

Patients with *large*, clinical stage, IIIA (T3N1M0) tumors stage (IIIB ,IIIC)

Preoperative chemotherapy should be considered in these patients if they have any of

the following:

- *T3-T4 disease .

- *Node-positive disease.

- *Tumors that need *down sizing* for surgery.
(large tumor according to the small breast size)

Benefits of preoperative systemic therapy

- *Facilitate breast conservation.
- *Can render inoperable tumors operable.
- *Provide important prognostic information based on response to therapy particularly in patient with triple negative and Her2 positive.
- *Allow time for Genetic testing.
- *Allow time to plan breast reconstruction in patient electing Mastectomy.



Allow opportunity to **modify** treatment of **no**
response with treatment before.

radiation if axillary .Allow giving **smaller radiotherapy** ports or less
lymph nodes cleared

سرطان الكولون

و سرطان المستقيم

مقدمة:

إن سرطانات الكولون و المستقيم تعد **ثالث** أشيع **السرطانات** **حدوثاً** و **تسبباً** **بالوفاة**.
أكثر من 140000 حالة جديدة كل سنة (في الولايات المتحدة).
حوالي 50000 حالة وفاة بسبب سرطان الكولون (في الولايات المتحدة).

يعيش حالياً أكثر من 1.1 مليون أمريكي بتشخيص حالي أو سابق لسرطان الكولون أو المستقيم.

عوامل الخطر المسببة لحدوث سرطانات الكولون و المستقيم

العمر:

90% من الحالات تحدث في عمر الـ 50 عاماً.

الجنس:

بشكل طفيف يبدو أن **الرجال أكثر إصابة**، لكن بشكل عام فإن كلا الجنسين عرضة للأصابة.

العرق:

الأمريكيين من أصول إفريقية يملكون نسبة وقوع و وفيات أكبر من باقي سكان الولايات المتحدة، بينما البيض هم الأقل إصابة.

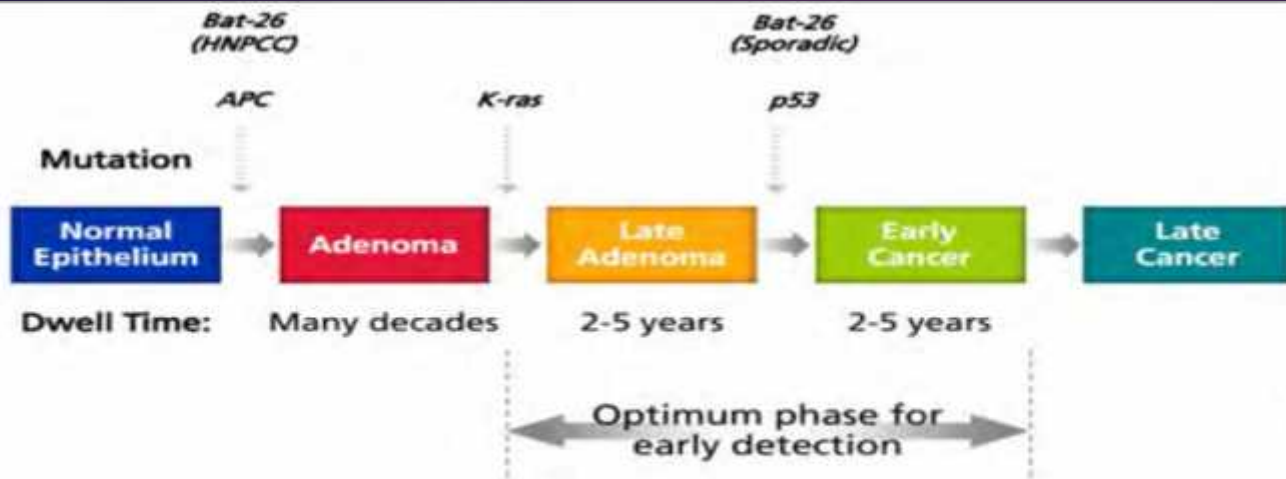
تزداد المعدلات في آلاسكا و في بعض القبائل الهندية و لدى اليهود الأشكناز.

عوامل الخطورة العائلية

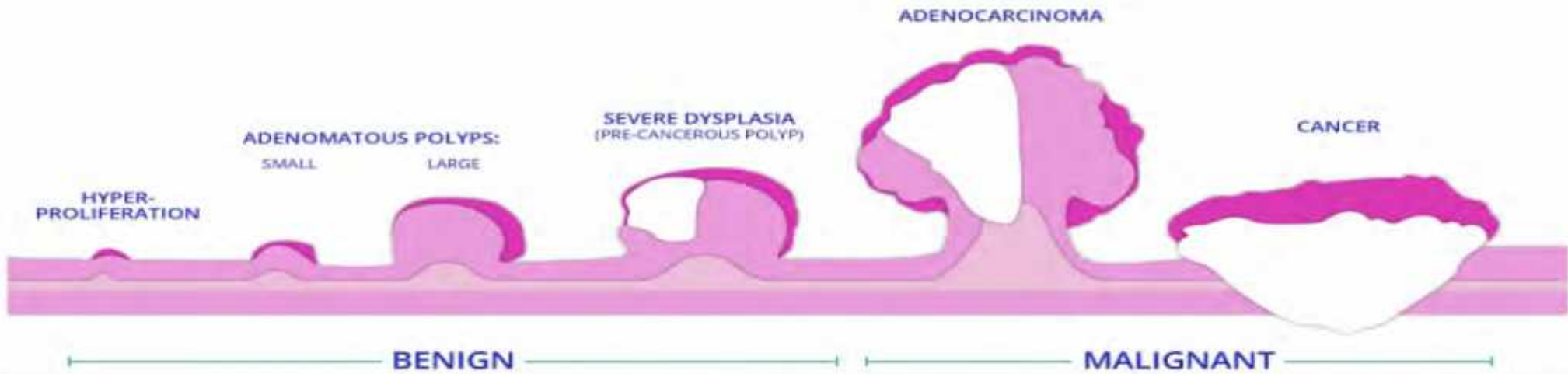
متلازمات وراثية، وغيرها..

