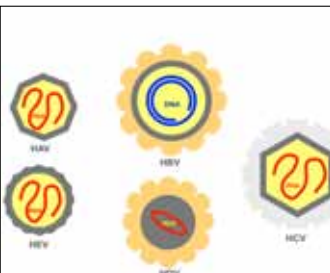


# German Medical Journal

THE JOURNAL OF MEDICINE FOR THE WORLDWIDE MED COMMUNITY

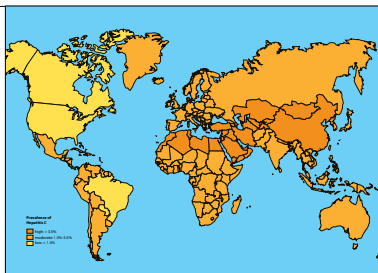
# المجلة الطبية الألمانية

الجديد في الطب و العلاج



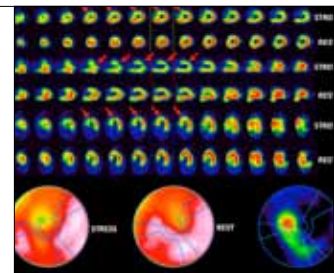
التهاب الكبد الفيروسي أ-هـ

Viral Hepatitis A-E

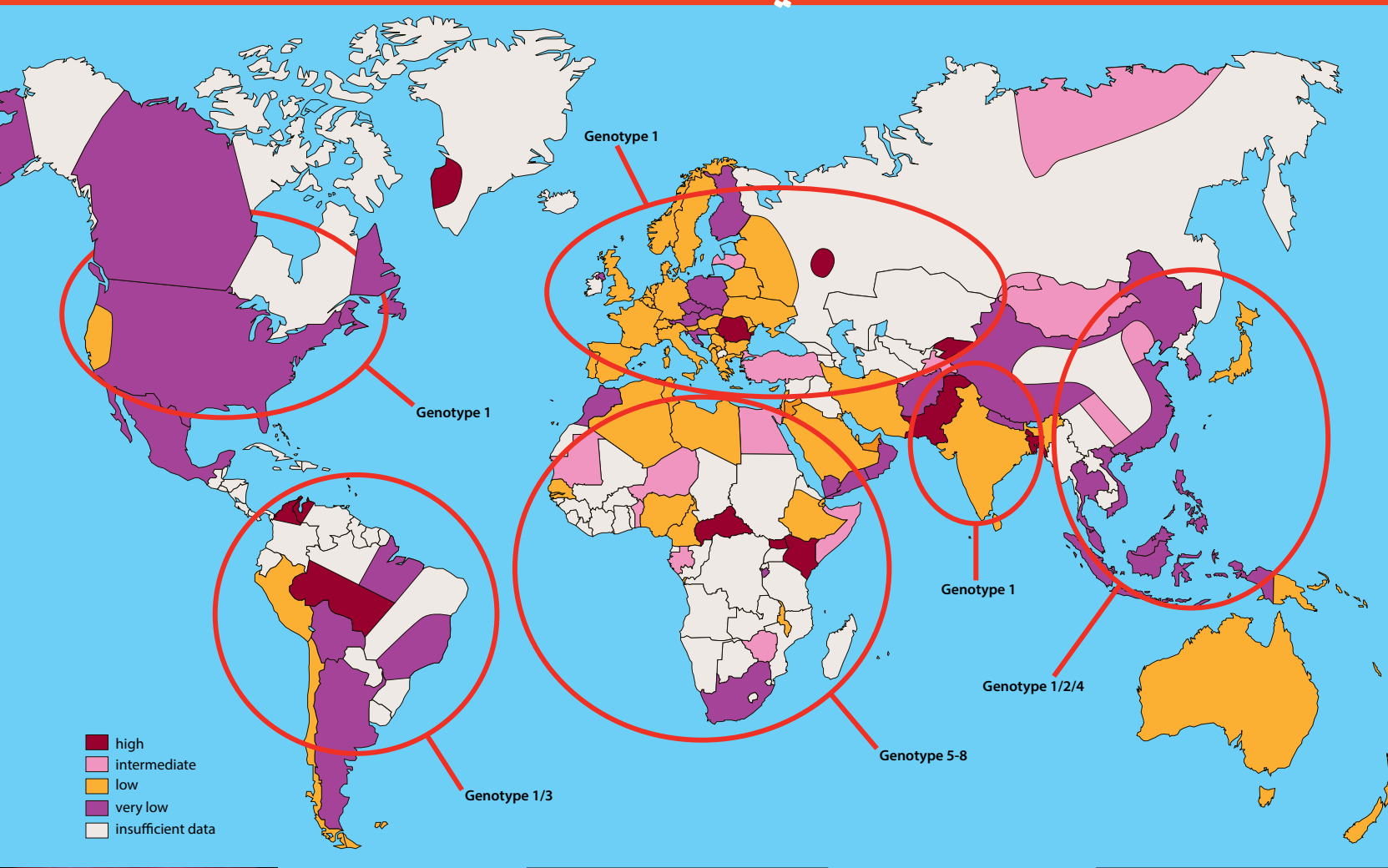


طب القلب النووي - التصوير الجزيئي للقلب

Nuclear Cardiology - Molecular Imaging of the Heart



## VIRAL HEPATITIS A-E التهاب الكبد الفيروسي أ-هـ



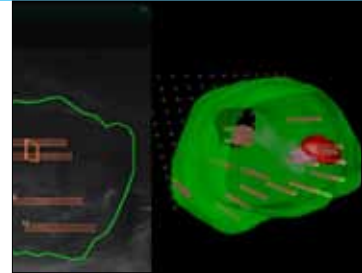
علاج الأورام الليفية في الرحم

Management of Uterine Fibroids



خزعة البروستاتا المدمجة مع التصوير بالرنين المغناطيسي الحديث - الأحداث طرازاً

State of the Art - Modern MRI Fusion Prostate Biopsy



# Personalized Medicine in Colorectal Cancer

## الطب الشخصي في سرطان القولون والمستقيم

### Clinical and Biomolecular Factors blaze the Trail

### العوامل السريرية والبيولوجية الجزيئية الآخذة بزمام المبادرة

#### Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide with 1.2 million new cases and nearly 600,000 deaths annually [1]. Widely applied screening methods such as fecal occult blood tests or colonoscopy, improvements in tumor surgery and advancements in personalized anti-cancer therapy contributed significantly to a steady improvement of prognosis during the past decades. Personalized medicine aims to define individual prognostic and predictive factors to provide specific anti-cancer treatment (Fig. 1).

Prognostic factors determine the outcome of a patient regardless of the specified treatment. A prognostic factor defines a patient's situation, condition, or a characteristic that serves to estimate the chance of recovery from a disease or the chance of the disease to recur [2]. An ideal prognostic factor allows early staging, is feasible and cheap in daily practice, and enables physicians to accurately specify the etiopathogenesis of a tumor. Besides prognos-

tic factors, predictive factors are of high interest, as well. A predictive factor defines whether a person will respond to a specific treatment or not, regardless of the intrinsic prognosis of the underlying disease [2]. Milestones of personalized oncological treatment are the classical conditions surgical resection, TNM classification [3] (Tumor, Lymph node, Metastasis) of the Union for International Cancer Control (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC), and histopathology. Further, identification of specific cancer subgroups based on biomolecular prognostic and predictive factors (such as KRAS mutational status or microsatellite instability) became more relevant and reliable for personalized oncological treatment during the last years. This article discusses well-established and putative future prognostic and predictive markers for colorectal cancer.

#### Clinical Prognostic and Predictive Factors

#### Localization of the Tumor

The localization of the primary

الدقيق للأسباب المرضية للورم. إلى جانب العوامل التشخيصية، فإن العوامل التنبؤية لها أهمية عالية أيضًا. يُحدد العامل التنبؤي ما إذا كان الشخص سيستجيب لعلاج ما أم لا، بصرف النظر عن التشخيص الداخلي للمرض المُسبب للحالة [٢].

إن معالم العلاج الشخصي للأورام هي الاستئصال الجراحي الجزئي للأحوال الكلاسيكية، التصنيف و ن [٣] (الورم العقيدي والنقيلي) للاتحاد الدولي لمكافحة السرطان واللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان والباثولوجيا النسيجية. كما أن تحديد مجموعات السرطان الفرعية الخاصة يقوم على العوامل التشخيصية والتنبؤية البيولوجية الجزيئية (مثل حالة طفرة الورم اللحمي لجرذ كريستن أو عدم استقرار الساتل الصغري) أصبح يُعتمد عليه أكثر ويُعتد به للحصول على العلاج الشخصي للورم خلال السنوات السابقة.

يناقش هذا المقال المحددات التشخيصية والتنبؤية المستقبلية الراسخة والمفترضة لعلاج سرطان القولون والمستقيم.

مقدمة إن سرطان القولون والمستقيم هو ثالث أكثر السرطانات شيوعًا في العالم مع وجود ١,٢ مليون حالة جديدة وما يقترب من ٦٠٠,٠٠٠ حالة وفاة سنويًا [١]. وقد ساهمت طرق الفحص المُطبقة بشكل عريض مثل اختبارات الدم الخفي في البراز أو تنظير القولون، التحسينات في جراحة الأورام والتطورات في العلاج الشخصي المضاد للسرطان، بشكل ملحوظ في التحسن المستمر للتشخيص على مر العقود المنصرمة. يهدف الطب الشخصي إلى تحديد العوامل التشخيصية والتنبؤية الفردية لتوفير علاج خاص ضد السرطان (الشكل ١).

تحدد العوامل التشخيصية نتيجة المريض بصرف النظر عن العلاج الخاص. يُعرّف العامل التشخيصي موقف، حالة أو خصائص المريض التي تعمل لتقريب فرصة الشفاء من مرض ما أو فرصة عودة المرض [٢]. إن عامل التشخيص المثالي يسمح بالتحديد المبكر لرتبة الورم، وهو يسير ورخيص في الممارسة اليومية ويتيح للأطباء التحديد

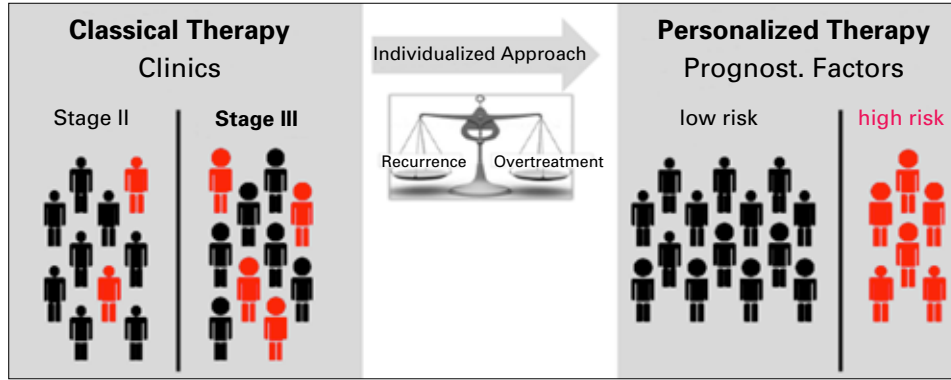


Fig. 1: The right treatment for the right patient: Personalized medicine aims for an individualized treatment approach by prognostic factors. "Theranostics" means application of a specific therapy, based on prognostic factors. In the past, the classical approach for colorectal cancer was adjuvant chemotherapy based on the formal tumor stage. However, current methods are more personalized by applying prognostic factors to categorize low risk and high risk patients (e.g., microsatellite instability or KRAS mutational status).

