات الغدية بتراكم هذه الطفرات(18).

عوامل غذائية:

إن ملاحظة أن سرطان الكولون و المستقيم يحدث بشكل شائع عند المجموعات التي تستهلك الشحوم الحيوانية و تقلل من تناول الألياف أدى 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 و زيت الزيتون و كذلك الأغذية الغنية بالكالسيوم و الفيتامينات (E-C-A) و مركبات الفينول النباتية يمكن أن تنقص من هذه الخطورة⁽¹⁸⁾.

تم افتراض أن الشحوم تشكل مستقلبات سمية تقوم بأذية الظهارة و يمكن للتفاعل مع الحموض الصفراوية أن تزيد الأذية مما يعزز التحول الباكر نحو السرطان⁽¹⁹⁾.

أما الأغذية الغنية بالألياف فهي تشكل حماية لهذه الظهارة من خلال زيادة سرعة مرور المواد المسرطنة و الارتباط مع مولدات الطفرات و منع تماسها مع الظهارة و تبديل PH البراز وآليات أخرى أكثر تعقيداً بكثير⁽¹⁹⁾.

داء الأمعاء الالتهابي:

إن امتداد و ازمان الإصابة له أهمية خاصة في زيادة نسبة الخطورة⁽¹⁸⁾.
ففي حالة التهاب كولون قرحي شامل فإن نسبة الإصابة بالخبثاة تشكل تقريباً 2 % بعد 10 سنوات و 8 % بعد 20 سنة و 18 % بعد 30 سنة⁽¹⁸⁾.
إن المرضى المصابين بداء كرون يشمل الكولون لهم نفس نسبة الخطورة.
أهم ما يميز السرطان عند هؤلاء المرضى هو وجود بؤر متعددة و صغيرة مع شذوذات مخاطية مترافقة Dysplasia و حصوله بأعمار أبكر⁽¹⁸⁾.

عوامل أخرى:

إن نمط الحياة المتمثل بالسمنة و قلة الرياضة تزيد من الامراضية المتعلقة بالسرطان و قد شكلت إحدى العوامل المساهمة بحدوثه(18).

إن استهلاك الكحول و تدخين السجائر لمدة تزيد عن العشرين سنة تزيد نسبة حدوث السرطانة الغدية(18).

المرضى مع مفاغرة حالبية سينية أو ضخامة النهايات (زيادة هرمون النمو البشري و زيادة عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1) لديهم خطورة مرتفعة لحدوث البوليبيات الغدية(20).

المرضى مع تشيع الحوض لديهم خطورة سرطان مستقيم ثلاثة أضعاف.

البوليبيات Polyps :

من المتفق عليه حالياً أن معظم السرطانات تتطور من بوليبيات غدية (20) Adenoma-Carcinoma-Sequence.

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

يمكن تقسيم البوليبيات إلى(20):

- ❖ ورمية Neoplastic ← أنبوبية – زغابية – أنبوبية زغابية
- ❖ عابية Hamartomatous ← شبابية Caronkite Canada-Peutzjeghers
- ❖ التهابية Inflammatory ← بوليبي لمفاوي سليم – التهابية
- ❖ فرط تنسج Hyperplastic

البوليبيات الورمية(الغدية)(20):

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

بالتعريف هي آفة عسر تصنع Dysplastic .

خطورة التطور نحو السرطان ترتبط بشكل أساسي بحجم البوليبيد و نمطه 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 البوليبيد <1 سم نادراً ما يخفي خباثة عكس البوليبيات >2 سم فتخفي خباثة حتى 35-50 %.

بالرغم من أن معظم البوليبيات لا تتطور نحو الخباثة فإن معظم سرطانات المستقيم تنشأ كبوليبيد.

يمكن للبوليبيات أن تكون لاطئة أو معنقة و معظم البوليبيات المعنقة يمكن ازلتها تنظيرياً عكس البوليبيات اللاطئة التي تحتاج لمهارات تقنية خاصة و يحتفظ بالاستئصال الجراحي في حال البوليبيات المسطحة الواسعة أو ظهور بؤر من السرطانة الغازية.

التظاهرات السريرية Clinical presentation :

قد تكون الأعراض قليلة و غير نوعية و مع تقدم المرض تزداد بالشدة و النوعية.

معظم هذه الأعراض مشابهة و مماثلة لبقية الأمراض الكولونية.

عادة ما يراجع المريض العيادة الجراحية بورم مستقيم مشخص تنظيرياً و نسيجياً و على الجراح التركيز على أبرز الأعراض و العلامات التي تثير الشك بوجود كتلة بالمستقيم و أبرزها(21):

1. الألم بالمستقيم و عادة يكون ألم ثابت و مستمر و يختلف عن الألم الماغص

بالكولون

2. الألم و الانزعاج البطني

3. تغيرات بالشهية مع فقدان وزن غير مفسر و شعور عام بالتعب و ا لوهن و

عادة ما تشير إلى آفة متقدمة

4. تبدل في تكرار الحركات المعوية و تبدل في شكل و قوام البراز و تعتبر من

العلامات الهامة المثيرة للشك

5. الشعور بعدم القدرة على إفراغ المستقيم بشكل كامل

6. هناك بعض التظاهرات المضللة مثل الحكمة الشرجية المزمنة المعندة و

سيلان مخاطي مدمى و هبوط شرج و التي تستدعي نقصي كامل و عدم

التأخير بالتشخيص

يجب الانتباه إلى بعض التظاهرات(21):

Tenesmus ← يشير عادة إلى ورم كبيرة متقدم موضعياً

ألم عند التغوط ← يقترح عادة إصابة المعصرت الشرجية

التقييم قبل العلاج Pretreatment evaluation:

يهدف التقييم الأولي للمريض المشتبه بإصابته بسرطان مستقيم:

- تأكيد التشخيص
- تحديد دقيق للمرحلة قبل العلاج و بالتالي تحديد امكانية الاستئصال الجراحي (موضعي/جذري) أو البدء بـ Neoadjuvant Therapy
- تقييم كامل للمشاكل المرافقة و للوظيفة المعوية

(22) Digital Rectal Examination (DRE):

دقيق و حيوي في تحديد مرحلة الورم سريرياً و بالتالي المرضى المرشحين
Neoadjuvant Therapy.

يسمح بتقييم حجم الورم - الحركية و التثبيت - التوضع الأمامي و الخلفي و علاقته مع المعصرة الشرجية و علاقته مع الأعضاء المجاورة (بروستات - مهبل).
يسمح بتقييم وظيفة و مقوية المعصرة الشرجية.

تنظير المستقيم الصلب (22) Rigid Proctoscopy:

هام جداً في تحديد البعد الحقيقي للورم عن حافة الشرج.
يفيد في تقييم امتداد الإصابة محيطياً Circumferential و التوجه ضمن
اللمعة Orientation.

علاقة الورم مع البروستات و المهبل و خاصة الانعكاس البريتواني كما يعطي
معلومات حيوية عن امكانية الاستئصال الموضعي للورم Transanal Excision.

(22) Colonoscopy التنظير الكولونيات التام:

فحص أساسي قبل البدء بالعلاج لنفي أورام متزامنة 2-8 % و تقييم كامل
الكولونيات لنفي امراضية أخرى مرافقة.

-فحص حوضي كامل عند النساء لتقييم الغزو المهبلي أو انتشار الورم للمبيض، و كذلك تقييم بولي عند الرجال لتحديد إصابة البروستات و المثانة(22).

:Chest/Abdominal/ Pelvic CT-scan(22)

يمكن أن يظهر امتداد الورم موضعياً و يقيم حالة العقد اللمفاوية و النقائل البعيدة بالإضافة لتقييم الاختلاطات.

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.

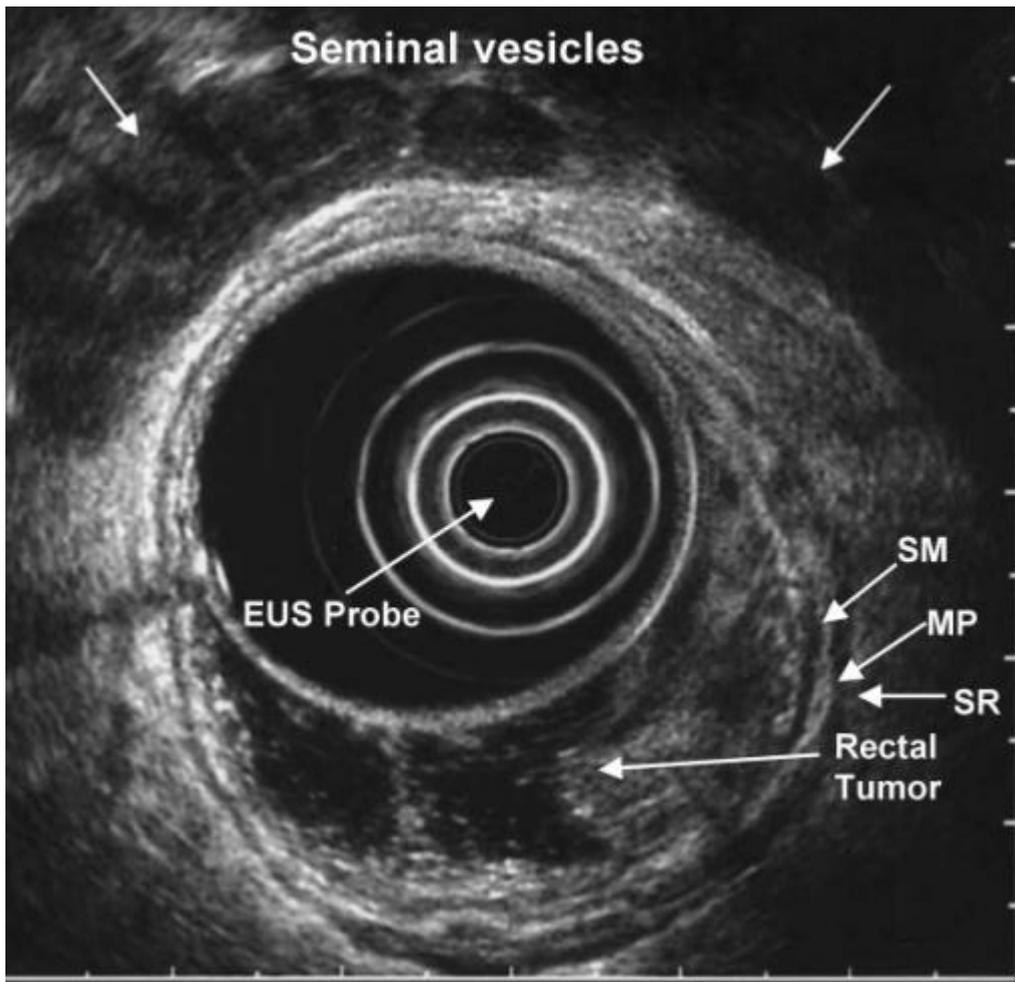
:(TRUS- endoscopic)Endoluminal Ultrasound(22)

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

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

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

يعتبر أقل دقة عند المرضى المعرضين للأشعة بسبب حدوث التليف و الوذمة.



(9) TRUS

جدول (1) TNM معدل اعتماداً على EUS

Endorectal Ultrasound (ERUS) Staging of Rectal Cancers

T stage	موجودات EUS
uT1	الاصابة محدودة ضمن المخاطية و تحت 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⁽²²⁾

- يمكن اجراؤه باستخدام / endorectal coil / surface coil.
- يسمح بساحة رؤية أكبر.
- أقل اعتماداً على الجراح مقارنة بـ TRUS.
- يسمح بدراسة دقيقة للأورام المضيقه بشدة و السادة.
- يسمح بتمييز البؤر المشتبهه خارج حدود Mesorectum مثل جدران الحوض.