عوامل الخطورة الشخصية

الإصابة بمرض
التهاب أمعاء مزمن.



مخطط يوضح نظرية التحول السرطاني في الكولون و المستقيم، ونلاحظ أنها تستغرق سنوات عدة



الوقاية من سرطانات الكولون و المستقيم

أدوية مفيدة للوقاية:

✓ الفيتامين D.

✓ الكالسيوم.

✓ Fluoramfetamine (FA).

✓ الأسبرين.

نمط الحياة الصحي، و تناول كل شيء باعتدال:

✓ تناول الفواكه و الخضار الغنية بالألياف.

✓ تقليل اللحوم الحمراء و اللحم المعالج (المعلّب).

✓ تقليل الكحول و التدخين.

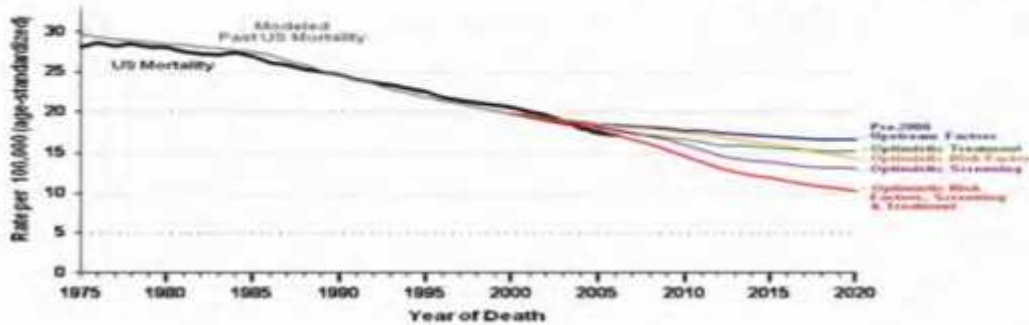
✓ تخفيف الوزن و إجراء التمارين الرياضية، منعاً لحدوث البدانة.

تنظير الكولون:

✓ و يعد **اختبار مسح هام**.

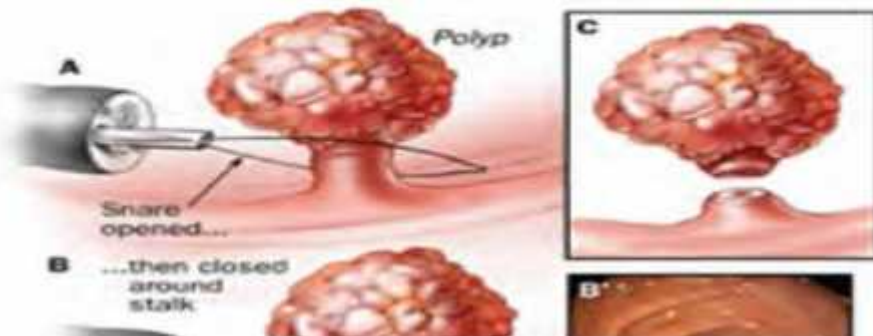
اختبارات المسح:

- تطلب اختبارات المسح للبالغين ابتداءً من الـ 50 عاماً، **للأشخاص متوسطي الخطورة**.
 - تحري الدم الخفي في البراز **Fecal occult Blood Test** سنوياً.
 - تنظير السين بالمنظار المرن كل 5 سنوات، أو تنظير الكولون كل 10 سنوات.
- إن اختبارات المسح للأشخاص عاليي الخطورة يجب أن توازي الخطر المتوقع.



نجد جانباً أن نسبة الوفيات بسبب سرطان الكولون تتناقص سنوياً بسبب تطبيق وسائل المسح

إن تنظير الكولون و استئصال البوليبيات Polypectomy خاصة "البوليبيات اللاطئة"² تؤدي على المدى الطويل إلى تقليل الوفيات بسبب سرطانات الكولون و المستقيم.



مراحل سرطان الكولون و المستقيم

يختلف سرطان الكولون أو المستقيم عن سرطان الثدي أنه يتعلق بدرجة غزو الورم لطبقات جدار الكولون أو المستقيم و ليس متعلقاً بحجم الورم (حيث أن الحجم هو عامل إنذاري).

الـ Stage 0: غير غازي، لا بد In-Situ، فيه درجة عالية من الـ Dysplasia.

الـ Stage 1: ورم صغير.

الفرق بينهما يكمن في حجم الورم!
و لكن تكون هنا العقد سليمة

الـ Stage 2: ورم أكبر من الـ Stage 1.

الـ Stage 3: ورم ينتشر إلى العقد اللمفية بغض النظر عن حجمه.

الـ Stage 4: حدوث نقائل بعيدة.