الشكل ١: العلاج الصحيح للمريض الصحيح: يهدف الطب الشخصي إلى الوصول لعلاج فردي عبر العوامل التشخيصية. يُقصد «بالثيرانوستيكس» تطبيق علاج معين، قائم على العوامل التشخيصية. في الماضي، كان المسلك الكلاسيكي لسرطان القولون والمستقيم هو العلاج الكيماوي المساعد القائم على المرحلة الرسمية للورم. على الرغم من هذا، فقد أصبحت الأساليب الحالية شخصية بشكل أكبر عبر تطبيق العوامل التشخيصية لتصنيف المرضى ذوي الخطورة المنخفضة والمرتفعة (على سبيل المثال، عدم استقرار الساتل الصغرى أو حالة الورم الطفري اللحمي لجرز كريستن).

tumor within the large intestine plays a role in determining of prognosis. Patients presenting with stage II CRC seem to have a similar prognosis for right-sided and left-sided primaries [4], whereas for patients with stage III or IV colon cancer, data suggest a worse prognosis for those with a right-sided primary tumor [5] [6]. The underlying reason for this supposed side-dependent difference in intrinsic tumor biology is not yet well understood, but may be due to embryonic dissimilarities. Right-sided tumors derive from the embryonic midgut whereas left-sided CRCs stem from the embryonic hindgut (Fig. 2) [7].

#### Histopathology

Assessing the pathologic state of the tumor in accordance with the TNM classification is the gold standard for stag-

ing solid tumors and the most important indicator of outcome as soon as the tumor has been resected [3]. Pathological assessment includes measuring the tumor size and analyzing the resected lymph nodes for metastatic tumor cells. Further, the pathologist determines the differentiation state of the cells, the so-called "Grading" which represents one of the strongest histopathological prognostic factors [8]: the poorer the differentiation state, the more aggressive the tumor.

Besides the assignment of the tumor to a certain T category and the grading, also the histological subtype of cancer is a critical point of specifying the prognosis. More than 90% of CRCs are classical adenocarcinomas deriving from epithelial cells. The tumor histology of the CRC further distincts

يمينة الجهة من الحشا الجيني الأوسط بينما تنحدر الأورام يسارية الجهة من الحشا الجيني الخلفي (الشكل ٢) [٧].

الباثولوجيا النسيجية إن تقييم الحالة الباثولوجية للورم بالتوافق مع التصنيف الورمي العقدي النقلي هو المعيار الرئيسي لتصنيف الأورام الصلبة والمؤشر بالغ الأهمية للنتيجة عندما يُستأصل الورم [٣]. يتضمن التقييم الباثولوجي قياس حجم الورم وتحليل العقد اللمفاوية المستأصلة التي تخص الخلايا النقيلية للورم. كما أن طبيب الباثولوجيا يُحدد حالة تميز الخلايا، المسماة «بالتصنيف لمرحل» وهي تمثل واحدة من أقوى العوامل التشخيصية في الباثولوجيا النسيجية [٨]: كلما كان التميز ضعيفاً، كلما كان الورم أفضع.

العوامل السريرية التشخيصية والتنبؤية

#### موقع الورم

يلعب موقع الورم المبدئي داخل الأمعاء الغليظة دوراً في تحديد التشخيص. يبدو أن المرضى الذين يعانون من المرحلة الثانية من سرطان القولون والمستقيم يشتركون في التشخيص نفسه بالنسبة للأورام الأولية جهة اليمين واليسار [٤]، بينما بالنسبة للمرضى المصابين بالمرحلة الثالثة والرابعة من سرطان القولون، فإن المعلومات تُرجح تشخيصاً أسوأ لهؤلاء الذين يعانون من سرطان أولي جهة اليمين [٥] [٦]. إن السبب الرئيسي في هذا الفرق المُرجح المتعلق بالجهة في بيولوجيا الورم الداخلية ما زال غير مفهوماً، ولكن قد يكون بسبب اختلافات جينية. تنحدر الأورام

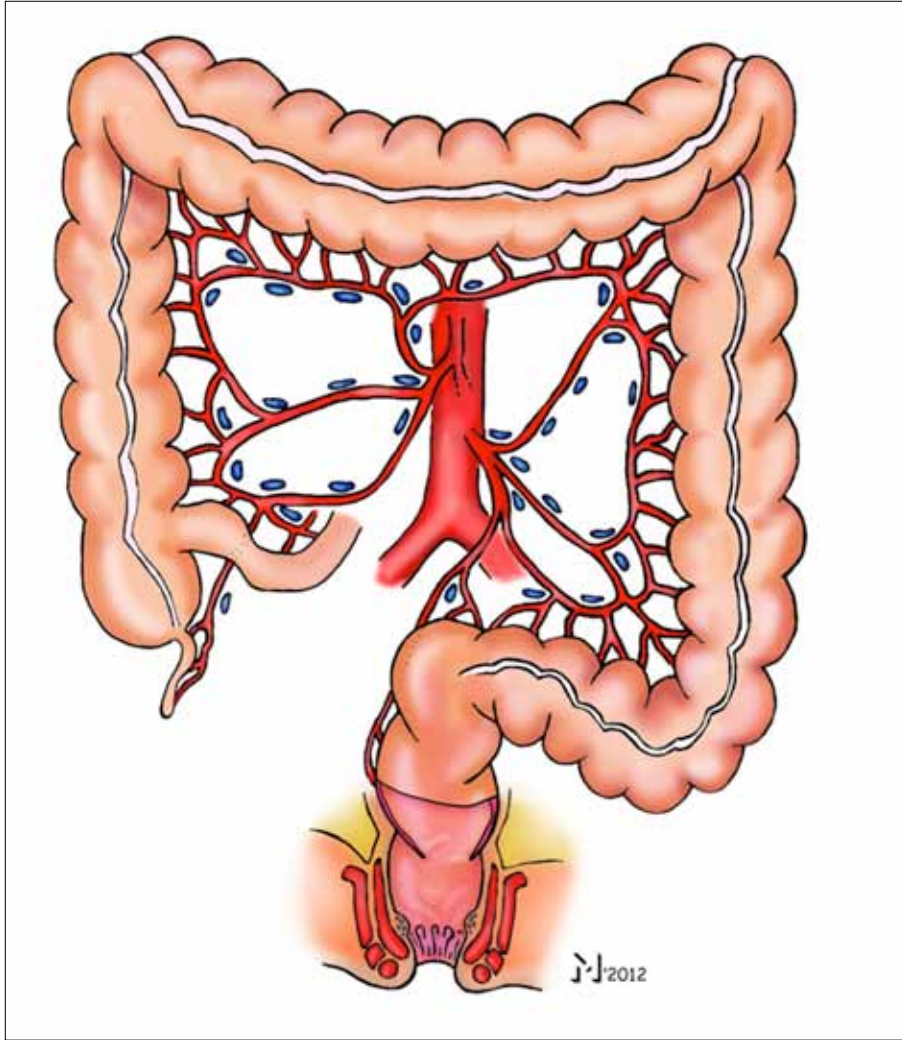


Fig. 2: Patients with advanced colorectal cancer have a poorer prognosis if the primary tumor is located in the left part (splenic flexure or more distal). This may correlate with the embryonic development of the left part of the colon from the hindgut, whereas the more proximal parts of the colon develop from the midgut.

الشكل ٢: إن المرضى المصابين بسرطان القولون والمستقيم المتقدم لديهم تشخيص سيء إذا كان الورم المبدئي واقعاً على الجزء الأيسر (الثنية الطحالية أو ما بعدها). قد يتطابق هذا مع النمو الجنيني للجزء الأيسر من القولون من الحشا الخلفي، بينما تنشأ الأجزاء القريبة من القولون من الحشا الأوسط.

several variants of colorectal adenocarcinomas such as mucinous, signet ring cell, adenosquamous, medullary, micro-papillary, serrated, cribriform comedo-type, spindle cell, and undifferentiated (Fig. 3) [9].

Some of the following morphologic variants carry prognostic significance.

#### • Mucinous Carcinoma

Mucinous CRCs are defined by abundant production of extracellular mucin (ie, mucin comprising  $\geq 50$  percent of the tumor mass). This histologic type accounts for approximately 11 to 17 percent of all CRCs [10]. Mucinous carcinomas have a predilection for the right side

أنواع متعددة من السرطانات الغدية للقولون والمستقيم مثل المخاطي، ذي الخلايا الحلقية، الغدي الحرشفي، النخاعي، اللحمي الدقيق، المسنن، زواني النوع على شكل مصفاة، الخلية المغزلية وغير المتميز (الشكل ٣) [٩]. تحمل بعض الفصائل الهيكلية التالية دلالة تشخيصية.

إلى جانب تقييم الورم لفئة معينة وتصنيفه إلى مرحلة ما، يبقى النوع الفرعي النسيجي للسرطان نقطة حرجة في تحديد التشخيص. إن ما يفوق ٩٠٪ من سرطانات القولون والمستقيم هي سرطانات غدية كلاسيكية تنحدر من الخلايا الظهارية. إن نسيجية ورم سرطان القولون والمستقيم تقوم بتفرقة

of the colon [11], and they may have a poor responsiveness to upfront (neoadjuvant) chemoradiotherapy [12] and adjuvant chemotherapy [13], even though this is controversial [14]. Mucinous adenocarcinoma often metastasize peritoneally when compared to classical adenocarcinoma. Further, association with the hereditary nonpolyposis colorectal cancer is possible which means that mucinous adenocarcinoma can lack a proficient DNA mismatch repair system (MSI-H tumors) [15]. In this case, a mucinous adenocarcinoma is regarded as a low-grade tumor whereas microsatellite stable tumors behave more aggressively. Overall, the current literature suggests that the poor prognosis of mucinous adenocarcinoma can be referred to diagnose a more advanced stage than classical adenocarcinoma [10].

#### • Signet Ring Cell Carcinoma

In some non-gland-forming adenocarcinomas, tumor cells with marginalized nuclei due to intracytoplasmic mucin may be a dominant feature. When  $\geq 50$  percent of the tumor consists of this cell type, it is classified as a signet ring cell carcinoma. It is an aggressive but rare CRC subtype which accounts for 1

– 2 % of all CRCs with a poor prognosis due to propensity for extensive lymphatic and peritoneal spread [16].

