

مقايصة الواصم الورمي CEA (المستضد السرطاني المضغي) في مراقبة مرضى سرطان القولون والمستقيم

الدكتور هيثم يازجي*

الدكتورة رمال أسعد**

هلا شيخ أحمد***

تاريخ الإيداع 23 / 11 / 2011. قُبل للنشر في 15 / 2 / 2012

□ ملخص □

هدف الدراسة: هدفت هذه الدراسة إلى تقييم دور الواصم الورمي المدروس (المستضد السرطاني المضغي CEA) في تدبير مرضى سرطان القولون (في ما يتعلق بالإندار، المتابعة، وتحديد جدوى العلاج الكيميائي)، وفي النهاية تقديم مجموعة من التوصيات يمكن أن تشكل مساهمة فعالة للمختصين في هذا المجال.

المواد والطرائق: شملت الدراسة 27 مريضاً (متوسط أعمارهم 56 عاماً، 16 ذكراً و 11 أنثى)، من المرضى المقبولين في مستشفى تشرين الجامعي، قسم العلاج الكيميائي، في الفترة بين 15 نيسان 2010 و 15 آب 2010. والتابعين للساحل السوري (اللاذقية وطرطوس حصراً). خضع المرضى إلى استئصال جراحي للورم (في المراحل I-IV حسب تصنيف TNM). جرى تشخيص وجود الورم عند المرضى اعتماداً على تشريح مرضي للورم المستأصل أو خزعة منه.

تمت متابعة تراكيز CEA عند المرضى خلال عدة مراحل: في بداية تشخيص الورم، بعد الجراحة فوراً ثم بعد مضي (3-6) أسابيع بعد الجراحة، في أثناء تلقي العلاج الكيميائي (أي قبل تلقي كل جرعة كيميائية)، وبعد نهاية العلاج. استخدمت طريقة اللعان المناعي الكيميائي الشطيري sandwich chemiluminescence immunoassay في مقايصة CEA باستخدام الجهاز الموجود في مخبر مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية.

النتائج والمناقشة: إن متابعة تراكيز CEA قبل وبعد الجراحة وخلال تلقي العلاج الكيميائي يمكن أن تكون مفيدة في الكشف المبكر عن نكس الورم أو تطور النقائل وفي تحديد الخطة العلاجية، حيث إن ارتفاع قيم CEA قبل الجراحة تحدد مجموعة المرضى ذوي الإندار السيئ والذين قد لا يستفيدون من العلاج الكيميائي اللاحق، أو قد يتطور لديهم نكس الورم أو نقائل ورمية، وخاصة عندما يستمر تركيز CEA بالارتفاع بعد الاستئصال الجراحي. كما وجدنا أن هنالك بعض جرعات العلاج الكيميائي التي يتلقاها المريض دون تبدل ملحوظ في تركيز CEA، وبالتالي يمكن اقتراح الاستغناء عن بعض الجرعات الكيميائية التي لا تشكل فارقاً في تركيز CEA وتجنب المريض بعضاً من آثارها.

الكلمات المفتاحية: المستضد السرطاني المضغي (CEA)، سرطان القولون.

* أستاذ - قسم الطب المخبري - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** مدرسة - قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالبة دراسات عليا (ماجستير) - قسم الأحياء الدقيقة والدمويات والمناعيات - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

The Importance of Determination of the CEA (Carcinoembryonic antigen) in Monitoring of Colorectal Cancer Patients

Dr. Hytham Yazeji*
Dr. Remal Asaad**
Hala Shikh Ahmad***

(Received 23 / 11 / 2011. Accepted 15 / 2 / 2012)

□ ABSTRACT □

Aim of research: This study aims to evaluate the role of the studied tumor marker (carcinoembryonic antigen CEA) in the management of colorectal cancer patients (prognosis, follow up, and response to chemotherapy). Also, we aim to present a set of recommendations that may offer an effective contribution to the specialists in this area.

Materials and methods: The study population is 27 patients (mean age=56 years old, 16 males and 11 females) who were admitted to Tishreen University Hospital, Chemotherapy Department between April, 15th, 2010 and August, 15th, 2010. The patients belong to the Syrian coast (Lattakia and Tartous exclusively) and received potentially curative resection of colorectal adenocarcinoma (stage I-IV). Colon tumors were diagnosed depending on the pathological anatomy of the eradicated tumor or a biopsy from it. CEA concentrations were determined preoperatively, postoperatively, (3-6) weeks after surgery, and followed up with serial CEA determinations during receiving the appropriate treatment (i.e., before receiving the chemotherapy dose), and at the end of the therapy. Plasma levels of CEA were measured by sandwich chemiluminescence immunoassay using the related device in Al-Assad University Hospital in Lattakia-Department of laboratory medicine.

Results: Observation of CEA concentrations preoperatively, postoperatively and during chemotherapy may be useful in the early detection of tumor relapse and metastases, and in the therapeutic planning. Preoperative CEA elevation identifies a group of patients who has a poor prognosis and who may not benefit from postoperative chemotherapy, or may develop metastases or tumor relapse, especially when CEA concentration continue in rising after curative resection. Also, we found that there are some chemotherapy doses received by the patient without significant change in the percentage of CEA concentration. Thus, we can propose to discontinue some of the chemotherapy doses which do not provide a significant one in the concentration of CEA.

In the statistical study conducted on colorectal cancer patients in Lattakia and Tartous in 2010, we found that colorectal cancer affects men more than women by 66% for males compared to 34% for females, The most frequent age groups are (40-49) (50-59) and (60-69) years by 23% each.

Keywords: Carcinoembryonic Antigen (CEA), Colon Cancer.

