

## انتشار طفرة جين RAS حسب التوزيع الجغرافي في الجمهورية العربية السورية

أشرف شعبان صالح\*

ماهر سيفو\*\*

### الملخص

خلفية البحث وهدفه: تحديد التوزيع الجغرافي في الجمهورية العربية السورية لانتشار طفرات جين RAS عند مرضى سرطان الكولون والمستقيم الانتقالي المقبولين في مشفى البيروني الجامعي. مواد البحث وطرائقه: شملت دراسة راجعة 488 مريض مشخص لهم سرطان كولون ومستقيم انتقالي ممن يراجعون مشفى البيروني الجامعي من تاريخ 2018/1/1 وحتى تاريخ 2021/1/1، وتم دراسة طفرة RAS لديهم، وتحليل البيانات والنتائج الخاصة بدراسة الطفرة، وتحديد التوزيع الجغرافي للمرضى في الجمهورية العربية السورية. النتائج: بلغ عدد المرضى من المنطقة الشمالية 54 مريضا، وكانت طفرة RAS موجودة عند 24 مريضا منهم بنسبة 44.44%، و63 مريضا من المنطقة الوسطى 21 منهم لديهم الطفرة بنسبة 33.33%، و86 مريضا من المنطقة الساحلية 20 منهم لديهم الطفرة بنسبة 23.25%، و138 مريض من المنطقة الجنوبية 33 منهم لديهم الطفرة بنسبة 23.91%، و18 مريض من المنطقة الشمالية 78 منهم لديهم الطفرة بنسبة 53.06%. الاستنتاج: ينبغي إجراء تحليل طفرات جين (RAS) لدى جميع مرضى سرطان الكولون والمستقيم الانتقالي، ومن المهم معرفة التوزيع الجغرافي لانتشار الطفرة حتى تتم متابعة المرضى بشكل جيد. الكلمات المفتاحية: طفرة RAS، سرطان الكولون، المستقيم الانتقالي.

\*طالب دراسات عليا تخصصية - قسم الأورام - كلية الطب البشري - جامعة دمشق

\*\*أستاذ - قسم الأورام - كلية الطب البشري - جامعة دمشق

## Prevalence of the gene mutation RAS according to geographical distribution in the Syrian Arab Republic

Ashraf Saleh\*

Maher Saifo\*\*

### Abstract

**Background & Aim:** Determining the geographical distribution in the Syrian Arab Republic of the spread of RAS gene mutations in colon and rectal cancer patients admitted to Al-Baironi University Hospital.

**Materials and Methods:** A review study included 488 patients diagnosed with colon cancer and a transitional rectum cancer who reviewed the Al-Baironi University Hospital from 1 January 2018 to 1 January 2021, and their RAS mutation was studied, data and results for the study of the mutation and the identification of the geographical distribution of patients in the Syrian Arab Republic.

**Results:** The number of patients from the Eastern Region was 54 and ras mutation was present in 24 patients, including 44.44%, 63 patients from the central region, 21 of whom had the mutation 33.33%, and 86 patients from the coastal area Twenty of them have a mutation of 23.25%, 138 patients from the southern region, 33 of whom have the mutation at 23.91%, and 187 patients from the northern region, 78 of whom have the mutation at 53.06%.

**Conclusion:** Ras mutations should be analyzed in all patients with colon cancer and a transitional rectum cancer, and it is important to know the geographical distribution of the spread of the mutation so that patients are well followed up

**Keywords:** RAS mutation, Colon cancer, Rectal transition

\* M.D. Department of Oncology – Faculty of Medicine – Damascus University – Damascus – Syrian Arab Republic

\*\* Professor, Faculty of Medicine – Damascus University – Damascus – Syrian Arab Republic

## المقدمة Introduction:

يعد سرطان الكولون والمستقيم ثالث أشيع سرطان والسبب الثاني للوفيات المتعلقة بالسرطان حول العالم، ففي عام 2020 سُجِّل أكثر من 1.9 مليون حالة جديدة (حوالي 10% من مجمل حالات السرطان في العالم)، وأكثر من 900 ألف حالة وفاة جديدة حول العالم. [ Bray, F. et al 2020. 68, 394-424 ]

يُشخص سرطان الكولون والمستقيم مع وجود انتقالات بعيدة (المرحلة السريرية الرابعة) في 20-30% من الحالات، كما أن نسبة 50-60% منه سيطورون انتقالات بعيدة خلال فترات لاحقة. يعتمد علاج سرطان الكولون والمستقيم الانتقالي على عوامل عدة منها: قابلية الورم البدئي والانتقالات للاستئصال، والحالة العامة للمريض، والعلاجات الورمية السابقة، وحالة الورم البيولوجية الجزيئية. [ Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, et al. ] 2010;10:27].