#### • Adenosquamous Carcinoma

Adenosquamous carcinomas contain areas of squamous differentiation, besides the classical adenomatous components. These rare tumors account for between 0.05 and 0.2 percent of all colorectal CRC. Based on the multivariable hazard regression analyses Masoomi et al. showed that adenosquamous adenocarcinomas are associated with higher overall (Hazard ratio 1.67) and colorectal-specific mortality (Hazard ratio 1.69) as compared with adenocarcinoma [17].

The median overall survival time was significantly greater in the adenocarcinoma group (82.4 months) in comparison with the adenosquamous carcinoma group (35.3 months). Due to its rare occurrence, treatment strategies for this histological subtype are not well established and predictive tools for specific chemotherapeutic or stereotactic regimens are lacking. In conclusion, adenosquamous carcinoma histology should be considered a poor prognostic feature.

أكثر تقدمًا عن السرطان الغدي الكلاسيكي [١٠].

#### • سرطان الخلايا الحلقية

في بعض السرطانات الغدية غير المشكّلة لغدة، قد تكون خلايا الورم ذات نواة طرفية بسبب زيادة المخاط داخل السيتوبلازم علامة دائمة. عندما يحتوي  $\leq 50\%$  بالمائة من الورم على هذا النوع من الخلايا، يتم تصنيفه كسرطان الخلايا الحلقية. إن هذا النوع الفرعي من سرطان القولون والمستقيم عنيف لكنه نادر حيث يشكل ١-٢٪ فقط من جميع سرطانات القولون والمستقيم وله تشخيص ضعيف بسبب نزعته الشديدة للانتشار الليمفاوي والصفائقي [١٦].

#### • السرطان الغدي الحشفي

تحتوي السرطانات الغدية الحشفية على مناطق ذات تميز حشفي، إلى جانب المكونات الغدية الكلاسيكية. وهذه الأورام نادرة حيث تشكل فقط ٠,٠٥ و ٠,٢ بالمائة من جميع سرطانات القولون والمستقيم. وفقًا لتحليلات تراجع المخاطر متعددة التغيرات لماسومي وآل التي أظهرت أن السرطانات الغدية والغدية الحشفية تكون مصحوبة بمعدلات وفيات شاملة مرتفعة (نسبة الخطر ١,٦٧) ومتعلقة

#### • السرطان المخاطي

إن سرطانات القولون والمستقيم المخاطية تُعرّف بإنتاجها المفرط للمخاط خارج الخلية (على سبيل المثال، أن يشكل المخاط  $\leq 50\%$  بالمائة من كتلة الورم). يُشكل هذا النوع النسيجي ما يقرب من ١١ إلى ١٧ بالمائة من جميع سرطانات القولون والمستقيم [١٠]. للسرطانات المخاطية انحياز تجاه الجهة اليمنى من القولون [١١]، وقد يكون لديها استجابة ضعيفة للعلاج الكيماوي الإشعاعي [١٢] الواجهي (المعاون الجديد) والعلاج الكيماوي (المعاون [١٣])، على الرغم من أن هذا الأمر لا يزال نقطة مثيرة للجدل [١٤]. تنتقل السرطانات الغدية المخاطية عادة عبر الصفافق مقارنة بالسرطان الغدي الكلاسيكي. كما أن مصاحبة سرطان القولون والمستقيم الوراثي اللا سلألي ممكنة وهذا يعني أن السرطان الغدي المخاطي يمكن أن يفتقر لنظام الإصلاح المتباين الأمثل للدنا (أورام نظير اضطراب الساتل الصغري) [١٥]. في هذه الحالة، يتم اعتبار سرطان الغدة المخاطية كسرطان ذي درجة منخفضة بينما تتعامل أورام الساتل الصغري المستقرة بشكل أشد عنفًا. وبشكل عام، فإن الدراسات الحالية تُرجح أن التشخيص الضعيف لسرطان الغدة المخاطية يمكن إرجاعه إلى تشخيص مرحلة

#### • Medullary Carcinoma

The medullary carcinoma (MC) is a subtype of adenocarcinoma (0.03% of all sporadic CRCs[18]) with very little or no glandular differentiation. The tumor lesion comprises of large eosinophilic, polygonal cells that grow in solid sheets and are usually infiltrated by lymphocytes. Thirunavukarasu et al.[19] showed that MCs lead to significantly better survival than undifferentiated adenocarcinomas with a relative 2-year survival rate of 73.80% vs. 53.10%. However, significance was not reached for comparison of MCs to poorly differentiated adenocarcinomas, although MC shows favorable survival during the first 20 months.

#### Peritoneal Carcinomatosis

Peritoneal metastasis (PM) is found in less than 10% of patients at the time of diagnosis, and in general results in a very limited prognosis [20]. However, the combination of cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) – applicable especially at high volume centers – can improve median survival from 12.6 months to 22.3 months in this metastasized situation and in rare cases can result in cure [21]. Further, Yonemura

et al. could show that surgery plays a critical role when HIPEC is applied: Patients with complete cytoreduction (no residual visible tumor nodules) had a median survival time of 25.9 compared to 8.0 months in patients with residual visible nodules after CRS [22]. In summary, CRS/HIPEC requires an interdisciplinary approach and thorough selection of the patients which are applicable for this treatment.

#### Immune Cell Infiltration

Tumor specimens can be examined immunohistochemically for infiltrating immune cells in the tumor tissue as a marker of host immune response against the neoplasm. High levels of immune cell infiltration is a highly significant positive prognostic factor. For instance, MSI-H CRC with a deficient MMR contain numerous lymphoid cells due to presentation of altered protein epitopes on the cell surface. Thus, mutated malignant cells can be recognized by the host immune system. In particular, a high density of CD8+ T cells and CD45RO+ cells (both CD4+ and CD8+ lymphocytes that have been exposed to antigen) within the lymphoid populations are associated with the absence of metastatic invasion, with earlier stage, and with improved survival

الرغم من هذا، لم يتم الوصول لدليل ملموس لمقارنة السرطانات النخاعية بالسرطانات الغدية ضعيفة التميز، على الرغم من أن السرطانات النخاعية لها معدل نجاة أفضل خلال العشرين شهراً الأوائل.

#### سرطانات الصفاق

توجد النقيلات الصفاقية في أقل من ١٠٪ من المرضى وقت التشخيص، وفي العموم يكون ناتج تشخيصها محدوداً جداً [٢٠]. على الرغم من ذلك، فإن الجمع بين الجراحة الخلوية التقلصية والعلاج الكيماوي فائق الحرارة داخل الصفاق – المطبق في مراكز الأحجام الكبيرة بشكل خاص – يمكنه أن يحسن متوسط النجاة من ١٢,٦ شهراً إلى ٢٢,٣ شهراً في هذا الموقف النقيلي وفي حالات نادرة يمكن أن ينتج عنه الشفاء [٢١]. كما استطاع يونيمورا وآل إثبات أن الجراحة تلعب دوراً هاماً عند تطبيق العلاج الكيماوي فائق الحرارة داخل الصفاق: للمرضى الخاضعين للتقلص الخلوي الكامل (عدم وجود أي عقيدات ورمية متبقية) فترة نجاة تساوي ٢٥,٩ مقارنة بـ ٨,٠ شهراً في المرضى الذين لديهم عقيدات متبقية مرئية بعد عملية التقلص الخلوي [٢٢]. الخلاصة، أن عملية التقلص الخلوي/ العلاج الكيماوي فائق

بالقولون والمستقيم (نسبة الخطر ١,٦٩) مقارنة بالسرطان الغدي الكلاسيكي [١٧]. إن زمن النجاة المتوسط الشامل كان أكبر بشكل ملحوظ في مجموعة السرطان الغدي (٨٢,٤ أشهر) مقارنة بمجموعة السرطان الغدي الحشفي (٣٥,٣ أشهر). وبسبب ندرة حدوثه، فلم تؤسس الاستراتيجيات العلاجية لهذا النوع الفرعي النسيجية بشكل جيد بالإضافة إلى الافتقار إلى الأدوات التنبؤية للأساليب العلاجية الكيماوية الخاصة والمتعلقة بالتوضيع الجسيمي. وبالاستنتاج، ينبغي اعتبار نسيجية السرطان الغدي الحشفي ميزة تشخيصية ضعيفة.

#### • السرطان النخاعي

إن السرطان النخاعي هو نوع فرعي من السرطان الغدي (٠,٠٣٪ من جميع سرطانات القولون والمستقيم المعروفة [١٨]) مع وجود تميز غدي ضئيل جداً أو معدوم. تتكون الآفة الورمية من خلايا يوزينية ومُضلعة تنمو في صفائح صلبة ويغزوها غالباً الخلايا الليمفاوية. أظهر ثيرونافوكاراسو وآل [١٩] أن السرطانات النخاعية تؤدي إلى معدلات نجاة أفضل من السرطانات الغدية غير المتميزة مع معدل نجاة نسبي بمقدار عامين يساوي ٧٣,٨٠٪ مقابل ٥٣,١٠٪ وعلى

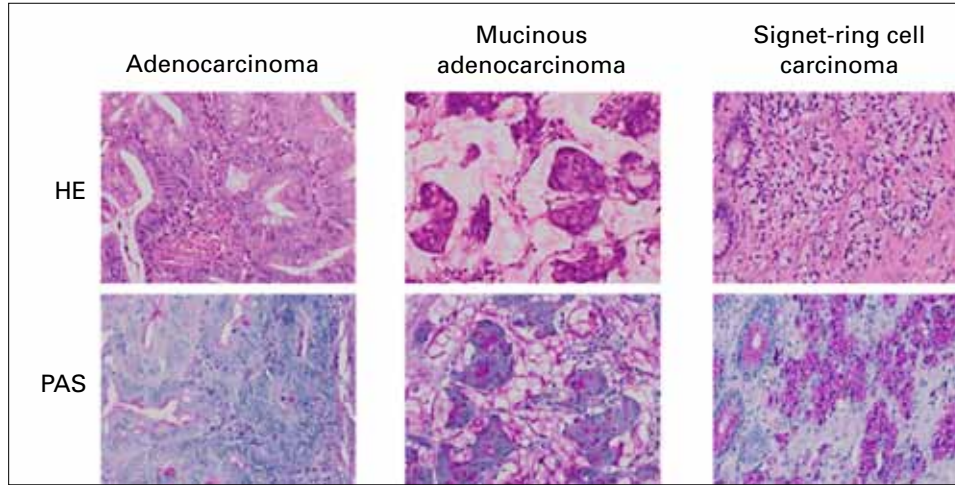


Fig. 3: Classical gland-forming adenocarcinomas with variable size and configuration of the glandular structures represent the vast majority of colorectal cancer, the adenocarcinomas [9]. According to the WHO, mucinous adenocarcinomas are defined as tumors with more than 50% of the lesion being composed of mucin, typically characterized by pools of extracellular mucin that contain malignant epithelium as acinar structures, strips of cells or single cells [9]. Signet ring cell carcinomas have more than 50% of the lesion being composed of tumor cells with prominent intracytoplasmic mucin, typically characterized by large mucin vacuoles that fill the cytoplasm and displace the nucleus [9]. For demonstrating mucin, in addition to the classical Hematoxylin Eosin (HE) staining, Periodic acid-Schiff (PAS) staining is shown.