* Professor, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

**Assistant Professor, Department of Biochemistry and Bacteriology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

***Postgraduate Student, Department of Bacteriology, Hematology and Immunology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

يعد سرطان القولون والمستقيم الرابع من حيث الوقوع عند الرجال (بعد سرطان الرئة، البروستات والمعدة)، والثالث عند النساء (بعد سرطان الثدي وعنق الرحم)، كما أن معدل الإصابة به متساو تقريباً عند الرجال والإناث (Boyle P, 2008). تقدر عدد الإصابات الجديدة بحوالي مليون إصابة سنوياً حول العالم، وتقدر معدلات الوفيات حول العالم بحوالي نصف معدلات الوقوع (Parkin DM, 2005).

بلغ عدد الوفيات بسرطان القولون والمستقيم وفق إحصائية تابعة لمنظمة الصحة العالمية في عام 2008 حوالي 11000 وفاة في دول آسيا الغربية، ويتوقع أن يصل في العام 2030 إلى 21000 وفاة (Health statistics) and (informatics Department, 2008).

يجب أن يتضمن تقييم المريض القصة المرضية كاملةً، القصة العائلية، الفحص السريري، الفحوص المخبرية، تنظير القولون، والتصوير المقطعي CT scan (Stotland BR, 1997).

من الفحوص المخبرية المطلوبة هناك الواصمات الورمية، ويعد المستضد السرطاني المضغي CEA الأكثر أهمية في هذا المجال (Duffy, 2003)، يصنف هذا الواصم من ضمن المستضدات الورمية- (Voorzanger-Rousselot, 2007). اكتشف أول مرة من قبل العالمين Gold و Freedman عام 1965 عند المرضى المصابين بسرطانات غدية في القولون (Bray F, 2002)، وهو عبارة عن بروتينات سكرية معقدة ذات وزن جزيئي (180-200)kD تتواجد في أنماط مختلفة من الخلايا ولكنها مرتبطة بالأورام وتطور الجنين ومن هنا أتى اسمها "carcinoembryonic"، وتكون مرتبطة بالغشاء الهيليولي لخلايا الورم، وتحرر منها إلى الدم (Reiter, 2000).

يمكن أن توجد القيم المرتفعة من CEA في تنوع واسع من السرطانات غير القولونية مثل سرطان الثدي، الرئة، البنكرياس، المعدة والمبيض (Shibayama, 2001; Lamy et al, 2000). كما وجد في حالات حميدة تتضمن التدخين، تشمع الكبد، الأمراض المعوية الالتهابية، أمراض الرئة المزمنة، التهاب المعدة، أمراض الكبد، التهاب البنكرياس، سلائل القولون والمستقيم، داء كرون، ضخامة البروستات الحميدة، والأمراض الكلوية (DeVita, 2008).

تجري مقايسة CEA غالباً في الدم. ومن الممكن قياسه في سوائل الجسم الأخرى أو في خزعات من الأنسجة (Schneider, 2003). القيم السوية لـ CEA في الدم هي > 2.5 نغ/مل عند غير المدخنين، و > 5 نغ/مل عند المدخنين، وتختلف هذه القيم حسب العتائد kits التجارية (James, 2001).

أهمية البحث وأهدافه:

يجري الكشف عن المرض في مراحله الأولى عند حوالي ثلث المرضى فقط، بينما يكشف في مرحلة متأخرة عند الثلثين الباقيين، ومن الممكن التقليل من نسبة الوفيات وتحسين النجاة عند المرضى إذا تم الكشف عن المرض في مراحله المبكرة باستخدام وسائل مجدية في التحري عند الأشخاص اللاعرضيين ذوي الاختطار العالي. كما أن سرطان القولون والمستقيم يشكل عبئاً اقتصادياً كبيراً حول العالم، مما يستدعي التوصل إلى أبحاث واستثمارها مع مراعاة نسبة الفائدة والتكلفة، مما يوفر أعباء اقتصادية كبيرة على الدولة وعلى المرضى بأن معاً من خلال تقادي العلاجات التجريبية، وكذلك تطوير استراتيجيات ملائمة للوقاية والتحري. ومن هنا تبرز أهمية استخدام الواصمات الورمية كوسائل ذات حساسية ونوعية مقبولة في تحري وتشخيص ومتابعة مرضى سرطان القولون والمستقيم، وبالتالي يهدف هذا البحث إلى تقييم دور الواصم الورمي المدروس (المستضد السرطاني المضغي CEA) في سرطان القولون والمستقيم ومدى استخدام هذا الواصم كوسيلة مساعدة لتدبير هؤلاء المرضى، وفي النهاية تقديم مجموعة من التوصيات نأمل أن تقدم بعض المساهمة الفعالة للمختصين في هذا المجال.

طرائق البحث ومواده:

شملت الدراسة 27 مريضاً من المرضى المقبولين في مشفى تشرين الجامعي . قسم العلاج الكيميائي والتابعين للساحل السوري (محافظة اللاذقية وطرطوس حصراً)، تم قبول المرضى في المشفى في الفترة بين 15 نيسان 2010 و 15 آب 2010 ، وراجع المرضى المشفى خلال السنتين التاليتين لتلقي العلاج المناسب. استثنى من عينة الدراسة 7 مرضى لأسباب مختلفة، وأجريت جميع مراحل البحث على العينة التي أصبحت مؤلفة من 20 مريضاً. تم تشخيص إصابة المرضى بسرطان القولون اعتماداً على تشريح مرضي للورم المستأصل أو خزعة منه وهو مرفق بإضبارة المريض. تراوحت أعمار المرضى بين 27 و 80 عاماً بمتوسط قدره 56 عاماً، ويبين الجدول 1 توزع الفئات العمرية لعينة الدراسة.