من أهم التحاليل الجينية التي لها دوراً مهماً في انذار سرطان الكولون والمستقيم الانتقالي وعلاجه، هي طفرة جين RAS. إن جين RAS هي مورثة طليعة ورمية ترمز لبروتين RAS الذي يوجد على نحوٍ طبيعي عند الإنسان، ويكون في الحالة الطبيعية غير فعال ومرتبطةً مع إنزيم Guanosine diphosphate:GDP .

[ Boleij A, Tack V, Taylor A, et al 2016; ] 16:825.

إن التوصيات الحالية تؤكد ضرورة إجراء تحليل جين RAS لكل حالة سرطان كولون ومستقيم انتقالي. في حال عدم قابلية الورم للاستئصال فإن المعالجة تعتمد على مركبات الفلوروبيريميدين Fluoropyrimidines مع الأوكزالي بلاتين Oxaliplatin أو الارينوتيكان Irinotecan مع إضافة العلاجات الهدفية، و من أهمها الأضداد وحيدة

النسيلة المثبطة ل EGFR، مثل سيتوكسيماب Cetuximab وبانيتوموماب Panitumumab في حال وجود النمط الطبيعي للجين Wild Type RAS بالكولون الأيسر، وتعطى بالخط الأول للمعالجة. [ Douillard JY, Oliner ] [KS, Siena S, 2013;369:1023-34]

أي أن معرفة حالة طفرة RAS لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم الانتقالي مهم جداً لتحديد الفائدة من العلاج بالأدوية المضادة لعوامل النمو البشرية Anti EGFR، وهدف هذا البحث دراسة انتشار طفرات جين RAS لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم الانتقالي والتوزع الجغرافي للانتشار في الجمهورية العربية السورية.

### وبائيات سرطان الكولون والمستقيم :

يعد سرطان الكولون والمستقيم ثالث أشيع سرطان في العالم، والسبب الثاني للوفيات المتعلقة بالسرطان. [Siegel RL, Miller KD, Jemal 2020;70:7-30 ] سُجِّل 104,610 حالة جديدة لسرطان الكولون و 43,340 حالة جديدة لسرطان المستقيم بعام 2020 في الولايات المتحدة الأمريكية. كما سُجِّلَت وفاة 53,200 مريض بسرطان الكولون والمستقيم في العام نفسه بالولايات المتحدة.

[ Siegel RL, Miller KD, Jemal 2020;70:7-30 ]

تناقصت نسبة حدوث سرطان الكولون والمستقيم بشكل ثابت خلال العقود الماضية، حيث سجلت عام 1976 حوالي 100000\60 إلى 100000\40 حالة في 2020، كما تناقصت نسبة الوفيات بحوالي 35% بين عامي 1990 و 2007، ويعود هذا التحسن بنسب الحدوث والوفيات لتطور طرق الوقاية وبرامج الكشف المبكر، وتطور العلاجات الكيماوية والهدفية المطبقة.

من الملاحظ زيادة حدوث سرطان الكولون والمستقيم مع تقدم العمر، حيث يشيع عند الأشخاص الأكبر من 65 عاماً. ويعد أكثر انتشاراً في الدول المتقدمة حيث يوجد فيها

من خطر الإصابة. كما بينت الدراسات بأن مستويات فيتامين د المنخفضة تزيد من معدل الوفيات عند مرضى سرطان الكولون والمستقيم المشخصين سابقاً. [ Autier P, ]  
[ Boniol M, Pizot C, Mullie P.2014;2:76-89  
(1) بعض عوامل الخطر الأخرى لسرطان الكولون:  
Hampel -[Barnard JA. 2004 Feb. 15(1):119-29  
H.2018 Apr. 27 (2):319-25]

إصابة بالتهاب الكولون القرصي

- الإصابة بداء كرون
- الإصابة بداء السكري
- التدخين
- النمط الغذائي كاللحوم الحمراء والكحول
- نمط الحياة غير الصحي
- المتلازمات الاستقلابية
- البدانة ومعدل كتلة الجسم العالية.

بعض الدراسات أظهرت فائدة إعطاء الأسبرين أو مضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية في تخفيض خطر الإصابة بسرطان الكولون . [ Gorham ED, Garland CF, ]  
Chan AT, - Garland FC, et al2007;32:210-216  
[ Giovannucci EL2005;294:914-923

تشخيص سرطان الكولون والمستقيم:

عند الشك السريري بورم الكولون، تُجرى خطوات عدة لتأكيد التشخيص.

➤ تقييم عام يتضمن الفحص السريري، الفحوص المخبرية: تعداد عام، وخمائر الكبد، والواسمات الورمية : CEA - CA19-9.