الشكل ٣: سرطانات غدية كلاسيكية مكونة للغدد ولها أحجام مختلفة ويمثل تركيب الهياكل الغدية الغالبية العظمى من سرطان القولون والمستقيم، السرطانات الغدية [٩]. وفقاً لمنظمة الصحة العالمية، يتم تعريف السرطانات الغدية المخاطية كأورام حيث أن ما يزيد من ٥٠٪ من الآفة يحتوي على المخاط، وهي تتميز نموذجياً بوجود مساح من المخاط خارج الخلية وهو يحتوي على الظهار الخبيث مثل التركيبات العنقودية، الشرائط الخلوية أو الخلايا الفردية [٩]. نجد في سرطانات الخلايا الحلقية أن ما يزيد عن ٥٠٪ من الآفة يتكون من خلايا الورم التي تحتوي بوضوح على المخاط داخل السيتوبلازم، وهي تتميز نموذجياً بوجود فجوات مخاطية كبيرة تملأ السيتوبلازم وتزيح النواة [٩]. لتوضيح المخاط، بالإضافة إلى صبغة الهيماتوكسيلين والايوزين الكلاسيكية، فإن صبغة شيف للحمض البريودي تُستخدم أيضاً.

[23]. Thus, in order to correlate the quantity of lymphoid cells in a tumor specimen to the patient's outcome, an Immunoscore was developed as a novel instrument for classification of CRC (Fig. 4) [24].

#### Tumor Budding

Tumor "budding" is a specific tumor border feature that is defined as microscopic clusters of undifferentiated cancer cells just ahead of the invasive front of the tumor [25]. This condition can be considered as an early step of metastasis formation and is associated with a more aggressive and invasive tumor. Jäger et al. [26] showed in their multivariate analysis of locally

advanced tumor specimens a lower relapse-free survival in case of moderate to severe tumor budding (HR 3.44 CI 95 % 1.23- 9.63, P= 0.018). Further, tumor budding was associated with a lower response rate to neoadjuvant chemotherapy in rectal cancer regarding T-Level down-staging (P< 0.001) and tumor regression (P< 0.001). Thus, tumor budding can also serve as a predictive factor for efficacy of neoadjuvant radio-chemotherapy.

#### Molecular Prognostic and Predictive Factors

Besides tumor localization, peritoneal carcinomatosis and classical histopathological

حواتم البروتين المتغيرة على سطح الخلية. ومن ثم يمكن التعرف على خلايا السرطان الطفرية بواسطة الجهاز المناعي للمضيف. وبشكل خاص، فإن الكثافة العالية للخلايا المثبطة ٨ والخلايا المعاونة خلايا الذاكرة ٥ (كل من الخلايا الليمفاوية المعاونة والخلايا المثبطة التي تعرضت للمستضد) داخل التجمعات الليمفاوية تكون مصحوبة بغياب الاقترام النقلي، مع المرحلة المبكرة ومع النجاة المحسنة [٢٣]. ومن ثم، فلمطابقة كمية الخلايا الليمفاوية في عينة ورم بنتيجة المريض، تم تطوير سجل مناعي كأداة جديدة لتصنيف سرطان القولون والمستقيم (الشكل ٤) [٢٤].

الحرارة داخل الصفاق تتطلب مسكاً متعدد الاختصاصات واختياراً دقيقاً للمرضى القابلين للعلاج بهذه الطريقة.

#### ارتشاح الخلايا المناعية

يمكن فحص عينات الورم كيميائياً ونسجياً ومناعياً لكشف الخلايا المناعية المرتشحة في نسيج الورم كمحدد للاستجابة المناعية للمضيف ضد الورم. إن المستويات المرتفعة للارتشاح الخلوي المناعي لها دلالة عالية كعامل تشخيص إيجابي. لوهلة، يحتوي اضطراب السائل الصغري ذي القصور في الإصلاح المتباين على العديد من الخلايا الليمفاوية بسبب وجود

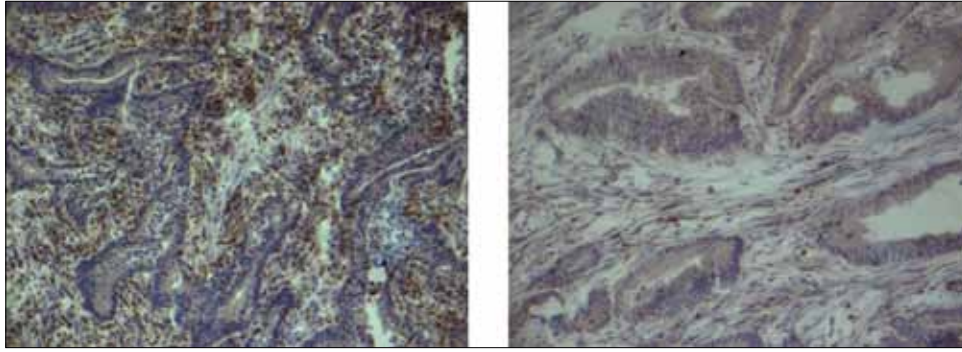


Fig. 4: In tumors with high rates of immune cell infiltration, the host reaction against the malignant cells is more pronounced, leading to a slower growth of the tumor and to a significantly better prognosis. The left panel shows an example of colon cancer with a high rate of T-cell infiltration (left panel, brown immunohistochemistry staining against CD3 T-cell receptor, nuclear counterstaining with hematoxylin in blue) and good prognosis. The right panel shows an example of colon cancer with low T-cell count and poor prognosis.

الشكل ٤: في الأورام التي تمتلك معدلات عالية لارتشاح الخلايا المناعية، يكون تفاعل المضيف ضد الخلايا الخبيثة أكثر وضوحاً، مما يؤدي إلى بطء نمو الورم وإلى تشخيص أفضل بشكل ملحوظ. توضح القائمة اليسرى مثلاً عن سرطان القولون ذي المعدل المرتفع لارتشاح الخلايا المعتمدة على الغدة التيموسية (القائمة اليسرى، الصبغة الكيميائية النسيجية المناعية ضد مستقبل الخلايا المعتمدة على الغدة التيموسية للخلايا الليمفاوية ٣، التصبغ المقابل للنواة بالهيماتوكسيلين باللون الأزرق) وتشخيص جيد. توضح القائمة اليمنى مثلاً عن سرطان القولون ذي التعداد المنخفض للخلايا المعتمدة على الغدة التيموسية وتشخيص ضعيف.

factors, significant advances in molecular biology have determined the estimation of CRC patients' prognosis during the last decades. Researchers have demonstrated prognostic relevant genetic and epigenetic changes in specific signal transduction pathways. Currently, this is leading to an increased understanding of distinct molecular pathways that co-exist in CRC.

Molecular analyses have shown that the biological origin of all CRCs is not the same, which might explain variances in the inter-individual prognosis and effect of therapy. This new and promising field of research aims to facilitate personalized tailored therapy for every patient, defined by individual specific tumor genetics. Thus, highly active therapies may become possible, while simultaneously reducing unnecessary side effects.

Although current treatment recommendations are largely based on few distinct molecular alterations (microsatellite instability, RAS and BRAF mutations), genomic analysis of colorectal cancer suggests that all CRCs can principally be subdivided into three pathways that are involved in the multi-step development of malignancy: The chromosomal instable CRCs (CIN, approximately 65-70%), CRCs with microsatellite instability (MSI, approximately 20%) and the CpG island methylator phenotype [27].

#### Molecular Pathways leading to CRC Chromosomal Instability (CIN)

65%–70% of sporadic colorectal cancers present with imbalances in chromosome number (aneuploidy) and loss of heterozygosity (LOH). Commonly affected chromosomes are 2p, 5q, 17p, and 18q, respectively.

مستوى الورم (القيمة ب > ٠,٠٠١)  
وتراجع الورم (القيمة ب > ٠,٠٠١).  
وبذلك، يمكن أن يعمل تبرعم  
الورم كعامل تنبؤي لكفاءة العلاج  
الكيميائي الإشعاعي المعاون  
الجديد.

#### العوامل الجزيئية التشخيصية والتنبؤية

إلى جانب موقع الورم، السرطان  
الصفائي الثقلي والعوامل  
النسجية الباثولوجية الكلاسيكية،  
حددت الأبحاث المتقدمة في  
البيولوجيا الجزيئية تقريبا  
تشخيص مرضى سرطان القولون  
والمستقيم خلال العقود المنصرمة.  
أوضح الباحثون التغيرات النشوئية  
والنشئية الفوقية المتعلقة  
بالتشخيص بطرق خاصة من  
انتقال إشارة. حالياً، يؤدي هذا  
إلى زيادة فهم المسارات الجزيئية  
الفريدة التي توجد مع سرطان  
القولون والمستقيم. أوضحت  
التحليلات الجزيئية أن الأصل

تبرعم الورم  
إن «تبرعم» الورم هو ميزة حدية  
خاصة بالورم يتم تعريفها  
كتكتلات ميكروسكوبية لخلايا  
السرطان غير المتميزة تقابل  
الواجهة الباضعة للورم مباشرة  
[٢٥]. يمكن أن تعتبر هذه الحالة  
خطوة مبكرة لتكوين النقليات  
وتكون مصحوبة بورم أشد عنفاً  
وبضعاً.

أوضح جاجر وآل. [٢٦] في تحليلهم  
متعدد المتغيرات على العينات  
المتقدمة محلياً للورم انخفاض  
معدلات النجاة الخالية من عودة  
الورم في حالة التبرعم المتوسط  
أو الشديد للورم (نسبة الخطر  
٣,٤٤ اضطراب الكروموسومات  
٩٥٪ ١,٢٣ - ٩,٦٣، القيمة ب =  
٠,٠١٨).

كما أن تبرعم الورم كان مصحوباً  
بمعدل استجابة منخفض للعلاج  
الكيميائي المساعد الجديد في  
سرطان القولون فيما يخص  
التصنيف المرحلي الأسفل على



Jen et al.[28] showed that loss 18q is particularly relevant in patients with stage II CRC. In these patients, prognosis is comparable to prognosis of patients with stage III cancer, who normally benefit from adjuvant chemotherapy. In contrast, proficiency of chromosome 18q in stage II CRC leads to a survival rate similar to that of patients with stage I disease and may not require additional therapy. The same study showed in a multiple regression model that loss of 18q was associated with a Hazard Ratio for death of 2.46 (CI 95 % 1.06-5.71, P < 0.036). Watanabe et al.[29] defined tumors as CIN-high (LOH ratio > 33 %) and CIN-low (LOH ratio < 33 %). Further, CIN-high was subdivided into mild CIN-high (33% < LOH ratio < 75%) and severe CIN-high (LOH ratio > 75%). They showed that survival was the poorest in severe CIN-high tumors and the best in CIN-low tumors. Finally, multivariate regression analysis showed that CIN phenotype was an independent poor prognostic factor for disease free survival and overall survival.