- يسمح بالتنبؤ بإحتمال الحصول على حواف استئصال خالية من الورم من خلال رؤية اللفافة المحيطة ب Mesoretum و بالتالي يمكن من اختيار المرضى ذوي الخطورة العالية للنكس المرضي من أجل العلاج الرديف قبل الجراحة.



MRI يظهر سرطان المستقيم الشكل (10)

Positron Emission Tomography (Pet-scan):⁽²²⁾

- لديه دقة تصل إلى 87 % في تحديد النكس في سرطان المستقيم.
- بالرغم من دقته العالية في كشف الورم البدئي و الناكس و النقائل 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 و نوعية (CEA) المستضد السرطاني الجنيني بشكل كاف لأستخدامه في وسائل المسح فإن وجود قيم عالية < 5 ng/ml يشير إلى إنذار سيء و استمرار ارتفاعه بعد الاستئصال الجراحي يشير إلى استمرار وجود الآفة الورمية و الحاجة إلى تقييم أشمل⁽²³⁾.

- تصل حساسية (CEA) في كشف الداء الناكس إلى 80%⁽²³⁾.

التصنيف المرحلي Staging:

- يهدف تحديد المرحلة في الأورام إلى وصف الامتداد التشريحي للآفة و يفيد في وضع خطة العلاج و تقييم الاستجابة و مقارنة مختلف وسائل العلاج و تحديد الإنذار.

- يعتمد تحديد المرحلة على عمق الورم (Depth) و وجود 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 و تم تحديثه عام 2010.

Medscape®		www.medscape.com		
Dukes	AC	MAC	TNM	Description
A	A	A	T ₁ N ₀	Node-negative; limited to mucosa
	B ₁	B ₁	T ₂ N ₀	Node-negative; penetration into submucosa, not through muscularis propria
B	B ₂	B ₂	T ₃ N ₀	Node-negative; penetration through muscularis propria
		B ₃	T ₄ N 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 ₃ N ₁	Node-positive; penetration through muscularis propria
		C ₃	T ₄ N 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 (3) (24) 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 يتقرب البريتون الحشوي للعينة
Nodal stage (N)	
NX	لا يمكن تقييم إصابة العقد الليمفاوية
N0	لا يوجد إصابة للعقد الليمفاوية
N1	إصابة إلى واحدة حتى ثلاثة عقد ليمفاوية
N2	إصابة أربعة عقد ليمفاوية أو أكثر
N3	إصابة إي عقدة على مسير الأوعية الليمفاوية
Distant metastasis (M)	
MX	لا يمكن تقييم وجود نقائل بعيدة
M0	لا يوجد نقائل بعيدة
M1	يوجد نقائل بعيدة

جدول (4) ⁽²⁴⁾ 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	<i>Tany</i> , N1-3, M0	39-60
IV	<i>Tany</i> , <i>Nany</i> , 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.
- (Stage IV) تشير إلى وجود نقائل بعيدة.

علاج سرطان المستقيم *Therapy for Rectal Carcinoma*

- إن الاستئصال الجراحي هو حجر الزاوية في العلاج الشافي و يتضمن استئصال كامل الورم مع سريره اللمفاوي و أي بنى أخرى مصابة.
- إن التدبير الورمي (الكيميائي و الشعاعي) و الجراحي يختلف بشكل كبير اعتماداً على مرحلة الورم و موقعه ضمن المستقيم.
- تشريح الحوض و القرب 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 فالبرغم 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 و اللمفاوية داخل و خارج الجدار.

- يعتقد حالياً أن الانتشار البعيد (Distal Intramural Spread) يبقى محدوداً ضمن 2 سم من الورم و لم 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 و قريب 5 سم على الأقل⁽²⁵⁾.
- يجب الانتباه إلى هامش الأمان المحيطي (Circumferential Radial) حيث أن إصابة الحواف الجانبية تعتبر حالياً عامل انذاري مستقل في النكس الموضعي و البقيا.

الاستئصال الموضعي Local Excision⁽²⁵⁾:

- يمكن الوصول إلى 10 سم البعيدة من المستقيم عبر الشرح.
- بالرغم من عدم القدرة على تقييم إصابة العقد اللمفاوية نسيجياً باستخدام (Local Excision) فإن التقارير الحديثة تشير إلى نفس النتائج الورمية عند استخدام الاستئصال الموضعي في علاج المرضى مع أورام (T2,T1) مقارنة بالجراحة الجذرية و ذلك عند الالتزام بالمعايير الموصى بها.
- أهم المعايير التي تشير إلى أن الأورام قابلة للاستئصال الموضعي عبر الشرح:

1-موقع الورم و حجمه:

- أقل من 8-10سم عن حافة الشرح
- أقل من 4 سم قطراً
- أقل من 40 % من محيط اللمعة.

2-مظاهر سريرية:

-متحرك، غير مثبت

T1N0, T2N0-

3-مظاهر نسيجية:

- جيد إلى متوسط التمايز

- غياب الغزو الوعائي للمفاوي العصبي

- عادة يستطب اعطاء العلاج الريف بالنسبة لجميع (T2) و مرضى (T1) مع

مظاهر انذارية سيئة.

- يوجد أربع مقاربات للاستئصال الموضعي:

- عبر المعصرات Transsphincteric

- عبر الشرج Transanal

- عبر العصعص Trancoccygeal

- Transanal Endoscopic Microsurgery TEM

الاستئصال الجذري *Radical Resection* (25):

- يتضمن استئصال كامل القطعة المصابة من المستقيم مع تروبيتها الوعائية

و اللمفاوية و تأمين هامش أمان كاف (يعتقد أن أي حواف سليمة مجهرياً يمكن

اعتبارها كافية).

- إن التكنيك المستخدم في الاستئصال الجذري هو استئصال مساريقا

المستقيم بشكل كامل (Total Mesorectal Excision TME).

- تم اقتراح هذا المفهوم من قبل Heald بعد حصوله على نتائج هامة من حيث تحسن معدل البقيا الإجمالي و البقيا خالية من الورم.

- يتضمن TME التسليخ الدقيق مع استئصال كامل مساريقا المستقيم كوحدة متكاملة (Intact Unit).

- يعتمد TME على التسليخ الحاد تحت الرؤية المباشرة ضمن الأنسجة غير الموعاة و التي تفصل اللفافة الخاصة للمستقيم Fascia Propria و التي تغلف (Mesorectum) عن اللفافة الحوضية الجدارية المتوضعة أمام العجز.

- يؤمن هذا التكنيك الحفاظ على الأوعية الذاتية Autonomic Nerve Preservation (ANP) و تأمين الأرقاء الجيد و تجنب الدخول إلى مساريقا المستقيم.

- إن انتشار سرطان المستقيم محصور عادة ضمن لفافة المساريقا (Mesorectal Envelope) لذا فإن الاستئصال الكامل سوف يؤمن إزالة فعلية لكل الجزر الورمية و بالتالي تحسرين معدل النكس الموضعي و البقيا الإجمالية و هذا ما أشارت إليه جميع التقارير الحديثة:

* معدل النكس الموضعي 5.5% في TME مقارنة مع 11.4% في الاستئصال غير التام⁽²⁵⁾.

* معدل النكس البعيد 12.2% في TME مقارنة 19.2% في الاستئصال غير التام⁽²⁵⁾.

العلاج الرديف قبل و بعد 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.

- يعتقد أنه هناك عوامل متعددة لهذه الزيادة منها ما هو متعلق بالورم نفسه مثل الموقع التشريحي و الغزو اللمفاوي و منها عوامل تتعلق بالجراحة مثل استئصال مساريقا المستقيم بشكل تام (Excision of Mesorectum) و امتداد التجريف اللمفاوي (Lymphadenectomy).

- العديد من الدراسات أقرحت 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 يترافق مع مرضية و وفيات دفع إلى دراسة استخدام العلاج الشعاعي قبل الجراحة و بعدها Preoperative and Postoperative Radiation T خلال العقود الأخيرة.

- هناك مقاربتان لاستخدام العلاج الشعاعي قبل الجراحة تم تقييمهما⁽²⁶⁾:

- 1 تعتمد المقاربة الأولى على استخدام تشعيع عالي الجرعة قصير الأمد (جرعة 5 GY يومياً لمدة 5 أيام) قبل الجراحة بأسبوع.
- 2 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 انقاص معدل النكس الموضعي لكن فقط المقاربة الثانية chemoradiotherapy ترافقت مع انقاص مرحلة الورم Tumor Downstaging و انقاص حجم الورم البدئي Tumor Shrinkage و يحسن الحفاظ على المعصرات (26) Sphincter-preservation.
- تم تقييم استخدام العلاج الشعاعي قصير الأمد Short Course Radiation Therapy بشكل واسع في أوروبا.
- دراسة سويدية (Swedish Study)(27) أجريت على أكثر من 1100 مريض. قسم تلقى جرعة إشعاع 25 GY كلية خلال 5 أيام قبل الجراحة و القسم 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(27) (Dutch Study) قامت بتقييم نفس الجرعة و خلال نفس المدة قبل الجراحة و بالرغم من الالتزام الصارم بتكنيك TME فقد لوحظ تحسن واضح بمعدل النكس الموضعي 2.4% مقارنة بـ 8.4% دون ملاحظة تأثير واضح على معدل البقيا الإجمالية.
- في دراسة ألمانية كبرى (27) (German Study) قامت بمقارنة استخدام العلاج الكيماوي و الشعاعي (5-FU plus Radiation) قبل و بعد الجراحة , أظهرت انخفاض واضح بمعدل النكس الموضعي 6% مقارنة بـ 13% و انخفاض في معدل السمية الحادة و المزمدة 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.

- ما تزال الأبحاث جارية ومستمرة لتقييم إضافة مواد بيولوجية أو سمية (Cytotoxic Therapy or Biologic Agents) قبل أو بعد الجراحة لإنقاذ معدل النقايل البعيدة.

علاج سرطان المستقيم اعتماداً على المرحلة (28) Stage-Specific

:Therapy

Stage 0 - (Tis , N0, M0):

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

Stage I - (T1-2 , N0 , M0):

- إن الاستئصال الجذري منسوح 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.

Stage II - (T3-4 , N0, 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 الريدف للسيطرة الموضعية للورم بينما تقترح المدرسة الأخرى أن المرضى مع أورام متقدمة موضعياً سوف يستفادون من العلاج الكيماوي و الشعاعي من خلال انقاص معدل النكس الموضعي و تحسين البقيا.

- تتضمن مزايا العلاج الريدف قبل الجراحة (Neoadjuvant) انقاص حجم الورم و زيادة احتمال الاستئصال المحافظ على المعصرة و انقاص مرحلة الورم و لكن لا تخلو هذه المقاربة من بعض المساوئ و منها المبالغة في معالجة الأورام ذات مراحل مبكرة (Overtreatment) و تأثير سيء على اندمال الجروح و تليف الحوض مع ما تحمله من زيادة في معدل الاختلاطات الجراحية.

- (Tany , N1,M0) Stage III :

- معظم الجراحون حالياً يتفقون على ضرورة العلاج الريدف الشعاعي الكيماوي قبل أو بعد الجراحة عند وجود إصابة بالعقد اللمفاوية.

- لوقت قريب كان الجدل لا يزال مستمراً حول الوقت الأنسب لإعطاء العلاج الريدف 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 الريدف قبل الجراحة هي زيادة مرحلة الورم سريرياً (Clinical Overstaging).

- المؤيدون لفكرة العلاج الريف بعد الجراحة يفضلون تحديد دقيق لمرحلة الورم نسيجياً (pathologic staging) و معدل اختلاطات أثناء و بعد الجراحة أقل.

- جاءت دراسة ألمانية كبرى (German CAO/ARO/AIO-94 trail) حسمت الجدل لصالح العلاج الريف قبل الجراحة حيث أظهرت معدل اختلاطات و معدل سمية حادة مساوية للمقاربتين مع زيادة معدل التضيقاات عند استخدام العلاج الريف بعد الجراحة و انقاص النكس الموضوعي بشكل واضح عند استخدام العلاج الريف قبل الجراحة 6 % مقارنة 12 %.