➤ فحص شعاعي يتضمن صورة صدر، وطبقي محوري

ماسح مع حقن، ورنين للطن والحوض، و PET-CT.

➤ تنظير كولون ومستقيم.

أكثر من 65% من حالات الإصابة، كما أنه أقل إنتشاراً لدى النساء من الرجال. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al 2020  
يُشخص سرطان الكولون والمستقيم مع انتقالات بعيدة بالمرحلة الرابعة في 20-30% من الحالات، كما أن نسبة 50-60% من المرضى سيطورون انتقالات بعيدة في فترات لاحقة.

المسببات وعوامل الخطورة:

حوالي 20% من سرطان الكولون تترافق مع قصة عائلية، ووجود إصابة بسرطان كولون غازٍ أو أدينوما عند قريب من الدرجة الأولى تزيد من خطر الإصابة بسرطان الكولون. [ Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et ]  
[ al. 1998;128:900-905

الإستعداد المورثي للإصابة بسرطان الكولون والمستقيم  
يتضمن:

المتلازمات المورثية كمتلازمة لينش Lynch syndrome أو مايعرف بسرطان الكولون غير البوليبي والذي يعد من أشيع أورام الكولون الوراثية، وتشكل حوالي 2\_4 % من حالات أورام الكولون والمستقيم، تحدث هذه المتلازمة بسبب طفرة في جين الـ MMR. [ Lynch HT, de la Chapelle ]  
[ A2003;348:919-932

داء البوليبيات الغدي العائلي ( Familial adenomatous

polyposis): ينصح الشخص المصاب بسرطان الكولون بالرجوع للقصة العائلية. [Galiatsatos P, Foulkes WD. 2006;101:385-398] والمتابعة الدورية، والفحوص اللازمة لتحري الإصابة عند الأقارب من الدرجة الأولى. [ Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. ]  
[ 1998;338:1481-1487

دور فيتامين د في سرطان الكولون والمستقيم : دراسات كثيرة أظهرت بأن عوز فيتامين د يزيد من احتمالية الإصابة بسرطان الكولون والمستقيم، وأن إعطاء فيتامين د يخفض

- تصوير بالأموح الصوتية بأورام المستقيم لتحديد المرحلة. [ Barnard JA. ]  
[2004 Feb. 15(1):119-29]
- خزعة للآفات المشتبهة بالتنظير للدراسة النسيجية وتأكيد التشخيص.  
**التبدلات الجينية المؤدية لسرطان الكولون والمستقيم:**  
تعد عملية نسخ الـ(DNA) و تضاعفه عملية معقدة وعالية الدقة، ولكن تتخللها أحياناً أخطاء أثناء عملية النسخ. بعض المرضى لديهم عدم استقرار ببعض مناطق الإصلاح تؤدي إلى فشل التعرف على حالات عدم تطابق النكليوتيدات وإصلاحها. تعدّ عيوب إصلاح عدم التطابق mismatch repair defects خطوة مبكرة في العملية التي تؤدي إلى التحول خبيث.  
يبدأ التحول من خلية طبيعية إلى خلية غير طبيعية من مرحلة فرط التصنع يتبعها تحول إلى الأدينوما ثم إلى الكارسينوما غازية. إن طفرات كثيرة تحدث في خلايا مفردة نتيجة التعرض لعوامل بيئية مختلفة، أو بسبب خلل أثناء نسخ الـ(DNA) أثناء انقسام الخلية.  
حوالي 80 % من أورام الكولون لا تحدث بسبب وراثي [ Meester RGS, MannalitharaA ] يعتمد التطور من أدينوما إلى الأدينوكارسينوما على تبدل جيني متكرر مثل تعطيل جين APC، وتفعيل K-RAS وطفرة في جين الـ P53 .  
التحول الخبيث من فرط التصنع وحتى الخباثة يحتاج عادة 20\_30 سنة بسبب الحاجة لتراكم الطفرات اللازمة لذلك التحول.  
الطفرة في جين APC، وهو الجين المثبط للورم، توجد في 80\_90 % من مرضى داء البوليبات الغدي العائلي FAP (familial adenomatous polyposis) عندما يكون APC طافراً، فإن وظيفة كل من الأليلين تكون مفقودة، إحداهما مفقودة منذ الولادة، وهي مورثة من أحد الوالدين، والأليل
- الآخر يحدث عليه طفرة بالطفولة المبكرة. [ Barnard JA. ]  
[2004 Feb. 15(1):119-29]
- سرطان الكولون وجين (RAF-RAS):**  
تعد مستقبلات عوامل النمو البشرية EGFR من أهم العوامل التي تؤثر في سير سرطان الكولون والمستقيم الانتقالي. لذلك من المهم جداً تحديد مجموعة المرضى الذين لديهم فرط تعبير لمستقبلات عوامل النمو على سطح الخلايا، وذلك لتحديد الفائدة من العلاج بمضادات EGFR . [ Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. ]  
[ 2015;26:13-21 ]  
على نحو ملحوظ إن وجود طفرة RAS تترافق مع غياب النشاط البيولوجي والسريري للمعالجة بمضادات EGFR. إن حوالي 30\_50 % من الأورام لديهم RAS طافر؛ أي غير طبيعي، مما يدل على أن أكثر من 50% من أورام الكولون والمستقيم ربما تستجيب للمعالجة بأضداد EGFR . [ Monzon FA, Ogino S, Hammond MEH, et al ]  
[ al2009;133:1600-1606 ]  
وجود طفرة ب RAS له دلالة إنذارية سيئة : حيث وُجد بأن الطفرة على EXON 2،3 أو 4 لكل من K-RAS/ N-RAS/ يترافق مع عدم وجود حساسية لكل من، Cetuximab و panitumumab؛ لذلك كان من المهم جداً إجراء تحليل K-RAS, N-RAS على خزعة الورم البدئي أو الانتقالي عند جميع مرضى أورام الكولون والمستقيم الانتقالي، لتحديد الفائدة من المعالجة بالأدوية السابقة. [ Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al ]  
[ 2008;359:1757-1765 ]
- الدراسات المرجعية:**  
أجرى الباحث الشامسي Al-Shamsi وزملاؤه دراسة راجعة retrospective study نشرت في عام 2016 لتحديد تواتر طفرة RAS وطفرات أخرى. اشتملت الدراسة على مرضى