جدول (1): توزع الفئات العمرية لعينة الدراسة

النسبة المئوية	العدد	الفئة العمرية (سنة)
5%	1	29-20
15%	3	39-30
15%	3	49-40
25%	5	59-50
30%	6	69-60
10%	2	80-70

كما يبين الجدول 2 خصائص المرضى المشمولين بالدراسة بحسب العمر والجنس (بلغت نسبة الذكور إلى الإناث 4:6)، إضافة إلى مكان توضع الورم ووجود نائل في بداية التشخيص أو عدم وجودها، وأخيراً بحسب عدد

الجرعات الكيميائية المتلقاة حيث تراوحت المدة الزمنية الفاصلة بين جرعتين 7 أيام، أو 14 يوم، أو 21 يوم حسب بروتوكول العلاج الكيميائي المعتمد (FOLFOX4, CAPOX, FOLFIRI, LV5FU2, Capecitabine, Fluorouracil+Leucovorin).

الجدول (2): خصائص المرضى المشمولين بالدراسة

النسبة المئوية	عدد المرضى	الخواص
60%	12	≤ 60
40%	8	>60
60%	12	ذكر
40%	8	أنثى
30%	6	القولون الصاعد
15%	3	القولون النازل
20%	4	القولون السيني
35%	7	القولون السيني المستقيمي
25%	5	توجد
75%	15	لا توجد
20%	4	<6
40%	8	7-12
15%	3	13-18
25%	5	19-24
100%	20	المجموع

تمت متابعة المرضى على عدة مراحل، بدءاً من بداية تشخيصهم بسرطان القولون والمستقيم حتى نهاية تلقي العلاج الكيميائي، حيث تمت مقايسة CEA في المراحل التالية:

- في بداية التشخيص
- بعد إجراء الاستئصال الجراحي للورم (بعد الجراحة مباشرة، وبعد مضي فترة شهر إلى شهرين من إجراء العمل الجراحي)
- خلال تلقي العلاج الكيميائي المناسب (قبل كل جرعة كيميائية)
- وأخيراً بعد إيقاف العلاج الكيميائي.

وبذلك تراوحت فترة البحث حوالي سنة وثمانية أشهر بدءاً من قبول المرضى في المشفى وحتى نهاية علاجهم. تم بزل عينات الدم بأخذ 5 مل من الدم على أنبوب يحوي heparin lithium كمضاد تخثر، وتم ثقيلها بسرعة 3000 دورة في الدقيقة لمدة 3 دقائق للحصول على البلازما اللازمة (DiaSorin S.p.A, 2011)

لإجراء مقايصة الواصم CEA. حفظت عينات البلازما بدرجة حرارة (-40 م°) في مجمدة مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية، قسم المخبر إلى حين إجراء المقايصات.

جرت مقايصة CEA باستخدام طريقة اللعان الكيميائي المناعي الشطيري sandwich chemiluminescence immunoassay باستخدام جهاز تابع لشركة Diasorin الإيطالية الموجود في مختبر مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية وباستخدام عتائد kits تجارية Liaison® تابعة للشركة نفسها (DiaSorin S.p.A, 2011).

وفي نهاية البحث قمنا بإجراء إحصاء لعدد حالات سرطان القولون والمستقيم الواقعة في محافظتي اللاذقية وطرطوس خلال العام 2010، وذلك في المشافي الحكومية التي تعنى بهذا الموضوع (وهي مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية، مشفى البيروني الجامعي في دمشق، مشفى تشرين العسكري في دمشق).

النتائج والمناقشة:

تمت مناقشة النتائج باعتبار أن القيمة السوية للمستضد السرطاني المضغي CEA هي 4 نغ/مل وفقاً للعتيدة المستخدمة.

❖ تركيز CEA في بداية التشخيص وقبل الجراحة:

تم الحصول على تركيز CEA في بداية التشخيص عند أربعة مرضى فقط وذلك لصعوبة التواصل مع المرضى في هذه المرحلة.

كانت النتائج بالشكل التالي:

• كان متوسط قيم CEA عند مريضين مرتفعاً فوق الحد السوي (66.46 نغ/مل)، وترافقت حالة المريضين اللاحقة بالعديد من المضاعفات وعدم الاستجابة للعلاج، مما يدل على أن ارتفاع قيمة CEA في هذه المرحلة (أي قبل الجراحة) تتوافق بإنذار سيء poor prognosis للمرضى.

• في حين كان متوسط قيم CEA عند المريضين الآخرين ضمن الحدود السوية (2.04 نغ/مل)، ومن متابعة حالة هذين المريضين في أثناء العلاج تبين أن الإنذار لديهما جيد، أي أن القيم السوية قبل الجراحة لـ CEA تتوافق بإنذار جيد good prognosis للمرضى.

تتوافق هذه النتائج مع العديد من الدراسات العالمية:

1-دراسة أجريت عام 1997 في الولايات المتحدة الأمريكية على 572 مريضاً خضعوا لاستئصال علاجي لسرطان القولون، ووجد بخلصة هذه الدراسة أن تقييم CEA قبل الجراحة عند المرضى يحدّد مجموعة المرضى ذوي الإنذار السيئ كما يحدد مجموعة فرعية من المرضى الذين قد يستفيدون من العلاج الكيميائي بعد الجراحة (Harrison,1997).

2-دراسة أجريت في العام 2003 في إيطاليا، حيث جرت دراسة 512 مريضاً خضعوا لعلاج جراحي لسرطان القولون والمستقيم، كانت قيم CEA قبل الجراحة مرتفعة، وتمت مقارنة القيمة الإنذارية لـ CEA بعوامل إنذارية أخرى وبخصائص الورم. لوحظ أن المرضى الذين كان لديهم تراكيز CEA قبل جراحية سوية لديهم إنذار أفضل، ومستوى CEA قبل الجراحة فوق القيمة الحرجة يحدّد مجموعة من المرضى ذوي الاختطار العالي والذين يتطلبون معالجات

مساعدة أقوى ومتابعة أكثر. اقترحت هذه الدراسة أن قيم CEA قبل الجراحة تُعدّ عاملاً إنذارياً مستقلاً ويمكن أن تكون مفيدة في الخطة العلاجية (Tuoldo, 2003).