-(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) و أبرز الخطوط المستخدمة في أورام الكولون و المستقيم Capecitabine أو Folfox Protocol المؤلف من:

• Fol-Folinic acid (Leucovorin)

• F-Fluoruracil(5-FU)

• OX-oxaliplatin (Eloxatin)

- عند مرضى المرحلة الرابعة (نقائل بعيدة) فإن المرضى العرضيين قد يحتاجون لإجراءات تلطيفية (Palliative Procedures). قد يستطب الاستئصال الجذري للسيطرة على الألم أو النزف أو الزحير الشديد، و قد تستطب بعض التداخلات الموضوعية كعلاج بالتخثير أو التخريب بالليزر أو وضع stent داخل

المستقيم لتجاوز الانسداد و قد يكون إجراء كولوستومي Proximal Diverting
Colostomy إجراءً كافياً لإنهاء مشكلة الإنسداد البعيد.

المراقبة و متابعة المرضى Follow-up and Surveillance :

- نسبة عالية من مرضى سرطان المستقيم المعالجين جراحياً بقصد الشفاء يعانون بعد فترة من عودة و نكس الورم relapse, بالإضافة إلى خطورة تشكل أورام جديدة في بقية الكولون. بعض هؤلاء المرضى يظهر النكس على شكل بؤر صغيرة معزولة و هؤلاء مرشحين للجراحة المنقذة Salvage Surgery, ومن الممكن تحقيق نسبة شفاء تام لذلك فإن خطط المتابعة و المراقبة بعد المعالجة تملك أهمية خاصة.

- معظم خطط المتابعة المعتمدة عالمياً تعكس النصائح المقدمة من قبل شبكة السرطان الشاملة الوطنية HCCN و التي تعكس حقيقة أن النكس يحدث بشكل أشيع خلال أول 18-24 شهر بعد اكمال العلاج.

- معايير المراقبة⁽²⁹⁾ حسب HCCN (HCCN Guidelines) :

- (1) قصة مرضية و فحص سريري كل 3-6 أشهر خلال أول سنتين ثم كل 6 أشهر لمدة 5 سنوات.
- (2) CEA كل 3-6 أشهر خلال أول سنتين ثم كل 6 أشهر لمدة 5 سنوات.

(3) Ct-scan للصدر و البطن و الحوض سنوياً لمدة 5 سنوات بالنسبة للمرضى عالي الخطورة للنكس.

(4) Colonoscopy خلال سنة من عملية الاستئصال ثم يكرر حسب الموجودات:

• وجود أدينوما ← يعاد سنوياً

• عدم وجود أدينوما ← يعاد بعد 3 سنوات ثم 5 سنوات

(5) Proctoscopy كل 6 أشهر لمدة 3-5 سنوات بعد عملية البتر المنخفض LA أو الاستئصال الموضعي.

القسم الثاني

الدراسة الإحصائية

عنوان البحث:

مقارنة العلاج الشعاعي و الكيماوي قبل و بعد الجراحة
بالنسبة لأورام المستقيم المتقدمة موضعياً

*Comparison Neoadjuvant V/S Adjuvant
Radiochemotherapy for locally advanced rectal cancers*

أهمية وهدف البحث:

- إن المعالجة الودية في سرطان المستقيم واحدة من أكثر القضايا إثارة للجدل في عالم الأورام.
- نقاط الخلاف الأساسية تكمن في إعطاء أو عدم اعطاء المعالجة الشعاعية، توقيت إعطاء المعالجة الشعاعية قبل الجراحة أو بعدها، مشاركة مع العلاج الكيماوي، ما هي الخطة الأمثل خاصة و إن سرطان المستقيم واحد من أشيع أنواع الأورام.
- تصل حدة هذا الخلاف إلى ذروتها في أورام المستقيم المتقدمة موضعياً
.Locally Advanced Stage II , III

- توجد مدرستان لكل منها مقارنة خاصة تتصح الأولى بإجراء الاستئصال التام لورم المستقيم TME و تقترح بأن تحسين التكنيك الجراحي يجنب الحاجة لأي علاج رديف قبل الجراحة و تستند إلى أن العلاج الرديف قبل الجراحة Neoadjuvant يضعف من اندمال الجروح و يزيد من تليف الحوض و الذي من شأنه زيادة نسبة الاختلاطات الجراحية (تسريب مفاغرة - تشكل نواسير) بالإضافة إلى تعريض المرضى لجرعات زائدة من العلاج overtreatment.
- أما المعارضون لهذه المدرسة فيقترحون أن مرضى سرطان المستقيم مع مرحلة متقدمة Stage II,III سوف يستفيدون من العلاج الرديف في تحسن معدلات النكس الموضعي و معدلات البقيا و بخاصة انكماش الورم Tumor Shrinkage و زيادة الاستئصال التام مع المحافظة على المعصرة Sphincter-Sparing Procedure و انخفاض مرحلة الورم Tumor Downstage.
- فإذا علمنا أن معظم الجراحين في USA ينصحون بإجراء العلاج الرديف قبل الجراحة و في أوروبا يميلون لإعطاء العلاج الرديف بحالة إصابة المعصرة أو عدم القدرة على تأمين هامش أمان كاف، لذا كان لا بد من إجراء العديد من الدراسات العشوائية خاصة بمجتمعنا لتبني وجهة نظر واضحة و تحقيق علاج أفضل للمرضى و تحديد أهمية العلاج متعدد الاختصاصات بالنسبة لسرطان المستقيم، الذي يشكل التحدي الأكبر بعلم الأورام خاصة و أن الجراحة لا تزال العماد الأساسي للعلاج الشافي لهذا السرطان.
- تهدف هذه الدراسة إلى إيجاد قاعدة بيانات تبين لنا العلاج الرديف الشعاعي الكيماوي قبل الجراحة و بعدها و أبرز الاختلاطات الجراحية و تحديد السمية و تحديد معدلات البقيا الإجمالية و معدلات النكس الموضعي و السعي الحثيث لكي تشكل هذه البيانات ركيزة يمكن الاعتماد عليها لإنقاذ و إنجاز العلاج الأمثل.

تصميم وطرائق البحث:

- إن إشراك المعالجة الشعاعية Radiotherapy مع المعالجة الكيماوية Chemotherapy بعد الجراحة أظهر حدوث نقص واضح في النكس المرضي و تحسين معدل البقاء في أورام المستقيم المتقدمة موضعياً.
- خلال العقدين الأخيرين شوهد تطور واضح في خطط العلاج الشعاعي و الكيماوي قبل الجراحة.
- ثلاث دراسات عشوائية قامت بمقارنة فعالية العلاج الكيماوي الشعاعي قبل الجراحية مع العلاج بعد الجراحية بدأت منذ التسعينات.
- دراستان في الولايات المتحدة:

1. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-01
2. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) R-3

- دراسة بدأت في ألمانيا:

The German Rectal Cancer Study Group (CAO/ARO/AIO-94)

[Working group of surgical oncology/ working group of radiation oncology/working group of medical oncology of germany cancer society]

- لسوء الحظ فإن الدراسة الأمريكية 1-94 RTOG راكمت فقط 53 مريض و أغلقت قبل انتهاء المدة المحددة.

- الدراسة الأمريكية NSABP-R-O3 راكمت حوالي 267 مريض بين عامي 93-99 مع متابعة وسطية حوالي 8.4 سنوات و أظهرت تحسن هام في البقيا الخالية من الورم Disease-Free Survival دون إظهار تحسن ملموس في السيطرة الموضوعية على الورم Local Control.

- أنجزت الدراسة الألمانية بشكل كامل و نشرت نتائجها عام 2001 و في عام 2004 و أظهرت بشكل دقيق و بعد متابعة طويلة و لعدد كاف من المرضى أفضلية العلاج الكيماوي و الشعاعي قبل الجراحة في السيطرة الموضوعية على الورم Local Control و في تخفيض مرحلة الورم Downstaging و في انقاص معدل السمية Toxicity و الحفاظ على المعصرات Sphincter Preservation

- تم تطبيق جرعة اشعاع كلية 5040 cGY أعطيت بجرعات 180 cGY أسبوعياً لمدة 5 أسابيع. تم توقيت اعطاؤها في مجموعة العلاج الريدف قبل الجراحة ب 4-6 أسابيع و في المجموعة الأخرى بعد الجراحة ب 4-6 أسابيع.

- أعطي 5FU (الفلورويوراسيل) مع العلاج الشعاعي عند الأسبوع الأول و الأسبوع الخامس بشكل تسريب مستمر 120/h و بجرعة 1000mg.m²/ day و أعطي بشكل حلقات (cycles) بجرعة 500mg.m²/day خلال 5 أيام متعاقبة أسبوعياً لمدة 4 أسابيع.

- بالنظر إلى هذه المزايا فإن العلاج الكيماوي الشعاعي قبل الجراحة أصبح هو المفضل في علاج سرطان المستقيم المتقدم موضعياً (مرحلة II , III) في معظم المراكز العالمية .

- إن تصميم الدراسة التي قمنا بها هي دراسة تراجمية Retrospective يتم فيها تقييم المرضى و تحديد مرحلة الورم قبل الجراحة باستخدام الوسائل التشخيصية المتاحة و تحديد معدلات البقايا الإجمالية و النكس الموضعي و توضيح أبرز الاختلاطات الجراحية مع تحديد السمية الحادة المترافقة مع استخدام العلاج الريدف قبل و بعد الجراحية و مقارنة هذه النتائج مع الدراسة الألمانية The German Study (CAO/ARO/AIO-94).

- يشمل البحث جميع حالات مرضى سرطان المستقيم الذين راجعوا مشافي جامعة دمشق / مشفى المواساة الجامعي - مشفى الأسد الجامعي - مشفى البيروني / و مشخص لديهم ورم مستقيم III , Stage II.

- امتدت الدراسة من 2008/1/1 و حتى 2013/12/31.

- معايير الدخول في الدراسة (Inclusion Criteria):

- 1) مرضى مشخص لديهم سرطان مستقيم مثبت نسيجياً Adenocarcinoma.
- 2) تتوضع الأورام ضمن 16 سم من حافة الشرج.
- 3) العمر >75 سنة.
- 4) يوجد دليل على غزو الورم للشحم (Perirectal Fat) cT3-4 أو إصابة في العقد اللمفية (CN⁺) مثبت بـ EUS.

5) الأورام قابلة للاستئصال الجراحي LA-AP مع الحصول على هامش خالي من الورم R0.

6) الأورام لم تنشأ على أرضية (داء بوليبيات عائلي أو امعاء التهابي).

- معايير الاستبعاد (Exclusion Criteria):

1) ورم خبيث غير Adenocarcinoma

2) سوابق علاج كيميائي أو علاج شعاعي

3) ورم مستقيم ناكس

4) أورام غير قابلة للاستئصال الجراحي

5) وجود نقائل بعيدة

6) أورام كولون متزامنة Synchronous colorectal cancer

7) أورام خبيثة أخرى

8) الحوامل / مرحلة الإرضاع

9) وجود أمراض مرافقة تؤثر أو تمنع من اعطاء العلاج الكيميائي الشعاعي

10) مرضى غير موثوقين للمتابعة

تم جمع البيانات من خلال العودة للأضابير و التواصل مع المرضى و ملء استبيان خاص لكل مريض بحيث يتم تحديد القصة المرضية و الفحص السريري و جميع الاستقصاءات الشعاعية و المخبرية لجميع المرضى الداخليين في الدراسة.

- شملت الدراسة 86 مريض ممن حققوا معايير الدخول بالدراسة بعد التدقيق في القصة المرضية و الاستقصاءات الشعاعية مع استبعاد العديد من المرضى الذين لديهم أورام متقدمة موضعياً لغياب المعلومات المتوافرة قبل أو بعد الجراحة.

- خضع المرضى إلى العمل الجراحي في مشفى المواساة الجامعي / الأسد الجامعي / البيروني.