Table 1. Definitions for T, N, M**Primary Tumor (T)**

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria ^a
T1	Tumor invades submucosa
T2	Tumor invades muscularis propria
T3	Tumor invades through the muscularis propria into the pericorectal tissues
T4a	Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum ^b
T4b	Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures ^{b,c}

Regional Lymph Nodes (N)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in 1-3 regional lymph nodes
N1a	Metastasis in one regional lymph node
N1b	Metastasis in 2-3 regional lymph nodes
N1c	Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis
N2	Metastasis in four or more regional lymph nodes
N2a	Metastasis in 4-6 regional lymph nodes
N2b	Metastasis in seven or more regional lymph nodes

Distant Metastasis (M)

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Metastasis confined to one organ or site (eg, liver, lung, ovary, nonregional node)
M1b	Metastases in more than one organ/site or the peritoneum

Table 2. Anatomic Stage/Prognostic Groups

Stage	T	N	M	Dukes*	MAC*
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	-	-
IVB	Any T	Any N	M1b	-	-

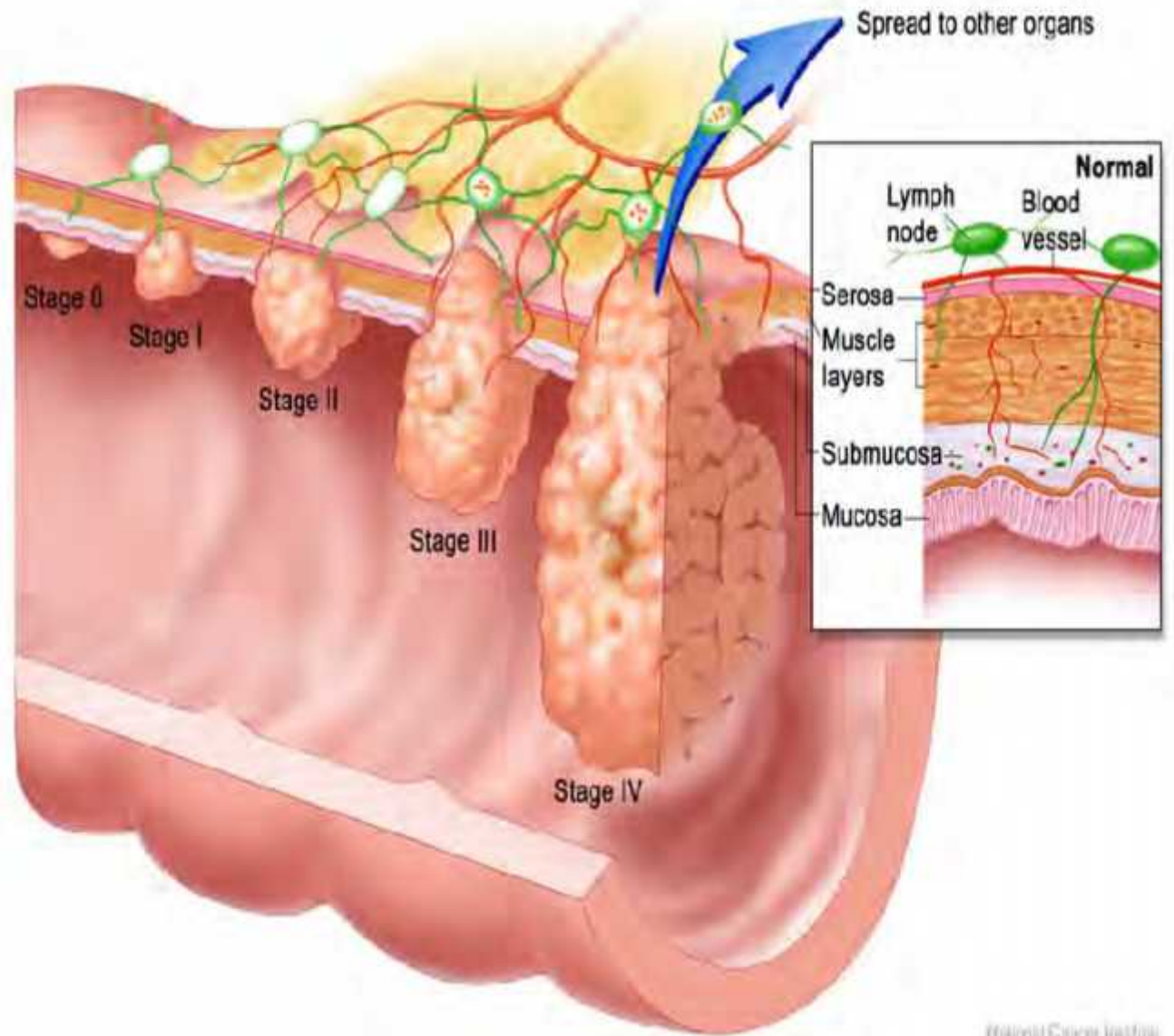
Note: cTNM is the clinical classification, pTNM is the pathologic classification.

The y prefix is used for those cancers that are classified after neoadjuvant pretreatment (eg, ypTNM). Patients who have a complete pathologic response are ypT0N0cM0 that may be similar to Stage Group 0 or I. The r prefix is to be used for those cancers that have recurred after a disease-free interval (rTNM).

*Dukes B is a composite of better (T3 N0 M0) and worse (T4 N0 M0) prognostic groups, as is Dukes C (Any TN1 M0 and Any T N2 M0). MAC is the modified Astler-Coller classification.

طبقات الكولون و المستقيم:

1. الطبقة المخاطية
 2. الطبقة تحت المخاطية
 3. الصفيحة العضلية بالخاصة
 4. الطبقة المصلية.
- (غائبة في المستقيم)



بناءً على ما سبق يمكن تحديد حاجة المريض إلى علاج Adjuvant و معرفة إمكانية البقاء للمرضى.

تختلف البقاء بين مريض في ال Stage 1 و مريض في ال Stage 2.