❖ تركيز CEA بعد الجراحة:

درست قيم CEA بعد الجراحة مباشرة، وبعد مضي فترة شهر إلى شهرين وهي الفترة الطبيعية التي يستهلكها المستضد السرطاني المضغي للعودة إلى حدوده السوية بعد الجراحة (Duffy, 2001).

• مقارنة متوسطات تراكيز CEA بعد الجراحة مباشرة وبعد مضي شهر إلى شهرين من العمل الجراحي:

من خلال دراسة النتائج وجدنا أن متوسط تراكيز CEA بعد الجراحة مباشرة 7.94 نغ/مل ومتوسط التراكيز بعد مضي شهر إلى شهرين من العمل الجراحي كان 6.37 نغ/مل.

نلاحظ انخفاض قيمة الواصم بعد مرور الفترة المعتبرة، ومن متابعة حالة المرضى اللاحقة وجدنا أن القيمة المقاسة بعد مضي هذه الفترة من إجراء العمل الجراحي تعطي قيمة أكثر واقعية لحالة المرضى، حيث لوحظ أن القيم المنخفضة في هذه المرحلة (بعد مضي شهر إلى شهرين من العمل الجراحي) ترافقت بحالة عامة جيدة للمرضى على الرغم من أنها كانت مرتفعة بعد الجراحة مباشرة، وبالمقابل فإن القيم المرتفعة في هذه المرحلة ترافقت بحالة عامة سيئة للمرضى لاحقاً (سواء كانت مرتفعة أو منخفضة بعد الجراحة مباشرة)، ولذلك يجب اعتمادها في أثناء متابعة المرضى لاحقاً.

• مناقشة متوسطات تراكيز CEA بعد الجراحة:

يمكن تقسيم المرضى في هذه المرحلة إلى ثلاث مجموعات لتسهيل مناقشة النتائج (مع ملاحظة أننا اعتمدنا التركيز المقاس بعد مضي شهر إلى شهرين من العمل الجراحي في مناقشة النتائج)، وهي:

1- المجموعة الأولى: مؤلفة من أربعة مرضى كان متوسط تراكيز CEA لديهم مرتفعاً فوق الحد السوي بعد الجراحة (32.88 نغ/مل): اثنان من هؤلاء المرضى يملكون قيم CEA مرتفعة قبل الجراحة وبقي مرتفعاً بعد الجراحة، من متابعة حالة مرضى هذه المجموعة خلال العلاج الكيميائي اللاحق، كانت الحالة العامة للمرضى سيئة ولوحظ تطور نقائل لديهم، وعدم استجابة للعلاج. وبالتالي يمكن استنتاج أن ارتفاع قيم CEA بعد الجراحة تملك إنذاراً سيئاً، خاصةً عند المرضى الذين يملكون قيمةً مرتفعةً لـ CEA قبل الجراحة.

تتوافق هذه النتيجة مع دراسة أجريت عام 2006 في الصين، جاء في نتائجها أن تراكيز CEA المرتفعة بعد الجراحة تشكل عاملاً إنذارياً مستقلاً عند مرضى سرطان القولون والمستقيم الخاضعين لجراحة شافية للورم، كما يمكن لتراكيز CEA بعد الجراحة أن تشكل عاملاً إنذارياً مستقلاً عند مرضى سرطان القولون والمستقيم الذين يملكون تراكيز قبل جراحية مرتفعة، ويمكن أن يتطلب الأمر متابعة مكثفة ومعالجة مساعدة عند هؤلاء المرضى (Cheng-Jen Ma, 2006).

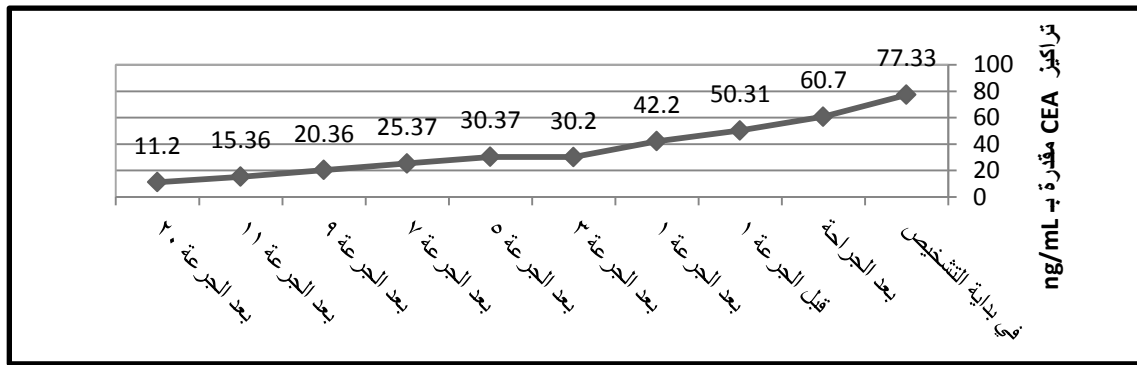
2- المجموعة الثانية: مؤلفة من 15 مريضاً كان متوسط تراكيز CEA لديهم سويةً بعد الجراحة (1.98 نغ/مل): من متابعة حالة المرضى اللاحقة يتبين أن الحالة العامة للمرضى واستجابتهم للعلاج كانت جيدة، مما يدل أن القيم السوية من CEA بعد الجراحة تملك قيمة إنذارية جيدة عند المرضى.