- تلقى المرضى العلاج الكيماوي و الشعاعي في مشفى البيروني / مركز الطب النووي حسب البروتوكول المتبع.

- تم جمع البيانات و إدخالها بالحاسب و معالجتها حسب برنامج الاحصاء SPSS version 20 وتمت مقارنة النتائج باستخدام اختبار كاي مربع و تم تقييم النتائج بحيث $P \text{ value} < 0.05$ تكون ذات دلالة احصائية , و تمت مقارنة النتائج مع الدراسة الالمانية .

- تم تقسيم المرضى إلى:

ذراع 1:

- تلقوا علاج رديف كيماوي و شعاعي فقط بعد الجراحة. حيث خضعت هذه المجموعة إلى الجراحة بعد تشخيص المرض و اثباته نسيجياً. عدد أفراد هذه المجموعة 38 مريض تلقوا العلاج الرديف الكيماوي الشعاعي بعد (4-6 أسابيع) من انتهاء العمل الجراحي.

جدول (5) توزع الجنس و التشخيص النسيجي عند الذراع 1

النسبة المئوية		
	38 مريض	عدد الحالات
	60 سنة	العمر الوسطي
57,8 %	22	الجنس ← ذكر
42,2 %	16	↓ أنثى
23,6 %	9	التشخيص النسيجي ← II
76,4 %	29	↓ III

ذراع II:

- تلقوا علاج رديف كيماوي و شعاعي قبل و بعد الجراحة. حيث خضع أفراد هذه المجموعة إلى الجراحة بعد تلقي العلاج الرديف Neoadjuvant بـ 4-8 أسابيع.

- عدد أفراد هذه المجموعة 48 مريض

جدول (6) توزع الجنس و التشخيص النسيجي عند الذراع II

النسبة المئوية		
	48	عدد الحالات
	59 سنة	العمر الوسطي
% 68,7	33	الجنس ← ذكر
% 32,3	15	أنثى
% 58,3	28	التشخيص النسيجي ← II
% 41,7	20	III

- تم تسجيل متابعة المرضى بفواصل 3 أشهر خلال أول سنتين ثم 6 أشهر خلال السنوات الثلاث الأخيرة.

- تم تقييم المتابعة من خلال القصة المرضية، CBC , تحاليل مخبرية كيماوية، تنظير المستقيم أو الكولون، ايكو غرافي، CT بطن و حوض.

- المرضى و خصائص الورم:

جدول (7) خصائص الورم (البعد و نمط الاستئصال)

النسبة المئوية	ذراع II	النسبة المئوية	ذراع I	
% 66,6	32	% 71	27	<p>بعد عن حافة الشرج</p> <p>< 5 سم</p> <p>> 5 سم</p>
% 33,4	16	% 29	11	
% 29,1	14	% 34,2	13	<p>نمط الاستئصال</p> <p>APR</p> <p>LA</p>
% 70,9	34	% 65,8	25	

تقييم البقاء الاحتمالية Overall Survival

- حتى تاريخ 2013/12 بقي على قيد الحياة 55 مريض، تمت متابعتهم
وسطياً 60 شهراً.

- ذراع I:

بقي على قيد الحياة بعد فترة المتابعة الوسطية 25 مريض و توفي 13
مريض. 9 مرضى توفوا لأسباب تتعلق بورم المستقيم (ترقي المرضي، اس بلب تتعلق
بالمعالجة).

جدول(8)توزع الوفيات عند الذراع ا

النسبة المئوية		
	38	عدد الحالات
% 65,7	25	عدد المرضى على قيد الحياة بعد متابعة 60 شهر
% 34,3	13	عدد الوفيات
% 23,6	9	عدد الوفيات التي تعزى إلى الورم
% 10,5	4	عدد الوفيات التي تعزى إلى اسباب أخرى

- ذراع II:

بقي على قيد الحياة بعد فترة المتابعة الوسطية 30 مريض و توفي 18 مريض. 11 مريض توفي لأسباب تتعلق بورم المستقيم (ترقي المرضى، اسباب تتعلق بالمعالجة).

جدول(9) توزع الوفيات عند الذراع II

النسبة المئوية		
	48	عدد الحالات
% 62,5	30	عدد المرضى على قيد الحياة بعد متابعة 60 شهر
% 37,5	18	عدد الوفيات الإجمالي
% 22,9	11	عدد الوفيات التي تعزى إلى الورم
% 14,5	7	عدد الوفيات التي تعزى لأسباب أخرى

P value	ذراع II	ذراع I	
0,8513	62,5	65,7	معدل البقيا

تقييم حدوث النكس الموضعي Local Recurrence بعد الاستئصال

المجهري الكامل RO

ذراع I:

- حدث النكس الموضعي عند 8 حالات.

- المعدل الوسطي لتشخيص النكس الموضعي عند هذه المجموعة هو 16

شهر.

جدول (10) توزع حالات النكس الموضعي عند الذراع I

النسبة المئوية		
	38	عدد الحالات
% 21	8	عدد حالات النكس الموضعي
% 15,7	6	موقع الورم > 5 سم ←
% 5,3	2	← 5 سم

ذراع II:

- حدث النكس الموضعي عند 7 حالات.

- المعدل الوسطي لتشخيص النكس الموضعي عند هذه المجموعة هو 26

شهر.

جدول (11) توزع حالات النكس الموضعي عند الذراع II

النسبة المئوية		
	48	عدد الحالات
% 14,5	7	عدد حالات النكس الموضعي
% 12,5	6	موقع الورم ← > 5 سم
% 2,08	1	← < 5 سم

P value	ذراع II	ذراع I	
0,04199	%14	%21	معدل النكس الموضعي

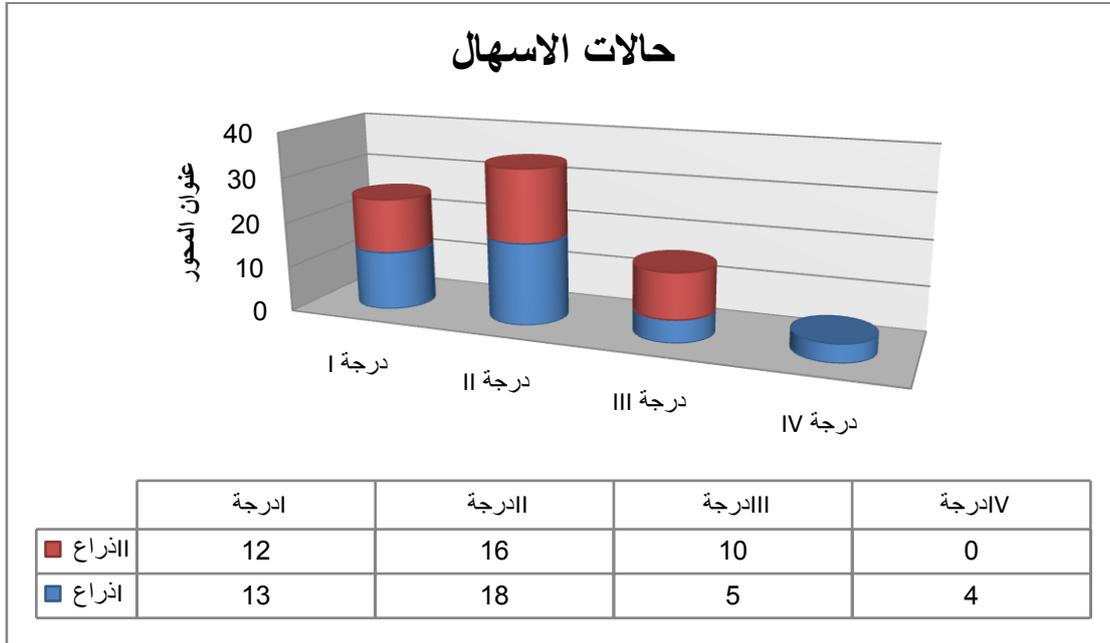
تقييم السمية الحادة Acute Toxicity:

- إن السمية الأساسية كانت الإسهال و ظهرت عند 15 مريض في الذراع I
و عند 19 مريض في الذراع II .

جدول (12) توزع حالات الاسهال

الذراع II		الذراع I		
النسبة المئوية	الحالات	النسبة المئوية	الحالات	شدة الإسهال
% 39,5	19	%39,4	15	عدد الحالات
% 12,5	6	% 13,1	5	درجة I
% 16,6	8	% 18,4	7	درجة II
% 10,4	5	% 5,2	2	درجة III
% 0	0	% 2,6	1	درجة IV

المخطط (1) توزع حالات الاسهال



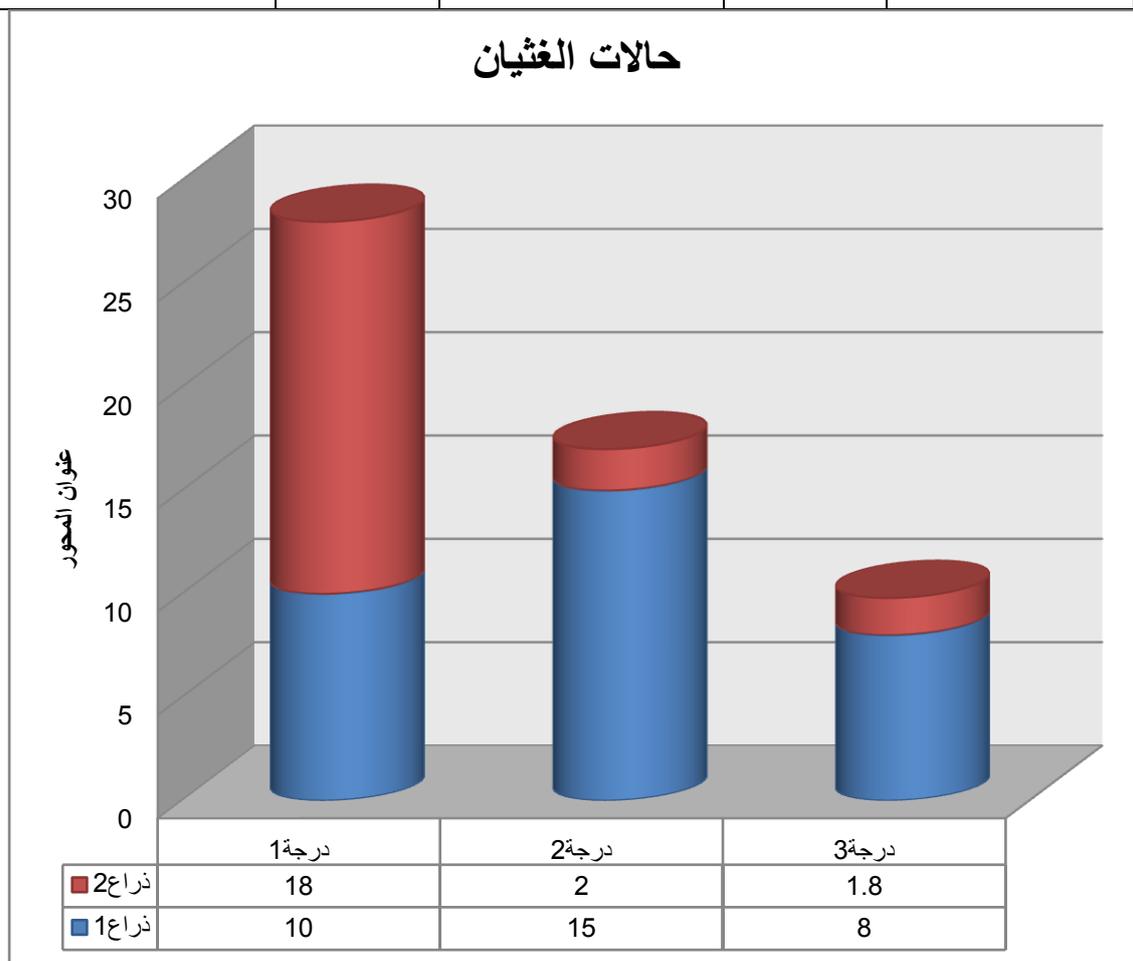
- أغلب حالات الغثيان كانت خفيفة إلى متوسطة و ظهرت عند 13 حالة في