#### Microsatellite Instability (MSI)

DNA mismatch repair deficiency (dMMR) leads to microsatellite instability (MSI). Approximately 20 % of CRC display MSI. Mutations in the genes MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2 encoding for the MMR proteins lead to loss of function and consequently to accumulation of DNA mutations in small repetitive sequences and MSI which drives mutagenesis (Fig. 5). It can occur either in hereditary nonpolyposis

colorectal cancer (HNPCC) or sporadic CRC. Two-thirds of MSI tumors are sporadic whereas one-third are familial, which is known as the Lynch syndrome [30]. Sporadic MMR-associated CRC can overlap with the CpG island methylator phenotype [31] and 50% show BRAF mutations [30]. CRCs deficient in MMR combine distinct features such as origin in the right-sided colon [32], prominent lymphocyte infiltration due to increased presentation of altered epitopes on the cell surface, poorly differentiated morphology, mucinous or signet ring differentiation [33] and association with a favorable prognosis in early stage. For instance, stage II CRC with MSI have better clinical outcomes and lower recurrence rates without adjuvant treatment than patients without MSI tumors [34, 35]. However, the prognostic value decreases in stage III CRC. Patients with stage III MSI CRC do not have better OS than those with stage III CRC without MSI [36-38]. In summary, MSI has been recognized as an independent good prognostic factor in early-stage colon cancer [39, 40], but its prognostic effect remains uncertain in metastasized CRC [41, 42].

The MSI-H phenotype can not only serve as a prognostic factor but also predict response to chemotherapy. Because a functioning mismatch repair system is required for cytotoxicity by incorporation of 5-FU into DNA, patients with MSI-H colorectal cancer do not benefit from adjuvant therapy with 5-fluorouracil but suffer from putative side-effects [32]. Therefore,

تغاير الزيجوت. إن الكروموسومات الشائع إصابته هي ٢، ٥، ١٧ و ١٨ كيو، على الترتيب. جين وآل [٢٨] أوضحوا أن فقدان الكروموسوم ١٨ كيو يُعتد به على الأخص في المرضى ذوي المرحلة ٢ من سرطان القولون والمستقيم. في هؤلاء المرضى، يُقارن التشخيص بنظيره عند مرضى المرحلة الثالثة للسرطان، والذي يستفيد من العلاج الكيماوي المعاون دائماً. وعلى النقيض، تؤدي كفاءة الكروموسوم ١٨ كيو في المرحلة الثانية من سرطان القولون والمستقيم إلى معدل نجاة يشبه ذلك الذي نجده عند مرضى المرحلة الأولى من المرض وقد لا يتطلب علاجاً إضافياً. أوضحت الدراسة نفسها في نموذج تراجع متعدد أن فقدان الكروموسوم ١٨ كيو كان مصحوباً بنسبة خطر التعرض للموت مساوية لـ ٢,٤٦ (اضطراب الكروموسوم ٩٥٪، ١,٠٦-٥,٧١، قيمة بي < ٠,٠٣٦). قام واتانابي وآل [٢٩] بتعريف الأورام كأورام ذات اضطراب كروموسومي عالي (نسبة تغاير الزيجوت < ٣٣٪) وأورام ذات اضطراب كروموسومي منخفض (نسبة تغاير الزيجوت > ٣٣٪). كما أن الأورام مرتفعة الاضطراب الكروموسومي مقسمة فرعياً إلى أورام مرتفعة الاضطراب الكروموسومي بدرجة طفيفة (٣٣٪ > نسبة تغاير الزيجوت) و (٧٥٪ > أورام مرتفعة الاضطراب الكروموسومي بدرجة كبيرة (نسبة تغاير الزيجوت < ٧٥٪). وقد أوضحوا أن النجاة كانت أقل ما يكون في أورام الاضطراب الكروموسومي المرتفع بشكل خطير وأفضل في أورام الاضطراب الكروموسومي المنخفضة. وأخيراً،

البيولوجي لجميع سرطانات القولون والمستقيم ليس الأصل نفسه، وهذا قد يشرح التغيرات في التشخيصات بين الأفراد وأثر العلاج عليهم. يهدف هذا المجال البحثي الجديد والواعد إلى تسهيل العلاج الشخصي لكل مريض، والمحدد بواسطة جينات الورم الخاصة بالفرد. وبذلك، قد تصبح العلاجات عالية النشاط ممكنة، بينما تتقلص أعراضها الجانبية غير الضرورية في الوقت نفسه.

على الرغم من أن التوصيات العلاجية الحالية تعتمد بشكل كبير على بضع تغيرات جزيئية منفردة (اضطراب الساتل الصغرى، طفرات الورم الطفري اللحمي للجرذان وجين ورم ميورين الفيروسي النظير ب١)، يرجح التحليل الجيني لسرطان القولون والمستقيم أن جميع سرطانات القولون والمستقيم يمكن أن يتم تقسيمها فرعياً إلى ثلاثة مسارات تشترك في التطور متعدد الخطوات للورم الخبيث: إن اضطراب الكروموسوم لسرطانات القولون والمستقيم، (اضطراب الكروموسوم، ٦٥-٧٠٪ تقريباً)، سرطانات القولون الصغرى (اضطراب الساتل الصغرى، ٢٠٪ تقريباً) والنمط المظهري الميثيلي للجزيرة ثنائية النواة [٢٧].

المسارات الجزيئية التي تؤدي إلى سرطان القولون والمستقيم اضطراب الكروموسوم تأتي ٦٥-٧٠٪ من سرطانات القولون والمستقيم الفردية مع عدم اتزان في عدد الكروموسومات (اختلال الصيغة الصبغية) وفقدان

UICC stage II/III patients with MSI-H CRC should not receive adjuvant 5-FU chemotherapy. However, they showed an improved response to irinotecan-based chemo therapy [43, 44].

Recently introduced immune checkpoint inhibitors constitute a promising treatment option for this subgroup of patients. In 2017, Pembrolizumab was approved by the FDA for treatment of MSI-H metastatic CRC.

### CpG Island Methylator Phenotype (CIMP)

CpG islands are genomic regions containing a large number of cytosine and guanine nucleotides, located in 5' regulatory regions (promoter regions) of specific genes [45]. The CpG island methylator phenotype (CIMP) is observed in 18% of colorectal cancers. In particular, CpG methylation of specific gene promoters such as tumor suppressor genes leads to gene silencing and subsequently to formation of premalignant lesions.

CIMP can be associated with abnormalities in the gene products of BRAF, KRAS and TP53, and oftentimes with the MSI phenotype. Ogino et al. [46] showed in their prospective study that CIMP-high in general is independently associated with a lower cancer-specific mortality (adjusted HR 0.44, CI 95 % 0.22-0.88). Interestingly, BRAF mutations themselves were associated with higher cancer-specific mortality (HR 1.97, CI 95 % 1.13-3.42), but the combination of CIMP-high and BRAF seemed to be eliminate this negative effect.

### KRAS Mutation

KRAS was first identified in the eponymous Kirsten Rat Sarcoma virus. The GTPase KRAS is an intracellular effector acting downstream of epidermal growth factor receptor (EGFR; Fig. 6). KRAS is mutated in 35 – 45 % of CRC and in 45 % of metastatic CRC [47]. As a proto-oncogene, it can drive mutagenesis in normal tissue. Somatic alterations in codons 12, 13 and 61 of KRAS gene predict innate resistance to monoclonal antibodies targeting EGFR. Multiple retrospective analyses showed that mutated RAS is associated with negative prediction regarding efficacy of EGFR antibody cetuximab [48] and panitumumab [49] since the EGFR pathways is consecutively active regardless of receptor inhibition. Thus, only RAS wildtype would benefit from EGFR-targeted antibodies. Several studies showed a high advantage in survival in RAS wildtype stage IV tumors that are left-sided, and therefore, those patients should be treated with chemotherapy plus EGFR antibody as first line treatment [50]. Screening for KRAS and NRAS mutations is now mandatory in metastatic colon cancer before targeting the EGFR pathway with biologicals [51].

### BRAF Mutation

The human BRAF gene encodes the serine/threonine-protein kinase B-Raf and is embedded in the cell growth-mediating MAP kinase /ERK signaling pathway (Fig. 6). Mutations in BRAF are present in approximately 10% of all CRC patients [52] and occur as V600E mutation in 95% of all

تمثيل الحواتم المتغيرة على سطح الخلية، الشكل صعب التمييز. التميز المخاطي أو الحلقي [٣٣] والارتباط بالتشخيص الجيد في مرحلة مبكرة. ولوهلة، فإن المرحلة الثانية من سرطان القولون والمستقيم المصحوبة باضطراب الساتل الصغري لها نتائج سريرية أفضل ومعدلات عودة أقل بدون العلاج المعاون من المرضى غير المصابين بأورام اضطراب الساتل الصغري [٣٥، ٣٤].

على الرغم من ذلك، تقل القيمة التشخيصية في المرحلة الثالثة لسرطان القولون والمستقيم. إن مرضى المرحلة الثالثة من اضطراب الساتل الصغري لسرطان القولون والمستقيم ليس لديهم نجاة كلية أفضل من هؤلاء المصابين بالمرحلة الثالثة من سرطان القولون والمستقيم المصحوب باضطراب الساتل الصغري [٣٦-٣٨]. الخلاصة، صُنّف اضطراب الساتل الصغري كعامل تشخيصي مستقل جيد في المرحلة المبكرة لسرطان القولون [٣٩، ٤٠]، ولكن يظل أثره التشخيصي غير مؤكد في سرطان القولون والمستقيم النقلي [٤١، ٤٢]. إن النمط المظهري لنظير اضطراب الساتل الصغري لا يمكنه المساهمة كعامل تشخيصي فقط ولكنه أيضًا استجابة تنبؤية للعلاج الكيماوي. ولأن نظام إصلاح الاختلاف الوظيفي مطلوب لتحقيق التسمم الخلوي عبر إدخال خامس فلوريد اليوراسيل إلى الدنا، فإن مرضى سرطان القولون والمستقيم ذوي نظير اضطراب الساتل الصغري لا يستفيدون من العلاج المعاون بخامس فلوريد اليوراسيل لكنهم يعانون من الأعراض الجانبية مفترضة الحدوث [٣٢].

أوضح تحليل التراجع متعدد الأنواع أن النمط المظهري لاضطراب الكروموسومات كان عاملاً تشخيصياً ضعيفاً ومستقلاً بالنسبة لفترة النجاة الخالية من المرض والنجاة الكلية.