3- المجموعة الثالثة: مريض واحد فقط كان تركيز CEA لديه سويةً قبل الجراحة (2.32 نغ/مل)، لكنه ارتفع بعد الجراحة فوق الحد السوي (8.81 نغ/مل): من خلال متابعة سير العملية المرضية اللاحقة عند هذا المريض (حالة

عامة سيئة وعدم استجابة للعلاج) يمكن استنتاج أن قيم CEA بعد الجراحة رغم كونها سوية بعد الجراحة مباشرة، إلا أن ارتفاعها فوق الحد السوي بعد مضي فترة على الجراحة (وقبل بداية العلاج الكيميائي) يملك إنذاراً سيئاً عند مريض سرطان القولون والمستقيم في هذه الحالة.

❖ تركيز CEA في أثناء تلقي العلاج الكيميائي:

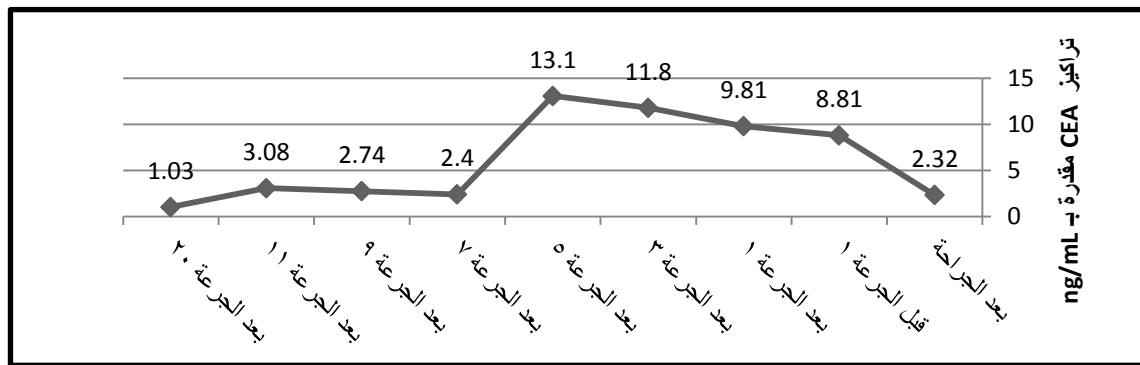
1- المريض 1 : يلاحظ أن قيم CEA في مراحل العلاج جميعها كانت فوق القيمة السوية (4نغ/مل) رغم انخفاضها بمقدار 39.11نغ/مل ما بين بداية العلاج الكيميائي وبعد الجرعة العشرين (الشكل 1). من متابعة حالة المريض يلاحظ ظهور نقائل كبدية في أثناء تلقي العلاج الكيميائي لم تكن موجودة في بداية العلاج، مما يدل على الأهمية الإنذارية لـ CEA في كشف عودة المرض وتطور المرض النقلي ضمن بروتوكول مراقبة المريض في أثناء العلاج.



الشكل 1: تبدل تراكيز CEA خلال مراحل المرض لدى المريض 1

يذكر أن المريض لا يزال مستمراً في تلقي الجرعات الكيميائية حتى نهاية المدة المخصصة لإجراء القسم العملي من البحث ولذلك تعذرت متابعة حالته بعد ذلك.

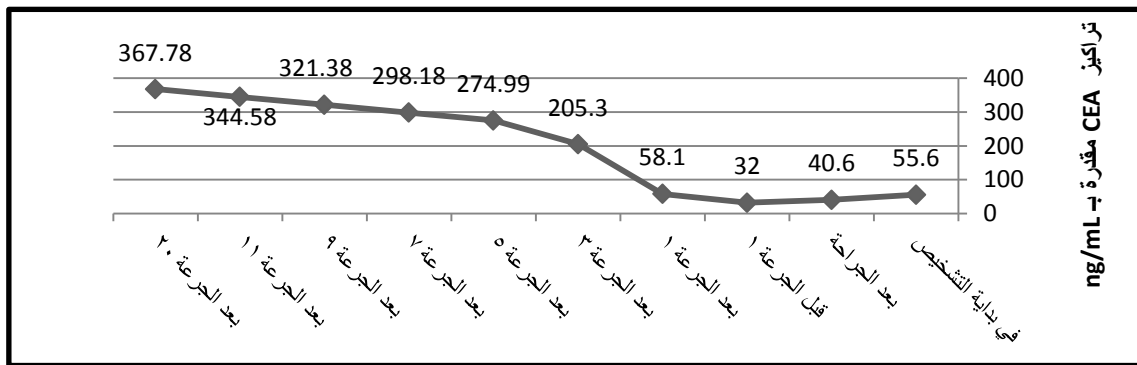
2- المريض 10: كانت قيم CEA مرتفعة فوق الحد السوي في بداية العلاج واستمرت بالارتفاع حوالي ثلاثة أشهر لتعود وتنخفض إلى الحدود السوية وتبقى ضمنها (الشكل 2). يمكن تفسير هذه النتائج بأن المريض كان يعاني من نقائل كبدية ورئوية في بداية العلاج الكيميائي وهي تعد مسؤولة عن ارتفاع قيم CEA. وجرت السيطرة على هذه النقائل بواسطة الأدوية المستخدمة في العلاج الكيميائي مما أدى إلى عودة قيم CEA إلى الحدود السوية.



الشكل 2: تبدل تراكيز CEA خلال مراحل المرض لدى المريض 10

يذكر أن المريض لا يزال مستمراً في تلقي الجرعات الكيميائية حتى نهاية المدة المخصصة لإجراء القسم العملي من البحث ولذلك تعذرت متابعة حالته بعد ذلك.