الذراع ا و عند 11 حالة في الذراع II

جدول (13) توزع حالات الغثيان

الذراع II		الذراع ا		
النسبة المئوية	الحالات	النسبة المئوية	الحالات	شدة الغثيان
% 22,9	11	% 34.2	13	عدد الحالات
% 18,7	9	% 10,5	4	درجة ا
% 2,08	1	% 15,7	6	درجة II
% 2,08	1	% 8,7	3	درجة III
				درجة IV

حالات الغثيان



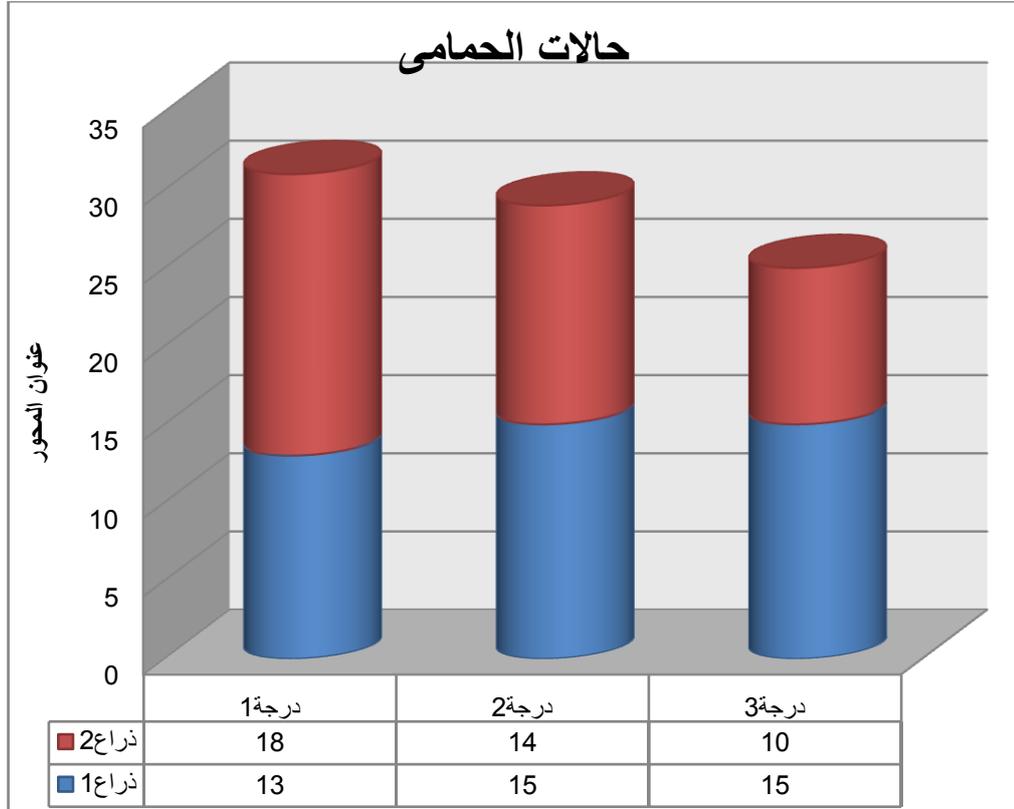
المخطط (2) توزع حالات الغثيان

- ظهرت الحمى عند 17 حالة في الذراع ا و عند 21 حالة في الذراع اا.

جدول (14) توزع حالات الحمى

الذراع اا		الذراع ا		
النسبة المئوية	الحالات	النسبة المئوية	الحالات	
% 43,7	21	%44,7	17	عدد الحالات
% 18,7	9	% 13,1	5	درجة ا
% 14,5	7	% 15,7	6	درجة اا
% 10,4	5	% 15,7	6	درجة ااا
	0		0	درجة اااا

المخطط (3) توزع حالات الحمى



_ ظهر نقص الكريات البيض عند 14 حالة في الذراع ا وعند 12 حالة في

الذراع II

	ذراع II		ذراع I	
النسبة المئوية	الحالات	النسبة المئوية	الحالات	
%39.5	19	%36.8	14	عدد الحالات
%25	12	%21.05	8	درجة I
%12.5	6	%7.8	3	درجة II
%2.08	1	%5.2	2	درجة III
	0	%2.6	1	درجة IV

P value	ذراع II	ذراع I	
0.9891	%39,5	%39,4	الاسهال
0,7953	%39,5	%36,8	نقص البيض
0,9112	%43,7	%44,7	الحمامى
0,0399	%22,9	%34,2	الغثيان

تقييم الاختلاطات بعد الجراحة:

- بشكل عام لم تظهر اختلاطات جراحية كبرى عند المرضى إلا في حالات

قليلة ويعود ذلك إلى خبرة الجراحين و الالتزام إلى حد كبيرة بأساسيات التكنيك

الجراحي.

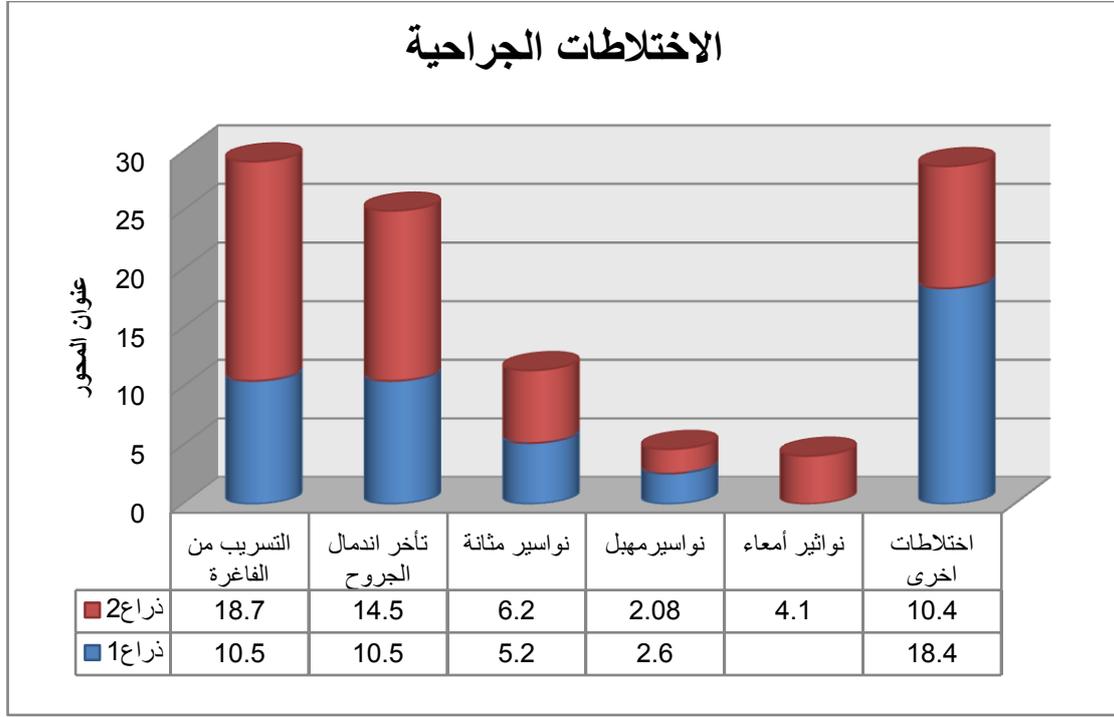
- هناك العديد من الاختلاطات الجراحية المتوقعة بعد الجراحة و تم اعتماد التسريب من المفاغرة Anastomotic Leak و تأخر اندمال الجروح Delayed Wound Healing و تشكل النواسير مع الأعضاء المجاورة للمقارنة بين المجموعتين.

- ظهرت الاختلاطات الجراحية عند 18 مريض في الذراع ا و عند 26 مريض في الذراع اا.

جدول(16) توزع الاختلاطات بعد الجراحة

الذراع اا		الذراع ا		
النسبة المئوية		النسبة المئوية		الاختلاطات
% 59,1	26	% 46,3	18	العدد الإجمالي للأختلاطات
% 18,7	9	% 10,5	4	التسريب من المفاغرة
% 14,5	7	% 10,5	4	تأخر اندمال الجروح
% 6,2	3	% 5,2	2	النواسير - مئانة
% 2,08	1	% 2, 6	1	مهبل
% 4,1	2		0	امعاء
% 10,4	5	% 18,4	7	اختلاطات أخرى

المخطط (5) توزع الاختلالات الجراحية



P value	ذراع II	ذراع I	
0,04011	%58,1	%45,3	الاختلالات الجراحية

المناقشة Discussion:

- يعرف النكس الموضعي للورم بأنه عودة ظهور الورم من جديد عند نفس المكان الأصلي أو بالقرب منه بعد فترة شافية من العلاج لا يمكن تحديد وجود الورم خلالها.

- و يشار إلى النكس الموضعي لسرطان المستقيم Locoregional Recurrence of Rectal Cancer بوجود دليل على ظهور داء ناكس ضمن الحوض بعد الجراحة الاستئصالية عند موقع المفاغرة أو جرح العجان.

- من المعروف جيداً أن معدلات النكس الموضعي تعتمد على نوعية المعالجة المقدمة للمرضى و ترتبط بنمط الاستئصال الجراحي R-classification للورم البدئي و تتراوح من 3.7 - 50 %

- بعض المؤلفين يعتبر أن النكس الموضعي يمثل تظاهر موضعي لداء منتشر بالرغم من أن حوالي 50 % من النكس الموضعي في سرطان المستقيم يحدث بشكل ترسبات معزولة و أكثر من 30 % من المرضى يموتون دون دليل على نقائل بعيدة.

- يحمل النكس الموضعي بعد الجراحة انذار سيء جداً و يشكل أكبر مشكلة بعد جراحة المستقيم و عادة ما تكون التداخلات تلطيفية و كل المقاربات الموجودة لتدبير سرطان المستقيم تقيم فعاليتها من خلال انقاص النكس الموضعي (TME - تجريف لمفاوي واسع في الحوض - غسيل جيب المستقيم بعوامل قاتلة - استخدام علاج رديف قبل أو بعد).

- حتى 80 % من النكس يحدث خلال أول سنتين من الجراحة.

- أغلب حالات النكس سوف تسبب أعراض و علامات مثل الألم الحوضي و العجاني / نرف مستقيمي.

- بالرغم من الجدل حول طريقة المتابعة Follow Up لمرضى سرطان المستقيم و غياب الوسيلة المثالية لتحديد النكس الموضعي يبقى الشك السريري مع متابعة قيم CEA و تنظير المستقيم و استخدام وسائل التصوير الشعاعية هاماً عند أغلب المراكز المختصة.

- يشكل TRUS وسيلة مشخصة وثيقة الصلة بالموضوع بعد عمليات LA و حتى بعد عمليات APR عند النساء (عن طريق المهبل) مع وجود عوامل تحد من فعاليتها:

(1) التندب الالتهابي بعد الجراحة قد يستمر لعدة أشهر

(2) التبدلات الحاصلة بعد العلاج الشعاعي قد تختلط مع النكس و خاصة بالأحياز بين العضلية و أمام العجز.

- يمتاز MRI بقدرة شخصية عالية في تقييم إصابة الاعصاب / العضلات / العظام.

- يقدم Pet-scan صورة وظيفية للأنسجة و لكن معلومات هالتشريحية تحد من جعله وسيلة معيارية.

إن نسبة حدوث النكس الموضعي عند مجموعة الذراع I "الذين تلقوا العلاج الريدف بعد الجراحة" بلغت " 21%" مقارنة ب " 14,5%" عند مجموعة الذراع II "الذين تلقوا العلاج الريدف قبل وبعد الجراحة"، وتشير هذه النتائج إلى تحسن ملحوظ بنسبة النكس الموضعي عند تطبيق Neoadjuvant Therapy مع وجود فرق احصائي $P \text{ value} < 0.05$.