اضطراب الساتل الصغري يؤدي نقص إصلاح اختلاف الدنا إلى اضطراب الساتل الصغري. يوجد في حوالي ٢٠٪ من سرطانات القولون والمستقيم اضطراب الساتل الصغري. تؤدي الطفرات في جينات النظير المتعدد ١، نظير الطفرة س ١، نظير الطفرة س ٦ وبي ام اس ٢ وهم يقومون بالتكويد لبروتينات نقص إصلاح الاختلاف إلى فقدان الوظيفة وبالتالي تراكم طفرات الدنا في تسلسلات صغيرة متكررة واضطراب الساتل الصغري الذي يؤدي إلى حدوث الطفرات (الشكل ٥). يمكن أن تكون الطفرات يحدث إما في سرطان القولون والمستقيم اللا سلائي الوراثي أو سرطان القولون والمستقيم الفردي. إن ثلثي أورام اضطراب الساتل الصغري فردية بينما الثلث الآخر وراثياً، وهو ما يُعرف بمتلازمة لينش [٣٠]. إن نقص إصلاح الاختلاف الفردي المصحوب بسرطان القولون والمستقيم يمكن أن يُعطى النمط المظهري الميثيلي المولد للجزيرة ثنائية النواة [٣١] و ٥٠٪ لديهم طفرات جين ورم ميورين الفيروسي النظير ب ١ [٣٠].

إن سرطانات القولون والمستقيم ذات النقص في إصلاح الاختلاف تدمج مميزات فريدة مثل أن منشأهم يكون في الجانب الأيمن من القولون [٣٢]، الارتشاح ملحوظ في الخلايا الليمفاوية بسبب زيادة

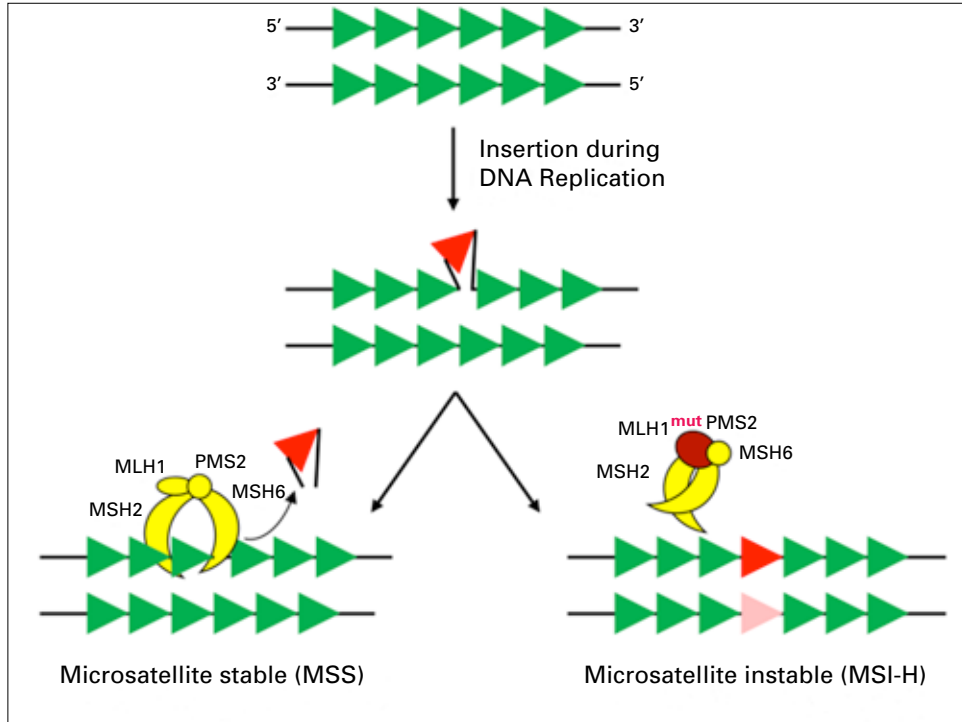


Fig. 5: In cells with proficient mismatch repair system (MMR), accidental base insertions during DNA replication are corrected automatically (left panel). In tumor cells with deficient mismatch repair system, base insertions of small repetitive DNA sequences cannot be repaired, also known as microsatellite instability (MSI, right panel).

الشكل ٥: في الخلايا التي لديها نظام إصلاح اختلاف مميز، يتم إصلاح المدخلات القاعدية غير المقصودة أثناء تكرار الدنا إصلاحًا تلقائيًا (القائمة اليسرى). في خلايا الورم ذات نظام إصلاح الاضطراب القاصر، لا يمكن إصلاح المدخلات القاعدية لتسلسلات الدنا المتكررة الصغيرة، والمعروفة أيضًا باضطراب الساتل الصغيري (اضطراب الساتل الصغيري، القائمة اليمنى).

cases [53]. It acts downstream of RAS, therefore mutation of this proto-oncogene reduces efficacy of epidermal growth factor receptor (EGFR)-targeted therapy with a monoclonal antibody (mAb, e.g. Cetuximab). De Roock et al.[54] showed in their multicenter retrospective trial that BRAF-mutated patients had significantly lower response rate to anti-EGFR therapy than those with wild-type BRAF (8.3% vs. 38.0%,  $P < 0.0012$ ). Further, Souglakos et al.[55] demonstrated that BRAF mutations in primary CRC mark patients with poor prognosis regardless of specific treatment regimen. BRAF and KRAS mutations were associat-

ed with poorer survival (HR 2.8 and 1.76, respectively). BRAF mutation also shows increased risk of peritoneal and distant lymph node metastasis. Several studies, such as Souglakos et al. have suggested BRAF mutant tumors are resistant to standard chemotherapy whilst others have suggested the association between BRAF mutant tumors and treatment resistance is minimal and non-significant [56]. Patients with a BRAF mutated tumor have the poorest prognosis of all metastasized CRCs [57]. It is present in 9%–12% of patients with early-stage disease and in 5%–10% of patients with metastases [42].

سرطان القولون والمستقيم النقيلي  
ذي نظير اضطراب الساتل الصغيري.

النمط المظهري الميثيلي للجزيرة  
ثنائية النواة  
إن الجزر ثنائية النواة هي مناطق  
جينية تحتوي على عدد كبير من  
نيكلوتيدات السيتوزين والجوانين،  
تقع في المناطق المنظمة ه<sup>٥</sup> (مناطق  
المحفز) على جينات معينة [٤٥].  
يُلاحظ وجود النمط المظهري  
الميثيلي للجزيرة ثنائية النواة  
في ١٨٪ من سرطانات القولون  
والمستقيم. بشكل خاص، يؤدي  
إضافة الميثيل للجزر ثنائية النواة  
من محفزات جين معين مثل جينات  
تثبيط الورم إلى توقف الجين وتكون

لذلك، ينبغي ألا يتلقى مرضى  
سرطان القولون والمستقيم من  
المرحلة الثانية/الثالثة المصحوب  
بنظير اضطراب الساتل الصغيري  
العلاج الكيماوي بخامس فلوريد  
اليوراسيل وفقًا للاتحاد الدولي  
لمكافحة السرطان. على الرغم من  
ذلك، فقد أظهروا استجابة مُحسنة  
للعلاج الكيماوي القائم على  
الأيرينوتيكان [٤٣، ٤٤].

تُشكل مثبطات نقطة التحقق  
المناعية المُقدمة مؤخرًا خيارًا  
علاجيًا واعدًا لهذه المجموعة  
الفرعية من المرضى. في ٢٠١٧،  
اعتمد البيمبروليزوماب بواسطة  
وكالة الأغذية والأدوية لعلاج

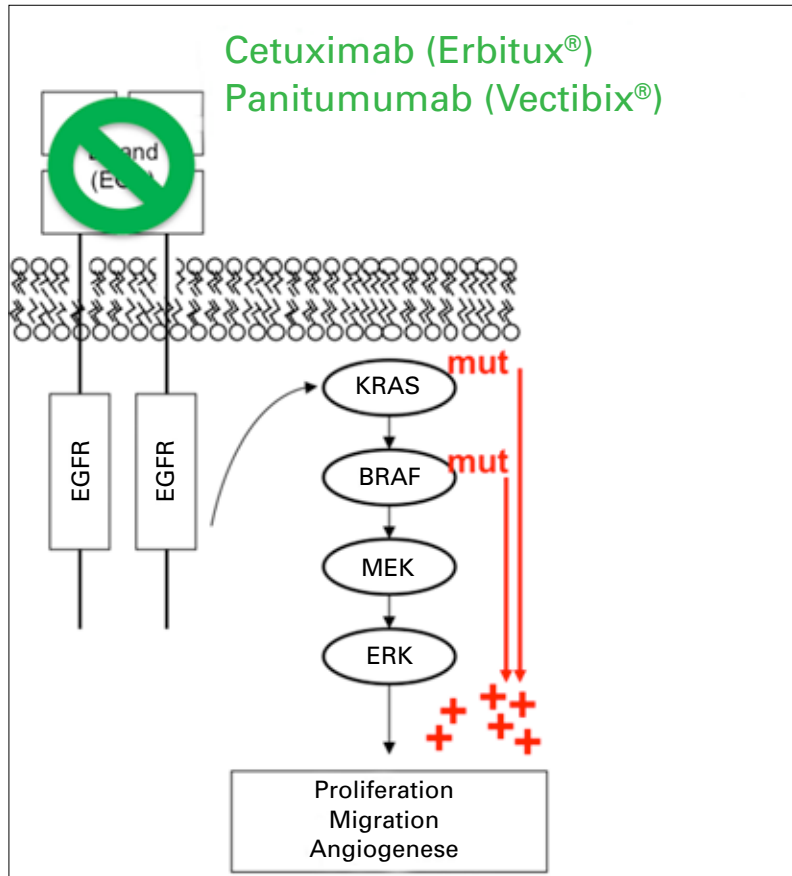


Fig. 6: KRAS and BRAF are protooncogenic mitogen activated protein kinases (MAPK), which act downstream of the epidermal growth factor receptor (EGFR). Inhibition of EGFR-Signaling by specific antibodies leads to reduced tumor growth and better prognosis. However, mutations that lead to a constitutively active KRAS (or BRAF) gene product reduce the prognosis and cannot be treated by upstream inhibition with EGFR-antibodies.

الشكل ٦: إن كلاً من الورم اللحمي لجزء كريستن ونظير ورم ميورين الفيروسي ب ١ هو طفرة جينية للجين البادئ المسبب للسرطانات من نوع كيناز البروتين المنشط، وهو يعمل مقابل مستقبل عامل النمو البشري. يؤدي تثبيط إشارة مستقبل عامل النمو البشري بواسطة الأجسام المضادة الخاصة إلى قلة نمو الورم وبالتالي تشخيص أفضل. وعلى الرغم من ذلك، تؤدي الطفرات إلى ناتج جيني نشط للورم اللحمي لجزء كريستن (أو نظير ورم ميورين الفيروسي ب ١) مما يقلل التشخيص ولا يمكن علاجه بالتثبيط المناظر بواسطة الأجسام المضادة لعامل النمو البشري.