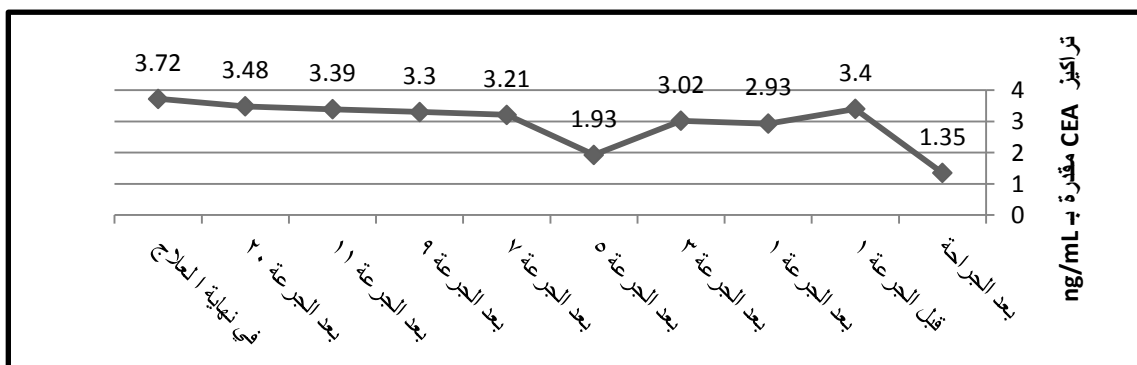
3- المريض 16 : قيم CEA فوق الحد السوي في مراحل العلاج الكيميائي جميعها. ويلاحظ ارتفاعها بشكل ملحوظ خلال فترات العلاج، لتبلغ بعد 5 أشهر حوالي 8 أضعاف القيمة البدئية (في بداية تلقي العلاج الكيميائي) كما هو موضح في الشكل 3. ومن متابعة حالة المريض نجد ظهور نقائل كبدية في أثناء تلقي العلاج، مما يشكل تبريراً معقولاً لسبب ارتفاع CEA ومما يؤكد في أهميته الإنذارية في كشف المرض النقيلي أو عودة الورم ضمن خطة متابعة المرضى في أثناء العلاج.



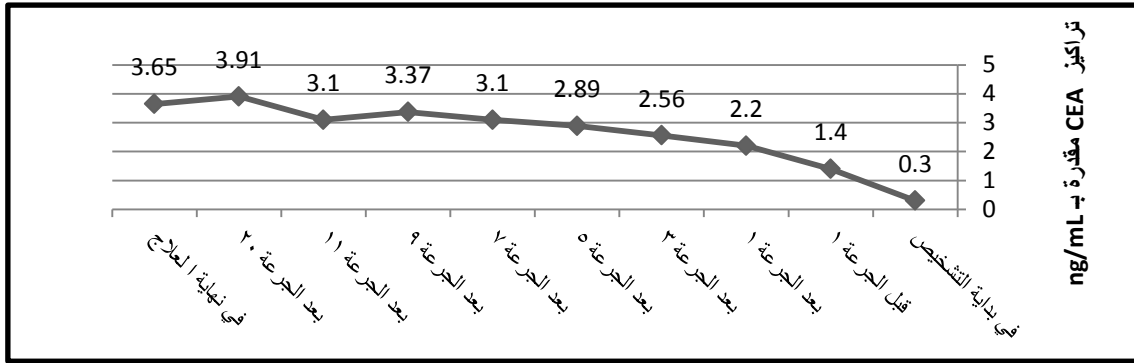
الشكل 3: تبدل تراكيز CEA خلال مراحل المرض لدى المريض 16

يذكر أن المريض لا يزال مستمراً في تلقي الجرعات الكيميائية حتى نهاية المدة المخصصة لإجراء القسم العملي من البحث ولذلك تعذرت متابعة حالته بعد ذلك.

4- المريضان 7 و 13 : قيم CEA خلال كافة مراحل العلاج الكيميائي كانت ضمن الحدود السوية (الشكلان 4 و 5)، يلاحظ ارتفاعها في مرحلة من المراحل فوق الحد السوي بشكل طفيف ثم تعود إلى القيمة السوية. وإنذار هذين المريضين كان جيداً بشكل عام.



الشكل 4: تبدل تراكيز CEA خلال مراحل المرض لدى المريض 7



الشكل 5: تبدل تراكيز CEA خلال مراحل المرض لدى المريض 13

5- المرضى 4،5،8،9،12،14،17،18،20،21،23،24،26 : تراكيز CEA بقيت جميعها ضمن الحدود السوية (4)نغ/مل (طيلة فترة العلاج الكيميائي، رغم ارتفاعها و انخفاضها في حدود صغيرة جداً. والحالة العامة جيدة للمرضى.

❖ تركز CEA بعد نهاية العلاج الكيميائي:

يستثنى من المرضى العشرين المدروسين في هذه المرحلة أربعة مرضى ما زالوا يتلقون علاجاً كيميائياً إلى وقت نهاية المدة المخصصة لإجراء القسم العملي من البحث، ولذلك تعذرت متابعة حالتهم بعد نهاية العلاج. تبقى 16 مريضاً قيد الدراسة في هذه المرحلة، هؤلاء المرضى جميعهم أتموا علاجهم الكيميائي، وكان متوسط قيم CEA ضمن الحدود السوية بعد نهاية العلاج الكيميائي، مما يدل على أن الأدوية المستخدمة في بروتوكولات العلاج الكيميائي المختلفة نجحت في علاج سرطان القولون الموجود وكذلك نجحت في الحد من نكسه ومن تطور مرض نقيلي.

هذه النتيجة تقارب ما جاء بنتيجة دراسة أجريت في السويد عام 2001 على 90 مريضاً مصاباً بسرطان القولون والمستقيم، خضعوا لجراحة شافية للورم، ويقوا على قيد الحياة لمدة 5 سنوات على الأقل بعد الجراحة دون علامات على عودة المرض. وتمت مراقبة تراكيز CEA لديهم خلال السنتين التاليتين للجراحة. وجد في خلاصة هذه الدراسة أن تراكيز CEA المصلية خلال السنتين التاليتين للجراحة الشافية من سرطان القولون والمستقيم لا تختلف عن تراكيزها عند الأشخاص الأصحاء السليمين من الورم (Engarås B,2001).