كلما تأخر المريض في كشف الورم كلما ازداد ال Stage و كانت البقاء أقل.

إن ال Staging يقسم لنوعين Clinical Staging و Pathological Staging.

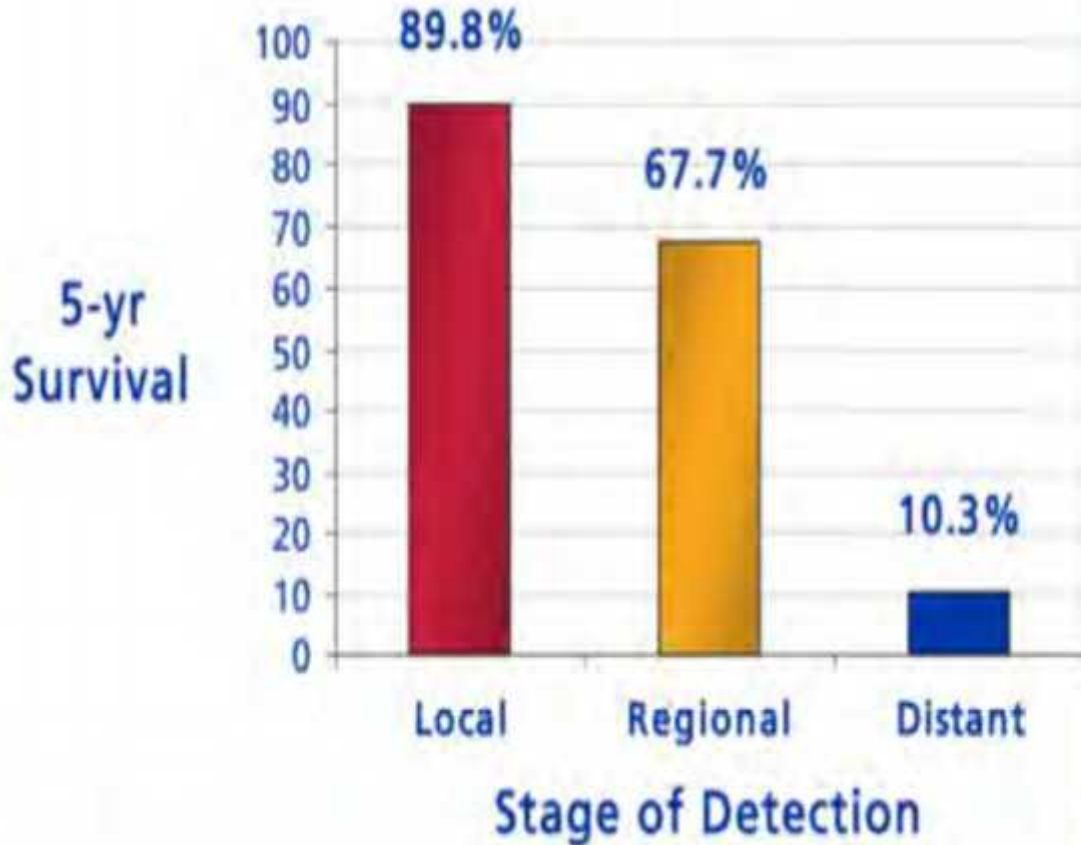
فالتقسيم السريري للمراحل Clinical Staging يساعدنا كثيراً في وضع خطة

علاجية للمريض، بينما تقييم حاجة المريض إلى علاج Adjuvant يكون عبر

ال Pathological Staging.

Benefits Of Screening فوائدها المسح

إن البقيا حسب الـ Stages تكون مرتفعة عندما يتم الكشف بشكل مبكر عن السرطان.



- إن الأشخاص الذين يتم الكشف عن السرطان لديهم في مراحله الأولى تكون نسبة البقيا عندهم مرتفعة.
- أما الذين تكون إصابتهم تشمل العقد اللمفية أو أن السرطان منتقل لعضو آخر فإن نسبة البقيا لديهم تصبح أقل بشكل واضح.

إن الـ Stage 4 هي استئصال للجراحة، فالجراحة تحسن البقاء بنسبة كبيرة (حوالي 50%)

و لا بد أيضا من إعطاء المريض دواء Adjuvant بعد الجراحة.

سرطان الكولون

حسب NCCN³ فإن سرطان الكولون له بروتوكول علاجي معين أو Guideline حسب التقسيم

السريري لمراحل الورم Clinical Staging.

Mosaic Trials

و هي دراسة أجريت لمعرفة أهمية العلاج المتمم Adjuvant و نوع العلاج المتمم المعتمد بعد الجراحة، و قد عرضت الدراسة البقيا لمدة 6 سنوات بعد اتخاذ هذه الإجراءات.
و هنا لا بد من التمييز بين نوعين من البقيا بعد تطبيق الـ Adjuvant:

❖ **Disease Free Survival (DFS):** و هو مدة البقيا قبل الإصابة بالنعكس بعد إجراء الجراحة. (مدة البقاء بدون نعكس).

❖ **Overall Survival (OS):** وهو مدة البقيا في حال حصول النعكس بعد إجراء الجراحة و تمتد حتى وفاة المريض بسبب السرطان (مدة البقاء حتى الموت بالسرطان).

Folfox4

كانت نتيجة الـ Mosaic Trials هي التوصية باستعمال أدوية منها Folfox4 وهو دواء Adjuvant.

يستعمل في علاج سرطان الكولون في الـ Stage 3، ويطبق أيضاً في حال وجود نقائل.