### Clinical Implications

Modern treatment regimens are complex and require the collaboration of many disciplines, including Gastroenterology, Pathology, Radiology, Radiation Oncology, and Surgery. The exact diagnosis and treatment decisions shall be discussed in Multidisciplinary Tumor Boards, including representatives of all these disciplines. Here, recommendations like upfront surgery, neoadjuvant chemotherapy, chemora-

diation, or palliative treatment are determined. Best results can be achieved if all staging and treatment procedures are performed within one experienced multidisciplinary center. The Klinikum rechts der Isar in Munich, Germany, is an example for a large-scale center including all disciplines in one complex. Specialized gastrointestinal centers of the highest level are defined not only by their local certification, but by holding the title of a Compre-

للجزيرة ثنائية النواة مصحوباً في العموم بمعدلات وفاة منخفضة خاصة بالسرطان (نسبة الخطر المعدلة ٠,٤٤، اضطراب الكروموسوم ٩٥٪ ٠,٢٢-٠,٨٨). ومن المشوق، أن طفرات جين ورم ميورين الفيروسي النظير ب ١ نفسها كانت مصحوبة بمعدلات وفاة مرتفعة خاصة بالسرطان (نسبة الخطر ١,٩٧، اضطراب الكروموسوم ٩٥٪ ١,١٣-٣,٤٢)، ولكن الدمج بين المعدلات المرتفعة

الآفات السابقة للسرطان كنتيجة له. يمكن أن يكون النمط المظهري الميثيلي للجزيرة ثنائية النواة مصحوباً باضطرابات في منتجات جين ورم ميورين الفيروسي النظير ب ١، الورم الطفري اللحمي لجزء كريستن و TP٥٣، وفي العادة يكون مصحوباً بالنمط المظهري لاضطراب الساتل الصغري. أوجينو وآل [٤٦] أوضحوا في دراستهم المحتملة أن الارتفاع المستقل للنمط المظهري الميثيلي

hensive Cancer Center. This is the highest certification by the Deutsche Krebshilfe for a national Oncological Center of Excellence. The Klinikum rechts der Isar further participates in the NCT MASTER (Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication) Program, a central platform for comprehensive, multidimensional characterization of cancer patients. During all these procedures, radical surgical tumor resection is the most important prerequisite for a reliable estimation of prognosis, based on clinical and molecular parameters. Oncological centers should offer the whole repertory of open surgery, laparoscopy, and robotic operations. This allows stage dependent and risk adapted sophisticated surgical resections, individually tailored to every patient.

### Conclusion

The parameters that determine pathologic tumor stage remain the strongest predictors of outcome for patients with colorectal cancer [3]. Central pathological factors that have prognostic value are the TNM staging system and the histological differentiation of the tumor cells (grading). However, other clinical, molecular, and histologic features affect prognosis independently of histological stage. In locally advanced cancer, new biomolecular predictors of therapy efficacy can help decision making. Either highly aggressive multimodal therapy regimens can be applied, or limited resections and sparing of systemic anti-tumoral therapies with putative side effects, based on individual characteristic of every patients

and tumor. Up to know, stratifying patients based on distinct altered oncogenic molecular patterns showed to be effective. Determination of MSI-H is associated with a highly favorable prognosis in early-stage cancers [35].

Furthermore, MSI also serves as a predictive marker: UICC stage II/III patients do not benefit from a fluoropyrimidin-based monotherapy. They should rather be treated with irinotecan-based chemotherapies (e.g. FOLFIRI) [32]. In metastasized CRC, mutational analysis of KRAS and BRAF mutations proved to have predictive value. Additional treatment with biologicals such as cetuximab [48] or panitumumab [49] do not show any effect if genomic mutations of KRAS (or BRAF) are present. Even though, surgery and complete resection of the malignant lesion remain central part of determination the prognosis of a patient, adjuvant treatment options are highly influenced by clinical and biomolecular predictive and prognostic markers. Future advancements will help to further improve outcomes and apply personalized medicine for each patient.

أوضحت العديد من الدراسات أن الميزة المرتفعة في النجاة من النوع العنيف لجين الورم الطفرى اللحمي للجرذان في الأورام من المرحلة الرابعة يسارية الجانب، ومن ثم، يجب معالجة هؤلاء المرضى بالعلاج الكيماوي مع الأجسام المضادة لمستقبل عامل النمو البشري كخط أول للعلاج [٥٠]. إن المسح الكاشف عن طفرات جين الورم اللحمي لجرذ كريستن ونظير جين الورم اللحمي الفيروسي المسبب للورم العصبي الأرومي لدى الجرذان قد أصبح إلزامياً الآن في حالات سرطان القولون النقيلي قبل استهداف مسار مستقبل عامل النمو البشري في الاختبارات البيولوجية [٥١].

### طفرة نظير ورم ميورين الفيروسي

ب ١ يقوم الجين البشري لنظير ورم ميورين الفيروسي ب ١ بتكوين ب- راف كيناز بروتين السيرين/ الثريونين ويُدْمَج في مسار الإشارة المولدة لكيناز ماب المنظم للنمو الخلوي/كيناز التنظيم الإشارة الخلوية خارج الخلايا (الشكل ٦). توجد طفرات نظير ورم ميورين الفيروسي ب ١ في حوالي ١٠٪ من جميع مرضى سرطان القولون والمستقيم [٥٢] وتحدث كطفرة E٧٦٠٠ في ٩٥٪ من جميع الحالات [٥٣]. وهي تعمل مقابل جين الورم اللحمي للجرذان، ومن ثم تقلل طفرة بادئ الجين هذا المسبب للسرطان كفاءة العلاج المُستهدف لمستقبل عامل النمو البشري باستخدام أجسام مضادة وحيدة النسيلة؛ (أجسام مضادة وحيدة النسيلة؛ على سبيل المثال، سيتوكزيماب). أوضح دي روك وآل. [٥٤] في

للنمط المظهري الميثيلي لجذيرة ثنائية النواة وجين ورم ميورين الفيروسي النظير ب يبدون أنه يقضي على هذا الأثر السلبي.

طفرة الورم اللحمي لجرذ كريستن تم اكتشاف الورم اللحمي لجرذ كريستن لأول مرة في فيروس الورم اللحمي لجرذ كريستن والمأخوذ اسم الطفرة منه. إن مُكسر الجوانين ثلاثي الفوسفات بالورم اللحمي لجرذ كريستن عن مؤثر داخل الخلية يعمل في الاتجاه السفلي لمستقبل عامل النمو البشري (الشكل ٦). تحدث طفرة الورم اللحمي لجرذ كريستن في حوالي ٣٥ - ٤٥٪ من سرطانات القولون والمستقيم وفي ٤٥٪ من سرطان القولون والمستقيم النقيلي [٤٧]. وكجين بدئي مسبب للسرطان، يمكنه أن يسبب الطفرات في النسيج الطبيعي. تتنبأ التغييرات الجسمية في الكودونات ١٢، ١٣ و ٦١ من جين الورم اللحمي لجرذ كريستن بالمقاومة الفطرية للأجسام المضادة وحيدة الكولون التي تستهدف مستقبل عامل النمو البشري. أوضحت التحليلات الاستيعادية المتعددة أن طفرات جين الورم الطفرى اللحمي للجرذان يكون مصحوباً بالتنبؤ السلبي المتعلق بالجسم المضاد لمستقبل عامل النمو البشري سيتوكزيماب [٤٨] وبانيتوموماب [٤٩] حيث أن مسارات مستقبل عامل النمو البشري نشطة بالفعل بغض النظر عن تثبيط المستقبل. ومن ثم، فإن النوع الشديد فقط من جين الورم الطفرى اللحمي للجرذان سيستفد من الأجسام المضادة المُستهدفة لمستقبل عامل النمو البشري.

Literature

1. Ferlay, J., et al., Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010. 127(12): p. 2893-917.
2. National Cancer Institute, NCI Dictionary of Cancer Terms. 2018; Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/prognostic-factor>.
3. Brierley, J.D., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition. 2017, West Sussex: John Wiley & Sons.
4. Weiss, J.M., et al., Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results—Medicare data. *J Clin Oncol*, 2011. 29(33): p. 4401-9.
5. Price, T.J., et al., Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer*, 2015. 121(6): p. 830-5.
6. Loupakis, F., et al., Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107(3).
7. Meguid, R.A., et al., Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(9): p. 2388-94.
8. Nitsche, U., et al., Prognosis of mucinous and signet-ring cell colorectal cancer in a population-based cohort. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016. 142(11): p. 2357-66.
9. Bosman, F.T., et al., WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. 2010, Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer.
10. Minsky, B.D., et al., Colloid carcinoma of the colon and rectum. *Cancer*, 1987. 60(12): p. 3103-12.
11. Nitsche, U., et al., Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis. *Ann Surg*, 2013. 258(5): p. 775-82; discussion 782-3.
12. Shin, U.S., et al., Mucinous rectal cancer: effectiveness of preoperative chemoradiotherapy and prognosis. *Ann Surg Oncol*, 2011. 18(8): p. 2232-9.
13. Lee, D.W., et al., Prognostic implication of mucinous histology in colorectal cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *Br J Cancer*, 2013. 108(10): p. 1978-84.
14. Hugen, N., et al., Prognosis and value of adjuvant chemotherapy in stage III mucinous colorectal carcinoma. *Ann Oncol*, 2013. 24(11): p. 2819-24.
15. Leopoldo, S., et al., Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(5): p. 1429-39.
16. Nissan, A., et al., Signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum: a matched control study. *Dis Colon Rectum*, 1999. 42(9): p. 1176-80.
17. Masoomi, H., et al., Population-based evaluation of adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*, 2012. 55(5): p. 509-14.
18. Lanza, G., et al., Medullary-type poorly differentiated adenocarcinoma of the large bowel: a distinct clinicopathologic entity characterized by microsatellite instability and improved survival. *J Clin Oncol*, 1999. 17(8): p. 2429-38.
19. Thirunavukarasu, P., et al., Medullary carcinoma of the large intestine: a population based analysis. *Int J Oncol*, 2010. 37(4): p. 901-7.
20. Sadeghi, B., et al., Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*, 2000. 88(2): p. 358-63.
21. Verwaal, V.J., et al., Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2003. 21(20): p. 3737-43.
22. Yonemura, Y., E. Canbay, and H. Ishibashi, Prognostic factors of peritoneal metastases from colorectal cancer following cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy. *ScientificWorldJournal*, 2013. 2013: p. 978394.
23. Mlecnik, B., et al., Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. *J Clin Oncol*, 2011. 29(6): p. 610-8.
24. Galon, J., et al., Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. *J Pathol*, 2014. 232(2): p. 199-209.
25. Hase, K., et al., Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 1993. 36(7): p. 627-35.
26. Jager, T., et al., The potential predictive value of tumor budding for neoadjuvant chemoradiotherapy response in locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol*, 2018.
27. Pino, M.S. and D.C. Chung, The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*, 2010. 138(6): p. 2059-72.
28. Jen, J., et al., Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 1994. 331(4): p. 213-21.
29. Watanabe, T., et al., Chromosomal instability (CIN) phenotype, CIN high or CIN low, predicts survival for colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2012. 30(18): p. 2256-64.
30. Kawakami, H., A. Zaanani, and F.A. Sinicrope, Implications of mismatch repair-deficient status on management of early stage colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*, 2015. 6(6): p. 676-84.
31. Herman, J.G., et al., Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. 95(12): p. 6870-5.
32. Popat, S., R. Hubner, and R.S. Houlston, Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol*, 2005. 23(3): p. 609-18.
33. Jass, J.R., et al., Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. *Gut*, 1998. 42(5): p. 673-9.
34. Hutchins, G., et al., Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2011. 29(10): p. 1261-70.
35. Sargent, D.J., et al., Prognostic impact of deficient mismatch repair (dMMR) in 7,803 stage II/III colon