الدراسة الإحصائية:

1. جرت دراسة معاملات ارتباط كيندال بين عدة متغيرات (عمر وجنس المرضى، مكان توضع الورم، وجود نقائل في بداية التشخيص، وعدد الجرعات الكيميائية المتلقاة)، لتقدير وجود أو عدم وجود ارتباط دال إحصائياً بين هذه المتغيرات وتقدير قوة هذا الارتباط إن وجد.

درست معاملات ارتباط كيندال عند مستوى دلالة $\alpha = 0.05$ ووضعت النتائج في الجدول 3:

الجدول 3: نتائج دراسة علاقات الارتباط

تركيز CEA بعد الجراحة مباشرة (نغ/مل)	تركيز CEA بعد نهاية العلاج (نغ/مل)	خواص المرضى
P Value*	P Value*	
NS	NS	العمر
NS	NS	الجنس
NS	NS	مكان تواضع الورم
NS	0.039	وجود نقائل
NS	NS	عدد الجرعات الكيميائية المتلقاة

Note. NS, not significant.

* Kendall's test, $\alpha = 0.05$

نلاحظ من الجدول 3 أن هنالك ارتباطاً هاماً بين المتغيرين (تركيز CEA بعد الجراحة مباشرة مقدرًا ب نغ/مل) وبين وجود نقائل عند المرضى ($p=0.039$). بعبارة أخرى يرتبط ارتفاع تركيز CEA بعد الجراحة، أو بقاؤه مرتفعاً بعد الجراحة بوجود نقائل عند المرضى في بداية التشخيص، وهذا بدوره يرتبط بإنذار سيء عند هؤلاء المرضى.

2. جرت دراسة تحليل التباين بين متوسطات تراكيز الواصم بعد نهاية العلاج وعدد الأشواط العلاجية التي

يتلقاها المريض:

حيث جرى في البدء تقسيم المرضى إلى أربع مجموعات (حيث فرضنا أن الشوط العلاجي هو عبارة عن

6 جرعات):

A. المجموعة الأولى توضح عدد المرضى الذين تعرضوا لست جرعات أو أقل

B. المجموعة الثانية توضح عدد المرضى الذين تعرضوا لعدد جرعات بين 7 – 12 جرعة

C. المجموعة الثالثة توضح عدد المرضى الذين تعرضوا لعدد جرعات بين 13 – 18 جرعة

D. المجموعة الرابعة توضح عدد المرضى الذين تعرضوا لعدد جرعات بين 19 – 24 جرعة

ثم طبق اختبار Brown-Forsythe الذي لا يفترض تجانس التباين بين المجموعات المدروسة، وكانت النتائج

كما هو وارد في الجدول 4.

الجدول 4 : نتائج دراسة تحليل التباين بين متوسطات تراكيز الواصم بعد نهاية العلاج وعدد الأشواط العلاجية التي يتلقاها المريض

	Statistic(a)	df1	df2	Sig.
Brown-Forsythe	.671	3	3.104	.623

بملاحظة قيمة احتمال الدلالة من الجدول (4) نجد أنه أكبر من مستوى دلالة الفرضية الصفرية

$p=0.623 > \alpha=0.05$ وبذلك نقبل فرض العدم، أي ليس هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات تراكيز

الواصم (بعد نهاية العلاج) باختلاف عدد الأشواط العلاجية التي يتلقاها المريض.

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

يمكن التوصل من خلال مناقشة نتائج البحث إلى ما يلي:

- 1- في الدراسة الإحصائية التي أجريت على مرضى سرطان القولون والمستقيم في محافظتي اللاذقية وطرطوس خلال العام 2010، وجدنا أن سرطان القولون والمستقيم يصيب الرجال أكثر من النساء بنسبة 66% للذكور مقابل 34% للإناث، والفئات العمرية الأكثر تكراراً هي (40-49)، (50-59) و (60-69) عاماً بنسبة 23% لكل منها.
- 2- تركيز المستضد السرطاني المضغي CEA المقاس بعد الجراحة مباشرة لا يعطي قيمة حقيقية عن تركيز الواصم عند المريض بعد الجراحة، وبالتالي يجب اعتماد قيمة المستضد السرطاني المضغي CEA المقاس بعد مضي فترة شهر إلى شهرين من إجراء العمل الجراحي في دراسة الحالة اللاحقة للمريض.
- 3- ارتباط ارتفاع تركيز CEA عند المرضى في جميع مراحل المرض بحالة عامة سيئة وإنذار سيئ لديهم، وخاصة عند المرضى ذوي تراكيز CEA المرتفع قبل الجراحة، والذي يستمر بالارتفاع بعد الجراحة.
- 4- هناك ارتباط مقبول ذو دلالة إحصائية بين ارتفاع تركيز CEA بعد الجراحة، أو بقاءه مرتفعاً بعد الجراحة ووجود نقائل عند المرضى في بداية التشخيص، وهذا بدوره يرتبط بإنذار سيء عند هؤلاء المرضى.
- 5- في دراسة تحليل التباين وجدنا أنه ليست هنالك فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات تراكيز الواصم (بعد نهاية العلاج) باختلاف عدد الأشواط العلاجية التي يتلقاها المريض، بمعنى آخر هنالك بعض الجرعات الكيميائية التي يتلقاها المريض دون تبدل ملحوظ في نسبة المستضد الورمي CEA.