وهذه النتائج تتوافق مع نتائج الدراسة الألمانية " 13% بلغ معدل النكس الموضعي عند مجموعة الذراع ا مقارنة ب 6% عند مجموعة الذراع II".

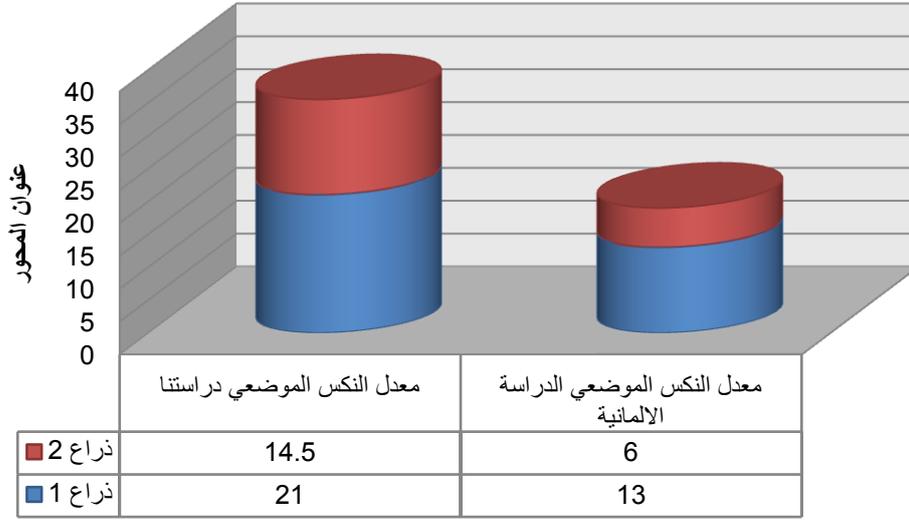
من الهام الانتباه أن تطبيق العلاج الريدف قبل الجراحة لم يظهر فقط تحسن ملحوظ بمعدل النكس الموضعي بل أجل التوقيت الوسطي لظهور النكس، فقد بلغ المعدل الوسطي لتشخيص النكس الموضعي عند مجموعة الذراع ا 16 شهر مقارنة ب 26 شهر عند مجموعة الذراع II.

بالعودة إلى دراسة العلاقة بين النكس الموضعي وموقع الورم نجد بشكل واضح زيادة معدل النكس الموضعي عند الأورام المنخفضة التي تقع على بعد أقل من 5سم من حافة الشرج، ففي مجموعة الذراع ا بلغت نسبة النكس 15,7% عند الأورام > 5 سم مقارنة ب 5,3% عند الأورام < 5 سم، وفي مجموعة الذراع II بلغت نسبة النكس 12,5% عند الأورام > 5 سم مقارنة ب 2% عند الأورام < 5 سم.

جدول (17) مقارنة النكس الموضعي مع الدراسة الألمانية

الدراسة الألمانية		دراستنا		
ذراع II	ذراع ا	ذراع II	ذراع ا	
6%	13%	14,5%	21%	معدل النكس الموضعي
4%	10%	12,5%	15,7%	معدل حدوث النكس عند الأورام > 5 سم
2%	3%	2%	5,3%	معدل حدوث النكس عند الأورام < 5سم

معدل النكس الموضعي



المخطط(6)مقارنة النكس الموضعي مع الدراسة الألمانية

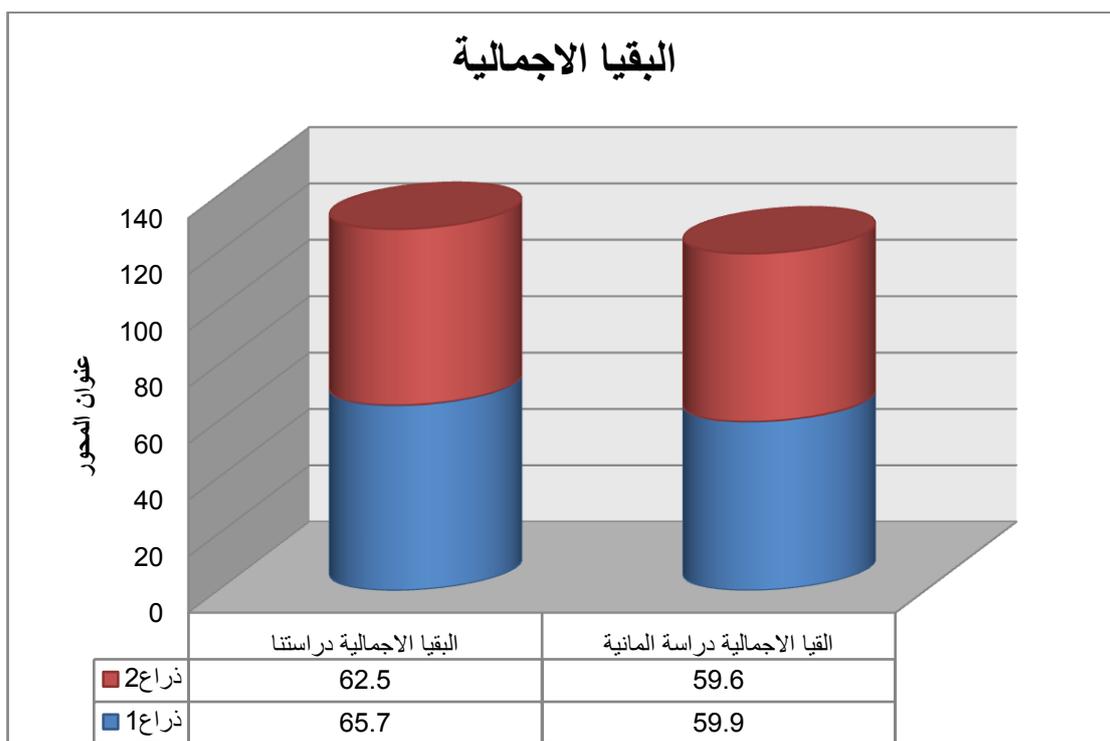
تعرف البقيا الإجمالية overall survival بالفترة الزمنية الممتدة من تاريخ تشخيص المرض وحتى بقاء المرضى أحياء، وتستخدم كثيراً في الدراسات السريرية كأحدى طرق قياس فعالية علاج جديد، وعادة يتم التعبير عنه ا خلال فترة زمنية معيارية "5 سنوات/ 10 سنوات" ويتم تمييزها عن الب قيا الخالية من ال ورم "Disease-free survival" وهي الفترة الزمنية الممتدة بعد العلاج الشافي وعندها لا يمكن تحديد أي داء ورمي ناكس.

إن معدل البقيا الإجمالية بعد فترة متابعة وسطية 60 شهر بلغ 65,7% عند مجموعة الذراع ا مقارنة ب 62,5% عند مجموعة الذراع اا، عند العودة إلى أسباب الوفيات واستبعاد الأسباب غير الورمية عند المجموعتين نجد أن الوفيات التي تعزى إلى الورم نفسه "ترقي الورم أو اختلاط علاجي" عند مجموعة الذراع ا بلغ 23,6% مقارنة ب 22,9% عند مجموعة الذراع اا، وهنا لا نجد فرق أخصائي هام "عدم

تفوق أي خطة علاجية في تحسين معدل البقيا $p \text{ value} > 0.05$ وهذه النتائج تتفق مع الدراسة الألمانية التي أظهرت معدل بقيا عند أفراد الذراع I 59,9% مقارنة ب 59,6% عند أفراد الذراع II، وذلك بعد استبعاد الأسباب غير الورمية للوفيات.

جدول (18) مقارنة البقيا الاجمالية مع الدراسة الالمانية

الدراسة الألمانية		دراستنا		البقيا الإجمالية
ذراع II	ذراع I	ذراع II	ذراع I	
59,6%	59,9%	62,5%	65,7%	



المخطط (7) مقارنة البقيا الاجمالية مع الدراسة الالمانية

- توصف السمية Toxicity بالآثار السيئة و غير المرغوبة التي تظهر لعلاج ما وقد تكون هذه الآثار مهددة للحياة.

- هناك سمية مرتبطة بالعلاج الكيماوي Chemotherapy Related Toxicity و سمية مرتبطة بالعلاج الشعاعي Radiation Related Toxicity.

- يوجد الكثير من الأعراض و العلامات السمية و تم اختيار (الاسهال، نقص البيض، الغثيان، الحمى) بسبب شيوع هذه الأعراض و مقارنتها مع الدراسة الألمانية.

- تم اعتماد شدة الإصابة بالعودة إلى معايير السمية الشائعة Common Toxicity Criteria -CTC.

الإصابة	درجة 0	درجة 1	درجة 2	درجة 3	درجة 4
نقص البيض	ضمن الطبيعي	تعداد $3000 < /mm^3$	$2000/mm^3 <$ $3000/mm^3 >$	$1000/mm^3 <$ $2000/mm^3 >$	$1000/mm^3 >$
الاسهال	لا يوجد	أقل من أربع مرات باليوم	بين 4-6 مرات / يوم	≤ 7 مرات	نتائج فيزيولوجية تتطلب عناية خاصة أو حدوث وهط وعائي
الغثيان	لا يوجد	قادر على تناول الطعام	انخفاض واضح بالتغذية الفموية	يتطلب امهارة وريدية	لا يوجد
حمى	لا يوجد	حمى خفيفة أو تقشر جاف	حمى متوسطة مع تقشر رطب محدد بجلد الثنيات	حمى واسعة مع تقشر رطب نازع واسع	نخر جلدي مع نزف

- تقوم الأدوية الكيماوية بتنشيط انقسام الخلايا و التداخل عادة عبر تركيب RNA و DNA و تدخل هذه الأدوية عبر تصنيفات عديدة كعوامل مؤلكلة Cyclophosphamide أو كمضادات مستقبلات (5FU) أو مثبطات حلقة الانقسام Vincristine.

- إن الأدوية التي تتداخل مع تركيب الحموض النووية عادة تملك تأثير أكبر على انقسام الخلايا و بالتالي تحدث تأثيرات غير مرغوبة على سرعة انقسام الخلايا في مخاطية الأمعاء و نقي العظم.

- إن التهاب الأمعاء المحرض بالعلاج الكيماوي Chemotherapy Induced Enteritis والاسهال الناجم عنه يعتبر واحد من أكثر التظاهرات السمية شيوعاً و خاصة عند استخدام الأدوية الكيماوية التقليدية.

- يتظاهر عادة بألم بطني مع نفخة و اسهال و يعزى إلى أذية الخلايا المخاطية سريعة الانقسام عادة ما يكون محصور ضمن نهاية الدقاق و لكن قد ينتشر و يتظاهر شعاعياً بتوسع أمعاء و تسمك جدار مع أو بدون علامة الهدف.

- هناك شكل من التهاب الأمعاء يسبب عادة اسهال مع ترفع حروري و يدعى التهاب أمعاء و كولون بنقص معتدلات Neutropenic Enterocolitis و يعزى إلى الانتان المتراكم على نقص الكريات البيض و يشكل Typhlitis شكل موضع منه محصور بالأعور و الكولون R.

- يعتبر الغثيان و الأقياء من أشيع الأعراض المرافقة المزعجة و هناك الغثيان الذي يحدث ضمن 24 ساعة من بدء العلاج الكيماوي و الذي قد يتأخر حتى 5 أيام و هناك الغثيان المعند الذي يستمر حتى مع الجرعات المتكررة و الخفيفة من الأدوية الكيماوية. بعض حالات الغثيان تعزى إلى التحريض القادم من مخاطية

الأمعاء الملتهبة و البعض ناجم عن ارتفاع تراكيز السيروتونين و مستقبلاته 5H1AA و المادة P المحرزة لمركز الغثيان.