اسم الدواء هو اختصار لمكوناته:

FOLFOX



FOLINIC ACID

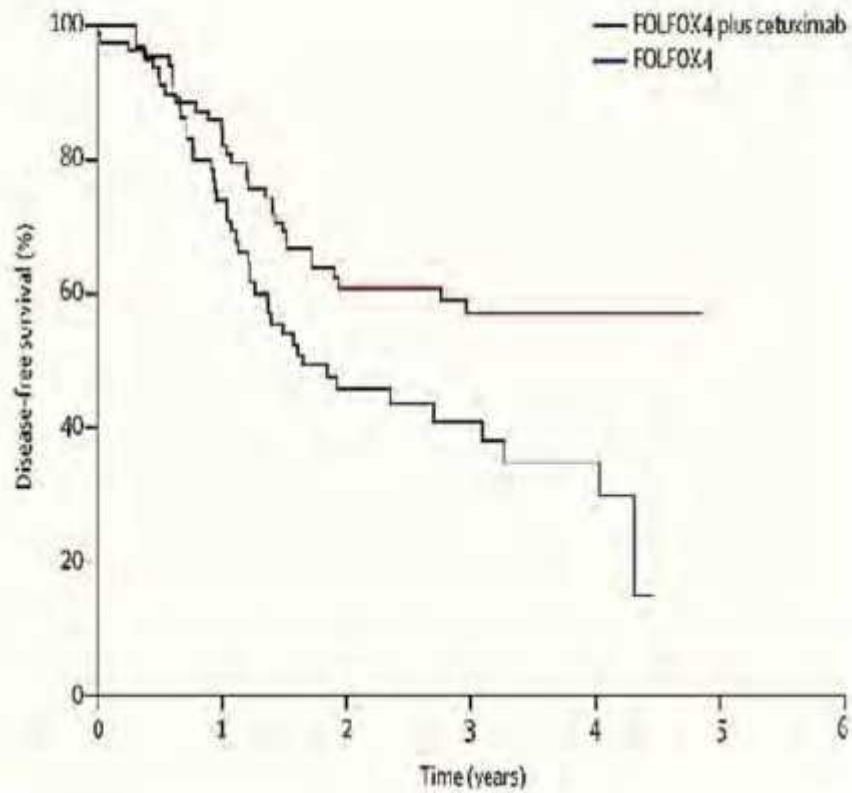
Fluorouracil

Oxaliplatin

الملاحظ أن الـ Folfox4 عزز نسبة البقاء و قلل نسبة النكس بنسبة 20% في الـ DFS

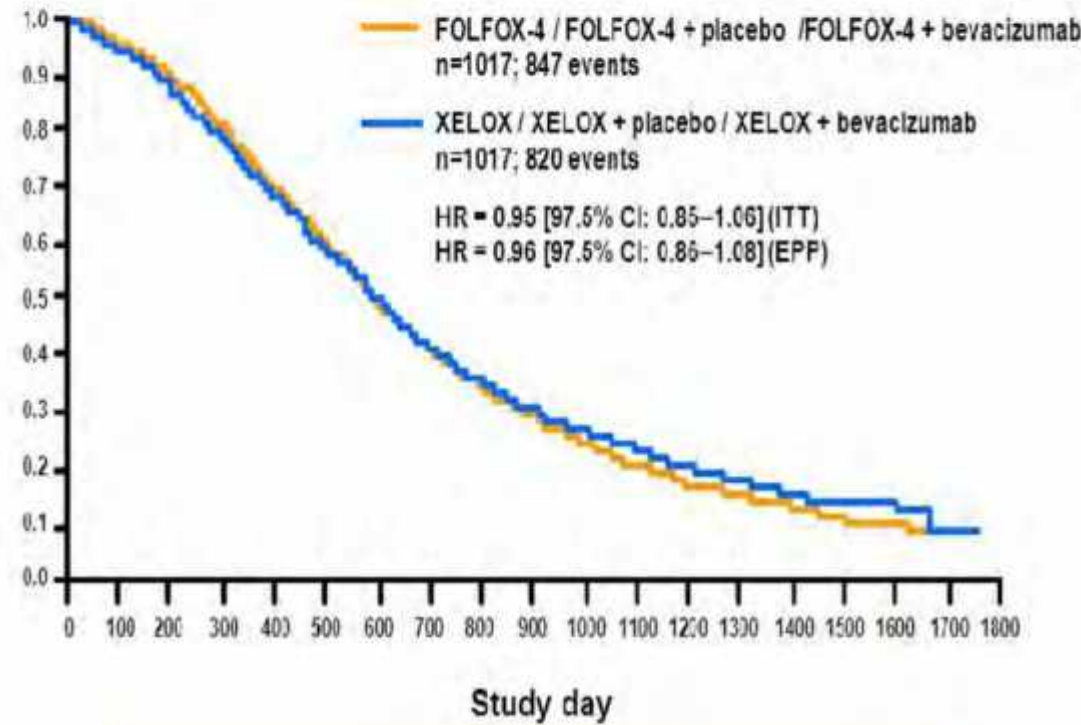
كما أن الـ Folfox قلل نسبة الوفاة بنسبة 16% في الـ OS.

الإحصاءات السابقة في الـ Stage 3 أي بحالة وجود انتقال للعقد



تأثير FolFox4 على ال DFS

Survival



تأثير FolFox4 على ال OS

نصائح السلامة و التأثيرات الجانبية:

الـ Folfox4 و تحديداً الـ Oxaliplatin فيه يؤدي إلى التهاب النهايات العصبية (التهاب أعصاب).
يطلب من المرضى الذين لديهم نقائل (Stage 4) أن يخصصوا فترة استراحة من العلاج للسماح
بعودة النهايات العصبية الحسية إلى الوضع الطبيعي.