التوصيات:

نوصي بما يلي:

- 1- متابعة الدراسة من قبل باحثين آخرين، أو من قبل المركز المعتمد لعلاج الأورام نفسه، وذلك لكي تشمل هذه الدراسة عدداً أكبر من مرضى الأورام وتتيح إمكانية متابعتهم خلال علاجهم لمدة أطول وبالتالي تقييم النتائج على نطاق أوسع.
 - 2- نسبة الإصابة بسرطان القولون والمستقيم مرتفعة عند الرجال والنساء، ويجب على كلا الجنسين البدء بالتحري الدوري عنه بعد عمر الـ 50 عاماً (حيث أكثر من 60% من المرضى هم فوق عمر الـ 50)، وخاصةً عند وجود أحد عوامل الاختطار التالية:
 - ✓ قصة عائلية للإصابة بسرطان القولون.
 - ✓ قصة شخصية لوجود سلائل أو سرطان سابق في القولون والمستقيم.
 - ✓ قصة عائلية للإصابة بالتهاب القولون المزمن.
 - ✓ نمط حياة غير صحي متضمناً نظام غذائي معتمد على اللحوم الحمراء أو اللحوم المعالجة، استهلاك مفرط للكحول، قلة التمارين والسمنة.
- ✓ عند الشك بوجود أحد أعراضه التي تتضمن:
- تبدل في عادات القولون: مثل الإسهال، الإمساك، قلة في البراز، تدوم هذه الأعراض لعدة أيام.
 - إحساس بالحاجة إلى التبرز لا يزول عند القيام بذلك.
 - نزف شرجي، براز داكن، أو وجود دم في البراز (حتى عند ظهوره بشكل طبيعي).

- تشنجات وآلام بطنية.
- ضعف وتعب عام.
- فقدان وزن غير مفسر.

3- اعتماد قيم المستضد السرطاني المضغي CEA قبل الجراحة كعامل إنذاري هام يعد مفيداً في تحديد الخطة العلاجية التالية للجراحة وفي متابعة نجاحها في تدبير المرض ومراقبة نشاط الورم (تطور نقائل أو حدوث نكس في الورم).

4- مراقبة تراكيز المستضد السرطاني المضغي CEA بعد الجراحة (تحديداً بعد مضي فترة شهر إلى شهرين من إجراء العمل الجراحي)، كونها تشكل عاملاً إنذارياً هاماً عند مرضى سرطان القولون والمستقيم الذين يملكون تراكيز قبل جراحية مرتفعة.

5- يمكن اقتراح الاستغناء عن بعض الجرعات التي لا تشكل فرقاً في تركيز الواصم CEA وتجنيب المريض بعضاً من آثارها.

المراجع:

1. Boyle P., and Levin B., World Cancer Report 2008, International agency for research on Cancer, World Health Organization, (2008), 375-378.
2. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. Eur J Cancer 2002;38:99-166.
3. Cheng-Jen Ma, Jan-Sing Hsieh, Wen-Ming Wang, Yu-Chung Su, Che-Jen Huang, Tsung-Jen Huang and Jaw-Yuan Wang, (2006), Multivariate Analysis of Prognostic Determinants for Colorectal Cancer Patients with High Preoperative Serum CEA Levels: Prognostic Value of Postoperative Serum CEA Levels, The Kaohsiung Journal of Medical Sciences, Volume 22, Issue 12, December, Pages 604-609.
4. DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A., (2008), DeVita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th Edition, chapter 39, 1234-1379.
5. DiaSorin S.p.A., Via Crescentino snc - 13040 Saluggia (VC) - ITALY, LIAISON® CEA (REF 314311), EN - D - 2011-02-01.
6. Duffy M.J., (2001), Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful?. Clin Chem;47:624- 30.
7. Duffy M.J., van Dalen A., Haglund C., et al., (2003), Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. Eur J Cancer;39:718-27.
8. Engarås B., Kewenter J., Nilsson O., Wedel H. and Hafström L., (2001), CEA, CA 50 and CA 242 in patients surviving colorectal cancer without recurrent disease, European Journal of Surgical Oncology, Volume 27, Issue 1, Pages 43-48.
9. Harrison L.E., Guillem J.G., Paty P., Cohen A.M., (1997), Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients., J Am Coll Surg. Jul;185(1):55-9.
10. Health statistics and informatics Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland, October 2008. (<http://www.who.int/evidence/bod>)

11. James T., Wu J.T., (2001), Diagnosis and management of cancer using serologic tumor markers, Clinical diagnosis and management by laboratory methods, 20th edition, chapter 47, 1028:1041.
12. Lamy P., Grenier J., Kramar A., Pujol J.L., (2000), Pro-gastrin-releasing peptide, neuron specific enolase and chromogranin A as serum markers of small cell lung cancer. Lung Cancer;29: 197–203.
13. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. (2005). Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 55: 74-108.
14. Reiter W., Stieber P., Reuter C., Nagel D., Lau-Werner U., Lamerz R., (2000), Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. Anticancer Res;20:5195–8.
15. Schneider J., Schulze G., (2003), Comparison of tumor M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigens CA 19-9 and CA 72-4 in the diagnosis of gastrointestinal cancer. Anticancer Res;23:5089–93.
16. Shibayama T., Ueoka H., Nishii K., et al., (2001), Complementary roles of pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in diagnosis and prognosis of small-cell lung cancer (SCLC). Lung Cancer;32:61–9.
17. Stotland BR, Siegelman ES, Morris JB, Kochman ML. Preoperative and postoperative imaging for colorectal cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1997;11(4):635.
18. Turollo A., Balani A., Scaramucci M., Pistan V., Roseano M., Liguori G., (2003), [Preoperative CEA: prognostic significance in colorectal carcinoma]. Tumori. Jul-Aug;89(4 Suppl):95-7.
19. Voorzanger-Rousselot N., and Garnerio P., (2007), Biochemical markers in oncology. Part I: Molecular basis. Part II: Clinical uses, Cancer Treatment Reviews; 33, 230– 283.