- تترافق السمية الكيماوية مع تثبيط النظام المصنع للكريات الدموية Hematopoietic System مما يضعف القدرة الدفاعية للثوي و يحد من الجرعة العلاجية المطلوبة. و يعتبر نقص المعتدلات Neutropenia أكثر المشاكل خطورة و قد يترافق مع انتان مهدد للحياة بالإضافة إلى انقاص و تأخير الجرعة المطلوبة مما يؤثر سلباً على النتائج المطلوبة.

- تعرف Neutropenia عادة بإنخفاض تعدد المعتدلات Neutrophil إلى أقل من 500 كرية / مم³ و التي تشكل المركب الخلوي الأولي في الاستجابة الالتهابية و تساهم بشكل حيوي في بدء الاستجابة المناعية.

- إن نقص المعتدلات المحرض بالعلاج الكيماوي Chemotherapy Induced Neutropenia قد يحدث من دون أي أعراض أو علامات دالة على الالتهاب بسبب غياب الاستجابة الالتهابية. و لكن وجود ترفع حروري < 38 لمدة تزيد عن الساعة / يوم يوجه بقوة نحو تشخيص الحالة، و غالباً ما تستمر نوبة نقص المعتدلات وسطياً 7-10 أيام.

- يترافق نقص البيض مع مراضة مرتفعة تتطلب الاستشفاء و ارتفاع تكلفة المعالجة مع نتائج سريرية غير مرغوبة.

- إن الآثار السلبية Adverse Effects للعلاج الشعاعي تعتمد بشكل أساسي على جرعة الإشعاع المأخوذة و يشار إلى السمية الشعاعية الحادة Acute Radiation Toxicity (Radiation Syndrome) بمجموعة من الأعراض و العلامات التي تظهر خلال 24 ساعة من التعرض لجرعات عالية من الأشعة حيث

يسبب الإشعاع انحلال و تآذي خلوي يعزى إلى أذية DNA و بقية البنى الجزيئية الأساسية ضمن الخلية و جدارها في أنسجة مختلفة و تتظاهر هذه الأذية بتأخر اندمال الجروح و التهاب جلد شعاعي (خاصة في العجان و الثنيات) و التهاب مثنانة.

- يشير التهاب الجلد الشعاعي Cutaneous Radiation Dermatitis إلى مجموعة التظاهرات الجلدية التي تظهر خلال ساعات من التعرض للأشعاع و قد تستمر لاسابيع و تشمل بداية احمرار و حما مى مع أو بدون حكة و يبدأ الاحمرار بالاشتداد مع ظهور فقاعات و حويصلات و بداية تقرحات.

- في معظم الحالات يحدث الشفاء و الاندمال عند هذه المرحلة، إلا أن بعض الحالات قد تسبب ضرر أو تليف بالغدد العرقية و الدهمية و تساقط أشعار دائم مع زيادة بالتصبغات الجلدية و نخر جلدي.

نسبة حدوث الإسهال والحمامى كانت مماثلة تقريبا عند المجموعتين 39,4% عند مجموعة الذراع ا و 39,5% عند مجموعة الذراع II بالنسبة للإسهال و 44,7% عند مجموعة الذراع ا و 43,7% عند مجموعة الذراع II بالنسبة للحمامى".

بلغت نسبة نقص الكريات البيض 36,8% عند مجموعة ذراع ا مقارنة ب 39,5% عند مجموعة الذراع II، بينما بلغت نسبة حدوث الغثيان 34,2% عند مجموعة الذراع ا مقارنة ب 22,9% عند مجموعة الذراع II.

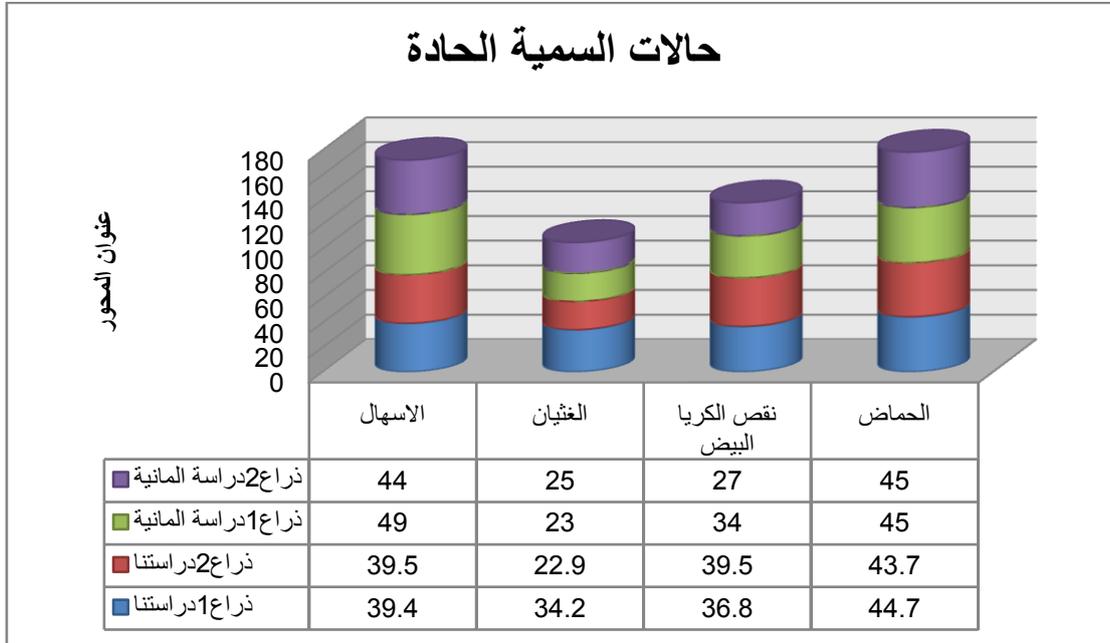
- باستثناء الغثيان لا يوجد فرق احصائي هام بين مجموعتي الدراسة
P value >0.05 وعدم افضلية تجنب العلاج الرديف قبل الجراحة للاقلال من

الاثار السمية الحادة . و تتفق هذه النتائج تقريبا مع نتائج الدراسة الالمانية التي اشارت الى تقارب بمعدل السمية الحادة بين المجموعتين .

يظهر الجدول التالي مقارنة هذه النتائج مع الدراسة الألمانية

جدول(19)مقارنة السمية الحادة مع الدراسة الالمانية

الدراسة الألمانية		دراستنا		
ذراع II	ذراع I	ذراع II	ذراع I	
44	49	39,5	39,4	الإسهال
25	23	22,9	34,2	الغثيان
27	34	39,5	36,8	نقص البيض
45	45	43,7	44,7	الحمامى



المخطط(8)مقارنة السمية الحادة مع الدراسة الالمانية

- يشكل سرطان المستقيم مصدر هام للمراضة و الوفيات ليس بسبب السرطان نفسه فقط بل أيضاً بسبب كثرة الاختلاطات الجراحية و صعوبة تدبيرها و لا يزال العمل الجراحي يشكل أساس المعالجة الشافية و كذلك التلطيفية.
- عادة ما يشير تأخر أو توقف خروج الغاز مع تطبل البطن و بداية نز قحي من الجرح مع ترفع حروري و نقص في الإدرار مع تسرع نبض إلى بداية ظهور هذه الاختلاطات.
- تقسم هذه الاختلاطات إلى اختلاطات أثناء الجراحة مثل النزف / أذية أمعاء / أذية حالبية / أذية مثانة و اختلاطات بعد الجراحة و أهمها الإنتانات و التسريب من المفاغرة و تشكل النواسير.
- يشكل العمر المتقدم و سوء التغذية و وجود مشاكل صحية مرافقة (قلبية - رئوية - كلوية) و السمنة عوامل خطورة تزيد من احتمال هذه الاختلاطات.
- يشكل التسريب من المفاغرة أكثر المشاكل خطورة في جراحة الأمعاء و يتراوح معدل حدوثه من 3-20% و تعزى ثلث حالات الوفيات على الأقل بعد جراحة المستقيم إلى التسريب.
- معظم الدراسات التحليلية تشير إلى أن سرطان المستقيم المنخفض و الذكورة و قصة جراحية حوضية سابقة تبقى عوامل الخطورة الأكبر لحدوث التسريب.
- رغم زيادة نسبة حدوث التضيقات باستخدام م الستابلر فلا يوجد فرق هام بنسبة التسريب بين استخدام الستابلر أو المفاغرة اليدوية handsewn.
- و بسبب غياب العلامات النوعية عن أغلب المرضى فإن الشك السريري يجب أن يبقى موجوداً و خاصة عند وجود عوامل الخطورة السابقة و يستخدم CT scan مع حقن عبر المستقيم بشكل واسع لنفي أو تأكيد التشخيص.

يتطلب حدوث الاندمال الجيد عدة مراحل متتابعة تبدأ بالأرقاء الجيد
Hemostasis ثم مرحلة الالتهاب ثم مرحلة التكاثر (إعادة لتشكل الظهارة و تشكيل
أوعية جديدة و بدء تركيب الكولاجين) ثم مرحلة إعادة البناء
(النضج) Remodeling.

تم تمييز العديد من العوامل التي تؤثر سلباً على عملية اندمال الجروح كعوامل
موضعية (نقص التروية و الأكسجة، انتان، وجود أجسام أجنبية) و عوامل جهازية
(العمر و الجنس، السكري، اضطرابات وراثية، بدانة، استخدام الستيروئيدات،
التدخين، الكحول، نقص الألبومين).

معظم الأدوية الكيماوية و كذلك التأثير الشعاعي صمم من أجل تثبيط
الاستقلاب الخلوي و الانقسام السريع و تشكيل أوعية جديدة و بالتالي التأثير على
مختلف مراحل اندمال الجروح.

تقوم الأدوية الكيماوية بتثبيط تركيب DNA , RNA , تركيب البروتين و
بالتالي نقص في تركيب و تكاثر مصورات الليف و نقص انتاج الكولاجين و انقاص
تشكل أوعية دموية جديدة بمنطقة الالتئام و تأخير هجرة الخلايا نحو الجرح و
انقاص تقلص و تماسك الجرح Contraction of wounds بالإضافة إلى اضعاف
الطور الالتهابي و بالتالي زيادة حدوث الانتان و الذي يؤدي إلى ضعف اندمال
الجروح.

يشكل الناسور المستقيمي المثاني Rectovesical fistula اتصال شاذ (غير
طبيعي) بين جوف المستقيم و جوف المثانة و بالرغم من عدم شيوعه فهو يسبب
مراضة واضحة و تأثير سلبي على نوعية الحياة عند المريض , و يحدث غالباً نتيجة

لوجود أورام متقدمة و خاصة بعد إجراء الجراحة وقد يعزى إلى اسباب رضية أو اختلاطات طبية المنشأ Iatrogenic injuries.

قد يتظاهر بأعراض بولية أو هضمية و تشكل الأعراض البولية السفلية أعراضاً شائعة بيلة غازية pneumaturia بوجود حتى 70 % و بيلة غائطية موجودة عند 50 % و انتانات بولية متكررة UTIs مع أو بدون وجود بول ذو رائحة كريهة مع قطرات عكرة ضمن البول.

يشير الناسور المستقيمي المهلي Rectovaginal fistula إلى اتصال شاذ بين جوف المستقيم و جوف المهبل و تعتمد الأعراض على حجم الناسور فقد يسمح بمرور الغازات أو المخاط أو حتى المواد البرازية مسبباً سلس برازي مع انتانات بولية و مهبلية متكررة، يعتبر الرض الناجم عن الولادة الصعبة من أهم أسباب تشكله و تصل حتى 80%.

تشكل جراحة الحوض أسباب هامة أيضاً و خاصة بعد جراحة المستقيم الأمامية و جراحة البواسير و اصطلاح اضطرابات أرضية الحوض (هبوط المستقيم، قبلة المستقيم، السلس) كما أن تفجير خراجات الحوض الواسعة يحمل خطورة عالية لتشكل النواسير بسبب تهتك الأنسجة.