بينما في الـ Stage 3 عندما يطبق Folfox4 كعلاج Adjuvant فإنه لا يجب أن يتم قطع
الدواء و يجب أخذه لمدة 6 شهور بشكل متواصل بشكل جرعة كل أسبوعين.

بعد الجراحة، في حال كانت المرحلة التي أقرها التشريح المرضي هي T1 أو T2 (بعد

التأكد من عدم وجود أي عقدة مصابة لدى تحري ما لا يقل عن 10 عقد) فإننا لا

نعطي عندها Adjuvant

تدبير سرطان الكولون مع نقائل

- نقائل سرطان الكولون من المرحلة الرابعة تكون غالباً إلى الكبد، وقد تكون إلى أعضاء أخرى.

• عند وجود نقائل يمكن:

← استئصال الورم مع النقائل.

← إعطاء علاج كيميائي لمدة 3 أشهر ومن ثم إجراء جراحة.

ويمكن استئصال الورم مع نقائله معاً أو على مراحل مختلفة، واستئصال النقائل (في حال كانت وحيدة مثلاً وليست شديدة الانتشار) وذلك يحسن من معدل البقيا (من 0-1٪ إلى 5٪ لمدة خمس سنوات في حالة سرطان كولون مرحلة رابعة).

في حالة سرطان كولون مع نقائل إلى الكبد و/أو الرئة فقط وإمكانية الاستئصال، يمكن:

✎ إجراء استئصال للكولون والنقائل (معاً أو على مراحل)، ومن ثم علاج كيميائي (adjuvant)

بـ FOLFOX. (أي: جراحة + Adjuvant)

✎ علاج كيميائي لمدة شهرين أو ثلاثة (Neoadjuvant)، باستعمال الـ FOLFOX أو

الـ FOLFIRI مع أو بدون panitumumab أو cefuximab (مثبطات الـ EGFR،

وتستعمل في حال كانت مورثة الـ KRAS غير طافرة wild-type) ثم إجراء استئصال

للكولون والنقائل (معاً أو على مراحل). (أي: NeoAdjuvant + جراحة + Adjuvant)

✎ استئصال كولون ثم علاج كيميائي لمدة شهرين أو ثلاثة، باستعمال الـ FOLFOX

أو الـ FOLFIRI مع أو بدون panitumumab أو cefuximab، ثم استئصال النقائل على

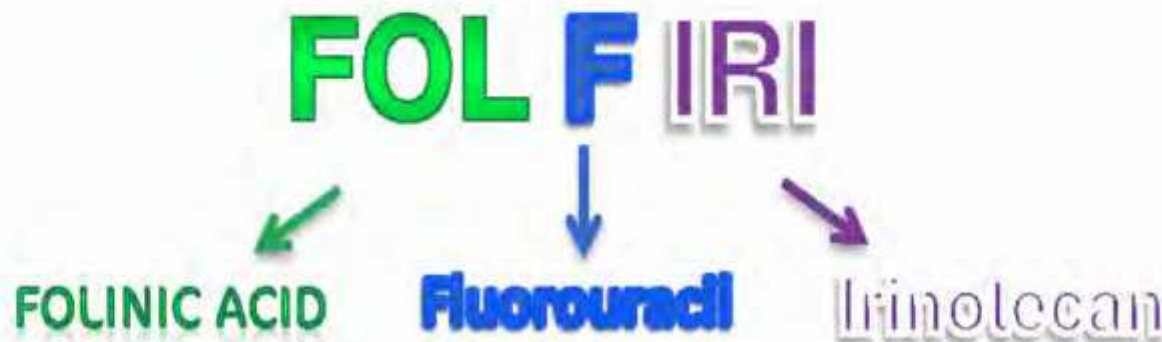
عدة مراحل. (جراحة + NeoAdjuvant + جراحة للنقائل + Adjuvant)

✍ حيث يعطى الـ bevacizumab (مثبط للتكون الوعائي) بدل الـ panitumumab في
cefuximab في حال كانت موروثة KRAS طافرة.

FOLFIRI

دواء لعلاج سرطان الكولون مع نقائل ولكن الـ FOLFOX معروف و مستخدم أكثر منه..

تركيبه:



اسم الدواء هو اختصار لمكوناته:

- الإرينوتيكان (irinotecan (Campto) مثبط لـ 1 Topoisomerase.

- يكون غير فعال عند دخوله إلى الجسم، يتفعل في الكبد بحلمته إلى SN-38

بواسطة خميرة تنتج عن جين UGT1A1.

- يستعمل الـ SN-38 في التجارب المخبرية بدل الـ irinotecan لأنه الشكل الفعال.