المقتضيات السريرية  
إن الأساليب العلاجية الحديثة  
معقدة وتتطلب الجمع بين العديد  
من التخصصات، بما في ذلك طب  
الجهاز الهضمي، الباثولوجيا،  
الأشعة، طب الأورام الإشعاعي  
والجراحة. ينبغي مناقشة القرارات  
التشخيصية والعلاجية المضبوطة  
على مستوى مجالس الأورام  
متعددة الاختصاصات، وبحضور  
ممثلي تلك الاختصاصات. وقد  
قمنا هنا بتحديد التوصيات  
مثل البدء بالجراحة، أو العلاج  
الكيميائي المعاون الحديث، أو  
العلاج الإشعاعي الكيميائي أو  
العلاج الملطف. يمكن تحقيق  
أفضل النتائج إذا كانت الإجراءات  
التصنيفية والعلاجية تتم في المركز  
المختص متعدد الاختصاصات.  
إن عيادة ريختس دير إيسار في  
ميونخ، بألمانيا، هي مثالا للمركز  
متعدد النطاق الشامل لجميع  
الاختصاصات في مؤسسة واحدة.  
لا تُعرف مراكز أمراض الجهاز  
الهضمي المتخصصة ذات أعلى  
مستوى باعتمادها المحلي فقط،  
ولكن بحملها لعنوان مركز السرطان  
الشامل، وهذه هي أعلى شهادة  
اعتماد بواسطة هيئة مكافحة  
السرطان الألمانية يُمكن إعطاؤها  
محلياً لمركز الأورام المتميز. كما  
تشارك عيادة ريختس دير إيسار  
أيضاً في برنامج مركز الأورام  
القومي ماستر (الطبية المساعدة  
جزئياً لمكافحة الأورام)، وهي  
منصة مركزية للتمييز الشامل،  
متعدد الأبعاد لمرضى السرطان.  
أثناء جميع تلك الإجراءات، أصبح  
الاستئصال الجذري الجراحي للورم  
أكثر العلاجات أهمية للتقريب الجيد  
للتشخيص، بناءً على المحددات  
السريرية والجزئية. ينبغي أن

تجربتهم الاسترجاعية متعددة  
المراكز أن مرضى جين نظير ورم  
ميورين الفيروسي ب ١ المتطفر  
لديهم معدل استجابة أقل للعلاج  
ضد مستقبل عامل النمو البشري  
عن هؤلاء الذين يعانون من  
النوع الشرس لنظير ورم ميورين  
الفيروسي ب ١ (٨,٣٪ مقابل  
٣٨,٠٪، قيمة  $p < 0,0012$ ). كما  
أن سوجلاكوس وآل [٥٥]  
أظهروا أن طفرات جين نظير ورم  
ميورين الفيروسي ب ١ تُحدد  
مرضى سرطان القولون والمستقيم  
الأولي ذي التشخيص الضعيف  
بصرف النظر عن النظام العلاجي  
الخاص. كانت طفرات نظير ورم  
ميورين الفيروسي ب ١ والورم  
الورم اللحمي لجرذ كريستن  
مصحوبة بمعدلات نجاة أضعف  
(نسبة الخطر ٢,٨ و ١,٧٦، على  
الترتيب). كما أن طفرة نظير ورم  
ميورين الفيروسي ب ١ تُظهر خطراً  
متزايداً لحدوث النقيلات الصفافية  
والبعيدة في العقد الليمفاوية.  
وقد رجحت عدة دراسات، مثل  
سوجلاكوس وآل. أن الأورام  
الطافرة لجين نظير ورم ميورين  
الفيروسي ب ١ مقاومة للعلاج  
الكيميائي القياسي بينما رجح أن  
الربط بين الأورام الطافرة لجين  
نظير ورم ميورين الفيروسي ب ١  
ومقاومة العلاج محدودة وليست  
ذات دلالة [٥٦].  
يعاني مرضى الورم الطافر لجين  
نظير ورم ميورين الفيروسي ب  
١ بأضعف تشخيص بين جميع  
سرطانات القولون والمستقيم  
النقيلية [٥٧]. ويوجد هذا النوع  
في ٩٪-١٢٪ من مرضى المرحلة  
المبكرة للمرض وفي ٥٪-١٠٪  
من المرضى المصابين بالنقيليات  
[٤٢].

- cancer (CC) patients (pts): A pooled individual pt data analysis of 17 adjuvant trials in the ACCENT database. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(15\_suppl): p. 3507-3507.
36. Zaanan, A., et al., Defective mismatch repair status as a prognostic biomarker of disease-free survival in stage III colon cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 2011. 17(23): p. 7470-8.
37. Roth, A.D., et al., Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2012. 104(21): p. 1635-46.
38. Sinicrope, F.A., et al., Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2013. 31(29): p. 3664-72.
39. Merok, M.A., et al., Microsatellite instability has a positive prognostic impact on stage II colorectal cancer after complete resection: results from a large, consecutive Norwegian series. *Ann Oncol*, 2013. 24(5): p. 1274-82.
40. Klingbiel, D., et al., Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial. *Ann Oncol*, 2015. 26(1): p. 126-32.
41. Muller, C.I., et al., Predictive and prognostic value of microsatellite instability in patients with advanced colorectal cancer treated with a fluoropyrimidine and oxaliplatin containing first-line chemotherapy. A report of the AIO Colorectal Study Group. *Int J Colorectal Dis*, 2008. 23(11): p. 1033-9.
42. Tran, B., et al., Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*, 2011. 117(20): p. 4623-32.
43. Fallik, D., et al., Microsatellite instability is a predictive factor of the tumor response to irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Res*, 2003. 63(18): p. 5738-44.
44. Bertagnolli, M.M., et al., Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol*, 2009. 27(11): p. 1814-21.
45. Issa, J.P., CpG island methylator phenotype in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2004. 4(12): p. 988-93.
46. Ogino, S., et al., CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut*, 2009. 58(1): p. 90-6.
47. Modest, D.P., et al., Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol*, 2016. 27(9): p. 1746-53.
48. Van Cutsem, E., et al., Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33(7): p. 692-700.
49. Douillard, J.Y., et al., Panitumumab-
- FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2013. 369(11): p. 1023-34.
50. Arnold, D., et al., Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*, 2017. 28(8): p. 1713-1729.
51. Van Cutsem, E., et al., ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2016. 27(8): p. 1386-422.
52. Nitsche, U., et al., Integrative marker analysis allows risk assessment for metastasis in stage II colon cancer. *Ann Surg*, 2012. 256(5): p. 763-71; discussion 771.
53. Tol, J., I.D. Nagtegaal, and C.J. Punt, BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2009. 361(1): p. 98-9.
54. De Roock, W., et al., Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*, 2010. 11(8): p. 753-62.
55. Souglakos, J., et al., Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2009. 101(3): p. 465-72.
56. Richman, S.D., et al., KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol*, 2009. 27(35): p. 5931-7.
57. Cremolini, C., et al., FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*, 2015. 16(13): p. 1306-15.

Dr. Dr. Ulrich Nitsche (MD, PhD)  
Christian Stöß  
Ass.Prof. Dr. Dirk Wilhelm (MD)  
Prof. Dr. Helmut Friess (MD)

اضطراب الساتل الصغري يعمل كمحدد تنبؤي: لا يستفيد مرضى المرحلة الثانية والثالثة وفقاً لتصنيف الاتحاد الدولي لمكافحة السرطان من العلاج الأحادي القائم على الفلوروبريميدين. ينبغي أن يتم علاجهم بالعلاجات الكيماوية القائمة على الأيرينوتيكان (على سبيل المثال فولفيرين) [٣٢].

في سرطان القولون والمستقيم الثقيل، أثبتت طفرات الورم اللحمي لجرذ كريستن ونظير ورم ميورين الفيروسي ب ١ أن لهما قيمة تنبؤية. ولا يُظهر العلاج الإضافي باستخدام الأدوية البيولوجية مثل سيتوكزيماب [٤٨] أو بانيتوموماب [٤٩] أي تأثير في حال تواجد الطفرات الجينية للورم اللحمي لجرذ كريستن (أو نظير ورم ميورين الفيروسي ب ١). وعلى الرغم من هذا، تظل الجراحة والاستئصال الكلي للأفة الخبيثة جزءاً مركزياً من تحديد تشخيص أي مريض، تتأثر الخيارات بالمحددات السريرية البيولوجية. الجزيئية التنبؤية والتشخيصية. سوف تساعد التقدّمات المستقبلية في نتائج أكثر تحسناً وفي تطبيق العلاج الشخصي لكل مريض.

Department of Surgery  
Klinikum rechts der Isar  
Technical University Munich  
Ismaninger Str. 22  
81675 Munich, Germany  
Phone: ++49 - (0) 89 - 4140 2121  
Fax: ++49 - (0) 89 - 4140 4870  
Ulrich.Nitsche@tum.de  
Helmut.Friess@tum.de  
www.mri.tum.de/chirurgie

توفر مراكز الأورام قائمة كاملة للجراحات المفتوحة، تنظير البطن والعمليات بواسطة الآلات. وهذا يسمح بإجراء استئصالات جراحية معقدة تعتمد على مرحلة الورم بالإضافة إلى كونها مهيأة للمخاطر، ومهيأة خصيصاً لتناسب كل مريض.

#### الاستنتاج

لا تزال معلمات تحديد المرحلة الباثولوجية للورم أقوى المتنبئات بنتيجة مرضى سرطان القولون والمستقيم [٣]. إن العوامل الباثولوجية المركزية التي تمتلك قيمة تشخيصية هي نظام التصنيف المرهلي طبقاً للورم، العقد الليمفاوية المصابة والنقليات بالإضافة إلى التميز النسيجي لخلايا الورم (التصنيف). على الرغم من ذلك، تؤثر المزايا السريرية، الجزيئية والنسجية الأخرى على التشخيص بشكل مستقل عن المرحلة النسيجية للورم. بالنسبة للسرطان المتقدم محلياً، يمكن أن تساعد التنبؤات الحيوية الجزيئية الجديدة للكفاءة العلاجية على اتخاذ القرار. يمكن لأساليب العلاج متعددة الأنماط وعالية الحدة أو الاستئصالات المحدودة والإبقاء على العلاجات الجهازية المضادة للورم والتي لها أعراضاً جانبية مفترضة الحدوث، أن تُطبق وفقاً للمزايا الفردية لكل مريض وكل ورم. وفقاً لمعرفةنا، فإن طبقة المرضى التي تعتمد على الأنماط الجزيئية الفريدة ذات الجينية الورمية المتغيرة قد أثبتت كفاءتها. إن تحديد نظير اضطراب الساتل الصغري مصحوباً بتشخيص جيد جداً في المراحل المبكرة من السرطان [٣٥]. أضيف إلى ذلك، أن