يتطور الناسور المهلي وسطياً عند 6 % من النساء بعد تشيع الحوض و يعتمد ذلك على جرعة الاشعاع، تعتبر هذه النواسير أكثر شيوعاً بعد تشيع الأورام النسائية (عق الرحم، المهبل) و يجب التمييز بين النواسير التي تحدث باكراً و التي تشير عادة إلى عود الورم (نواسير ورمية) و بين النواسير التي تتأخر حتى سنوات

(نواسير تحدث بسبب الاشعاع) و تترافق عادة مع تضيقات في المستقيم و يتطلب التشخيص الدقيق فحص تحت التخدير العام مع أخذ خزعات متعددة.

بلغت نسبة حدوث الإختلاطات الجراحية 46,3% عند مجموعة الذراع ا مقارنة ب 59,1% عند مجموعة الذراع اا . أبرز هذه الإختلاطات هو التسريب من المفاغرة الذي بلغ 10,5% عند الذراع ا مقارنة ب 18,7% عند الذراع اا، وتأخر اندمال الجروح 10,5% عند الذراع ا مقارنة ب 14,5% عند الذراع اا.

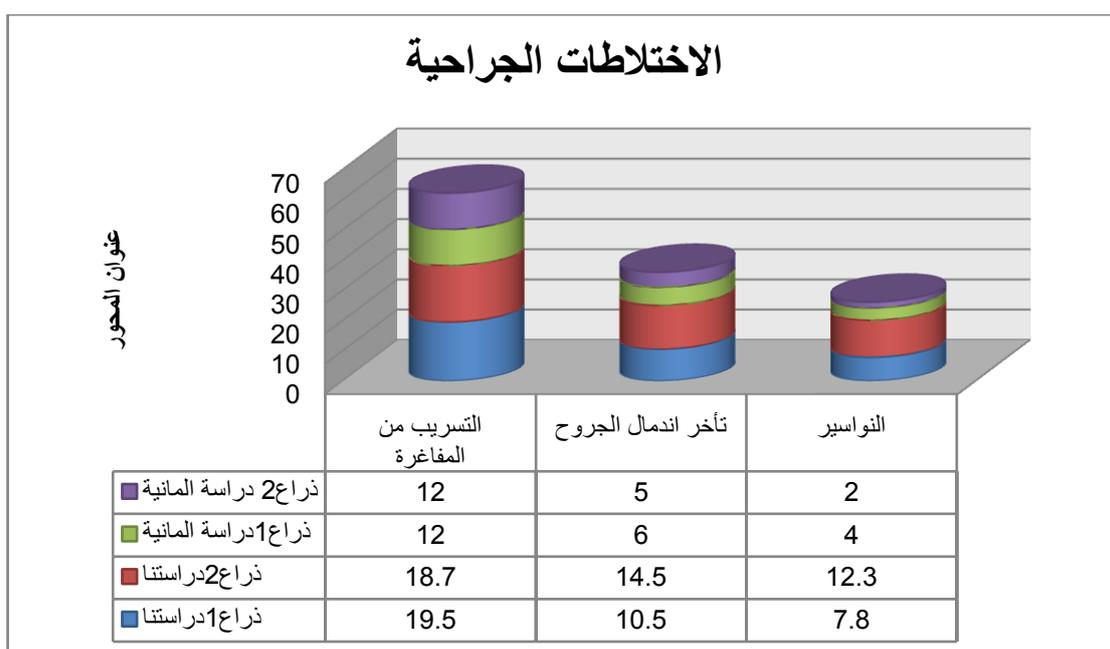
تشير هذه النسب إلى وجود فرق احصائي بين المجموعتين و زيادة خطورة الاختلاطات الجراحية عند تطبيق العلاج الرديف قبل الجراحة. و هذه النسب لا تتفق مع الدراسة الالمانية التي أشارت إلى عدم وجود فارق بين المجموعتين .

ويظهر الجدول التالي مقارنة هذه النتائج مع الدراسة الألمانية.

جدول(20)مقارنة الاختلاطات الجراحية مع الدراسة الالمانية

الدراسة الألمانية		دراستنا		
ذراع ا	ذراع اا	ذراع ا	ذراع اا	

34,5	34	59,1	46,3	العدد الإجمالي
13	12	18,7	19,5	التسريب من المفاغرة
5	6	14,5	10,5	تأخر اندمال الجروح
2	4	12,3	7,8	النواسير



المخطط (9) مقارنة الاختلالات الجراحية مع الدراسة الالمانية

الاستنتاجات:

- أظهرت دراستنا وجود فائدة هامة في إنقاص معدل حدوث النكس الم وضعي عند تطبيق العلاج الكيماوي و الشعاعي قبل وبعد الجراحة مقارنة مع تطبيقه بعد الجراحة فقط. بالإضافة إلى تأخير وقت ظهور النكس الم وضعي عدة أشهر على الأقل، بالرغم من إنخفاض التحسن الملحوظ كلما اقترب الورم من حافة الشرج "الأورام > 5 سم".
- لم تظهر دراستنا وجود فارق إحصائي هام في معدل البقاء الإجمالية بعد فترة متابعة وسطية 60 شهر "عدم تفوق أي خطة علاجية" وذلك بعد استبعاد الأسباب غير الورمية للوفيات "الت ركيز على ترقي المرض أو اختلاط علاجي".
- بالرغم من الخوف المبرر عند تطبيق العلاج الكيماوي الشعاعي وبعد الجراحة في سرطان المستقيم فإن نسبة حدوث السمية الحادة "الإسهال، نقص البيض، الغثيان، الحما مي" لم تزيد مقارنة مع تطبيق العلاج ال رديف بعد الجراحة فقط.
- تبقى الاختلاطات الجراحية هي العائق الوحيد عند تطبيق العلاج الرديف قبل وبعد الجراحة مقارنة مع تطبيقه بعد الجراحة فقط . فقد أظهرت دراستنا وجود فارق إحصائي هام بهذه الاختلاطات "التسريب من المفاغرة، تأخر اندمال الجروح، النواسير" عند تلقي المرضى العلاج الرديف قبل الجراحة "مجموعة الذراع ا".

التوصيات:

1. اعتماد العلاج الشعاعي الكيماوي قبل وبعد الجراحة "Neoadjuvant therapy" في أورام المستقيم المتقدمة موضعياً Stage II, III بهدف تحسني معدل النكس الموضعي.
2. تقييم المرضى المصابين بسرطان المستقيم بشكل كامل قبل البدء بالخطة العلاجية المقترحة بسبب الاختلافات الهامة بالخطة المقترحة اعتماداً على مرحلة الورم.
3. السعي الحثيث لتطوير الأدوية الشعاعية والكيماوية للإقلال من الآثار الجانبية لها بما لذلك من أهمية في تحسين جودة الحياة.
4. اعتماد التصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر الشرج والشراكة مع مرنان الحوض كوسيلة استقصاء روتينية عند مرضى سرطان المستقيم.
5. التطوير المستمر بوسائل التكنولوجيا الجراحي والفهم الواعي لأهمية التسليخ الدقيق لجراحة المستقيم لإنقاص معدل الأختلاطات الجراحية.
6. إجراء دراسات تقديمية و خاصة أورام المستقيم المنخفضة تشمل عدد مرضى أكبر ولمدة أطول للحصول على متابعة ونتائج أفضل وأدق.

المراجع باللغة العربية:

- كتاب الأستاذ الدكتور سهيل سمعان، الأمراض الجراحية، جامعة دمشق، 2001-2002م.
- كتاب الأستاذ الدكتور أحمد أبو قاسم، أ. د حمزة الأشقر، أ.د محمد الأحمد، جراحة ثدي وعنق وكولون وأورام، جامعة دمشق، 2005-200م.
- كتاب الجراحة العامة للأستاذ الدكتور أحمد أبو قاسم وزملاءه، جامعة دمشق، 2009م.

المراجع باللغة الإنكليزية:

1. Balthazar EJ. Congenital positional anomalies of the colon: Radiographic diagnosis and clinical implications. GastrointestRadiol 1977;2:41-47. [PubMed: 615801]
2. Davies MRQ. Anatomy of the nerve supply of the rectum, bladder, and internal genitalia in anorectal dysgenesis in the male. J PediatrSurg 32(4):536-541, 1997.
3. Garcia-Aguilar J, Shi Q, Thomas CR Jr, et al. A phase II Trial of Neoadjuvant Chemoradiation and Local Excision for T2N0 Rectal Cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. ANN SurgOncol. 2012;19:384-391.
4. Gordon PH, Nivatvongs S. Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus. St. Louis: Quality Medical Publishing, 1992, p. 7.

5. Grant JCB, Basmajian JV. Grant's Method of Anatomy (7th ed). Baltimore: Williams & Wilkins, 1965, p. 258.
6. Greene FL PD, Fleming ID, Fritz A, et al: AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York: Springer, 2002.
7. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg.* 2005; 241:829–838.
8. Haagensen CD. General anatomy of the lymphatic system. In: Haagensen CD, Feind CR, Herter FP, Slanetz CA Jr, Weinberg JA. *The Lymphatics in Cancer*. Philadelphia: WB Saunders, 1972, p. 30.
9. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg.* 1998;133: 894–899.
10. Heald RJ, Moran BJ: Embryology and anatomy of the rectum. *SemSurgOncol* 1998; 15:66
11. Henry MM, Parks AG, Swash M. The pelvic floor musculature in the descending perineum syndrome. *Br. J Surg* 1982;69:470–472. [PubMed: 7104636]
12. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003;53:5.
13. Levin B, Brooks D, Smith RA, et al: Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests, and stool screening using molecular markers. *CA Cancer J Clin* 53:44, 2003. [PMID: 12568443]

14. Martnez ME, McPherson RS, Annegers JF, Levin B. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for colorectal adenomatous polyps. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:274–279.
15. Maurer CA, Renzulli P, Meyer JD, Buchler MW. [Rectal carcinoma. Optimizing therapy by partial or total mesorectum removal]. *ZentralblChir* 1999;124:428–435. [PubMed: 10420530]
16. Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, et al. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut.* 1984;25:437–444.
17. National Comprehensive Cancer Network. Rectal cancer (NCCN Practice Guidelines in Oncology).
18. 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]
19. Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. The mesenteric circulation: anatomy and physiology. *SurgClin North Am* 77(2):289–306, 1997
20. Shafik A. A new concept of the anatomy of the anal sphincter mechanism and the physiology of defecation: IV. Anatomy of the perianal spaces. *Invest Urol* 13:424, 1976. [PubMed: 1270238]
21. Siddharth P, Ravo B. Colorectal neurovasculature and anal sphincter. *SurgClin North Am* 1988;68:1185–2000. [PubMed: 3194816]

22. Skandalakis JE, Gray SW. Embryology for Surgeons (2nd ed). Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
23. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in respectable rectal cancer. N Engl J Med. 1997;336:980–987.
24. Tiret E, Pocard M. [Total excision of the mesorectum and preservation of the genitourinary innervation in surgery of rectal cancer]. Ann Chir 1999;53:507–514. [PubMed: 10427843]
25. Ueno H, Mochizuki H, Fujimoto H, Hase K, Ichikura T. Autonomic nerve plexus involvement and prognosis in patients with rectal cancer. Br J Surg 2000;87:92–96. [PubMed: 10606917]
26. Van Damme JP, Bonte J. Vascular Anatomy in Abdominal Surgery. Stuttgart: ThiemeVerlag, 1990 ,45–50.
27. Van Damme JPJ. Behavioral anatomy of the abdominal arteries. SurgClin North Am 73(4):699, 1993
28. Williams PL (ed). Gray's Anatomy (38th ed). New York: Churchill Livingstone, 1995, pp. 1608–1609.
29. Williams PL (ed). Gray's Anatomy, 38th Ed. New York: Churchill Livingstone, 1995, p. 1218 .