لا يستعمل العلاج الموجه Targeted Therapy (سواء كان مضادا للتكون البعائني أو

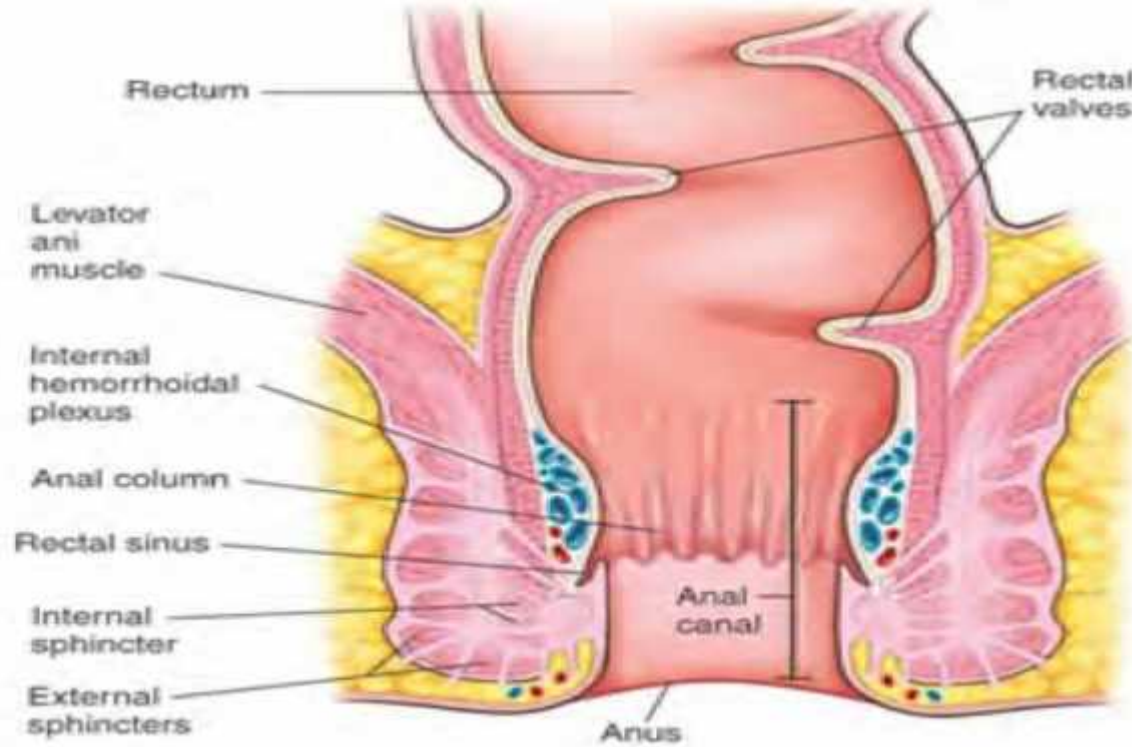
مضادا لعامل النمو الظهاري anti-EGF) كعلاج كيميائي adjuvant في سرطان

الكولون لأنه لم يثبت وجود فوائد إضافية لاستعماله.

سرطان المستقيم Rectal Cancer

سرطان المستقيم يتميز تشريحياً بعدة عوامل خطر، تزيد الإنذار لحدوث نكس موضعي Local recurrence، وهذه العوامل هي:

- موقعه في الحوض وقربه من الضفيرة الحوضية.
- زوال البريتوان من حوله و عدم وجود طبقة مصلية في جداره.
- وجود مصرة sphincter.



عندما تُشخِّص سرطان مستقيم فالخطوة التالية هي التقييم.

والتقييم هو تحديد مرحلة الورم وإمكانية الجراحة من عدم إمكانيةها أو الحاجة لـ Neoadjuvant.

ولسوء الحظ يأتي أحياناً مرضى سرطان مستقيم إلى المشفى مع سوابق جراحات غير ناجحة ويعود

ذلك إلى سوء التقييم.

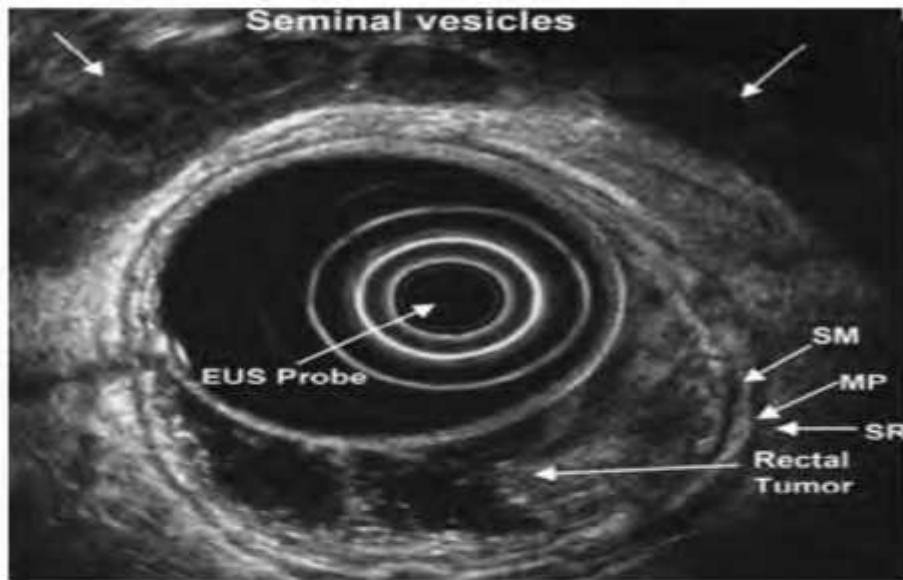
أهم وسيلتين لتقييم سرطان المستقيم:

الوسائل التالية تسمح بتحديد إلى أي مدى اخترق الورم الجدار:

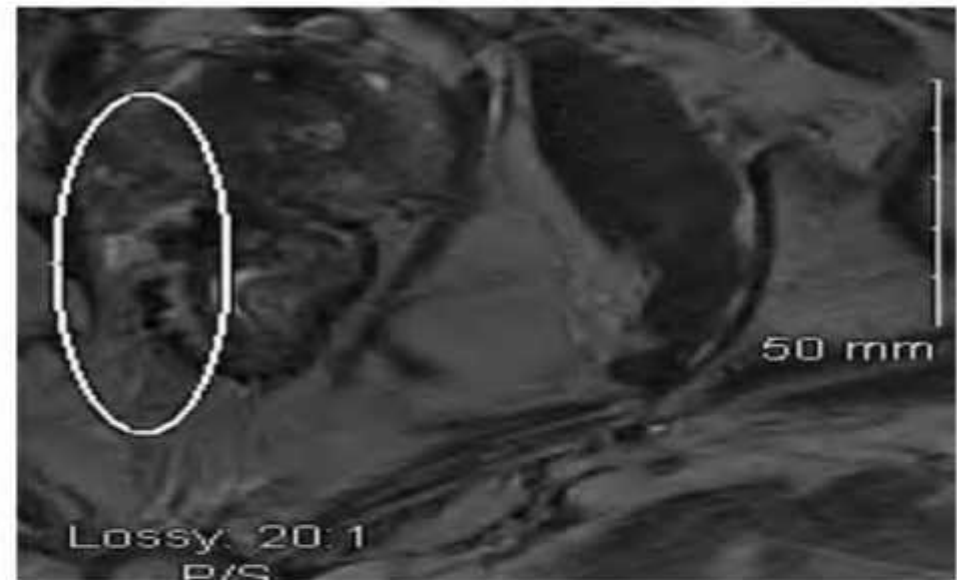
✍ تصوير الإيكو عبر الشرج.

✍ المرنان MRI.

✍ أما CT Scan فلا يفيد (أو فائدته ضئيلة) في تقييم كتلة في المستقيم.



سرطان المستقيم في صورة الإيكو



سرطان المستقيم في صورة MRI

Clinical Staging وفقاً لمعيار دراسة الورم Tumor من TNM

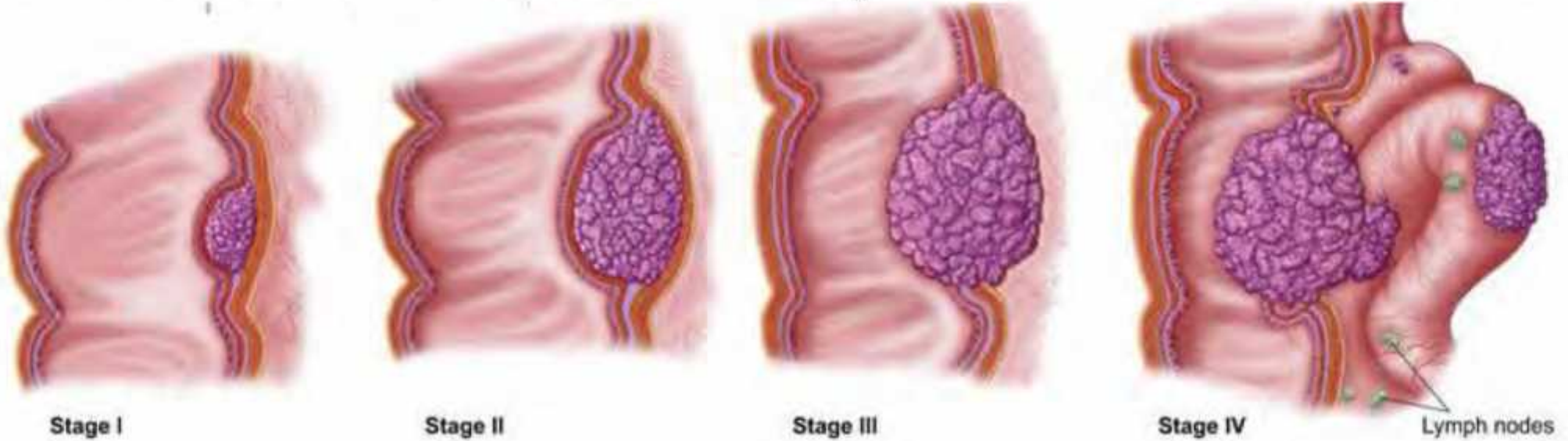
tras abdominal resection

❖ T1 و T2: يتم استئصال الورم

غالباً ما يكون الورم متقدماً حتى يراجع المرض طبيه.

❖ T3: أولاً يُعطى Neoadjuvant، ثانياً يحوّل المريض إلى الجراحة.

فاستخدام Neoadjuvant قد يساعد في حفظ المصرة، و تقليل المرحلة Down Staging.



► يمكن أن تجرى الجراحة بالنسبة ل(3+)

بداية ثم العلاج الكيميائي ويتبعها العلاج الشعاعي المتشارك مع العلاج الكيميائي

...

► السرطاني منخفض أسفل المستقيم وعلى بعد ما يقارب
من الفتحة الشرجية هنا لا بد من البدء بالعلاج الشعاعي المتش
العلاج الكيميائي لتخفيف
على المعصرة الشرجية وطريق التبرز الطبيعي .

التدبير و العلاج حسب NCCN:

يتم تطبيق أدوية Neoadjuvant لمدة شهر ونصف (4-6 أسابيع) chemo & radiation

وقد تعطي استجابة كاملة و جيدة complete response ولها دور مهم في تخفيض احتمال

النكس الموضعي، لكن لا تغني عن الجراحة.

✓ بعد تطبيق الجراحة ← نبدأ بالمعالجة الدوائية ب adjuvant مثل folfox4.

✓ بعض جراحات سرطان المستقيم تضمن استئصال القناة و المصرة الشرجية عندما يكون الورم

قريب من المصرة، ومن الضروري إزالة الحواف الخبيثة

للورم بشكل كامل خوفاً من النكس.

✓ وهؤلاء المرضى يصبح التغوط لديهم غير إرادي عبر شرج

مضاد للطبيعة "كولستومي" موصول مباشرة إلى كيس

يتم تبديله بشكل دوري ☹️.



نهاية المحاضرة الخامسة