يهدف البحث إلى معرفة انتشار طفرات جين RAS لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم الانتقالي في مشفى البيروني الجامعي والتوزيع الجغرافي للانتشار حسب المناطق السورية.

أجريت دراسة وصفية راجعة Retrospective observational Study بدءاً من 2020/8/1 ولمدة عام، اختيرت مجموعة الدراسة من المرضى المراجعين لشعبة أورام الهضم في مشفى البيروني الجامعي من 2018/1/1 وحتى 2020/12/31.

شملت الدراسة :

- العمر أكبر من 18 سنة.
- سرطان كولون أو مستقيم من النمط الغدي Adenocarcinoma.
- سرطان انتقالي (المرحلة السريرية 4).
- المرضى الذين أجري لهم طفرة RAS.

#### طريقة العمل:

اختير مرضى سرطان الكولون والمستقيم الانتقالي منذ بدء التشخيص أو الناكس، الذين أجري لهم طفرة RAS من خلال الرجوع إلى ملفات المرضى المراجعين لعيادة أورام الهضم في مشفى البيروني الجامعي ثم أخذ ملف القبول في المشفى وسُجلت المعلومات الشخصية والطبية للمريض في الاستمارة الخاصة بالدراسة، وسُجّلت حالة جين RAS.

#### التحليل الإحصائي Statistical Analysis:

تم جمع البيانات وتعبئها على برنامج EXCEL ثم دُقق إدخال المعلومات لمرتين متتاليتين للتأكد من صحّة الإدخال، واستُخدم برنامج SPSS لمعرفة القيم الإحصائية.

#### النتائج:

تم دراسة انتشار طفرة RAS حسب التوزيع الجغرافي للمناطق في الجمهورية العربية السورية وحساب النسبة

من منطقة الخليج العربي ومجموعة أخرى من المرضى من الولايات المتحدة الأمريكية، متطابقين بالعمر والجنس، ومصابين بسرطان الكولون والمستقيم الانتقالي. والذين تم تقييم حالة الطفرات باستخدام تسلسل الجيل التالي -next generation sequencing (NGS). كانت معدلات انتشار طفرات RAS في السكان العرب 48.4%. مقارنة بـ 52.4% في المرضى المقيمين في الولايات المتحدة الأمريكية.

قام الباحث Sanchez-Ibarra وزملاؤه في عام 2020 بإجراء دراسة راجعة في أميركا اللاتينية، هدفت إلى تحري انتشار طفرات RAS/BRAF، خضع 500 مريض مكسيكي للبحث والدراسة، أظهرت الدراسة أن نسبة انتشار طفرة RAS هي 48% من مجمل أورام الكولون والمستقيم. قام الباحث Kawazoe A وزملاؤه بإجراء دراسة راجعة، درس فيها الخصائص المرضية وتواتر طفرات جينات RAS، لدى 246 مريضاً يابانياً لديهم سرطان كولون أو مستقيم انتقالي عولجوا بعلاج مضاد لـ EGFR، اكتُشف طفرات في RAS بنسبة 42.1%.

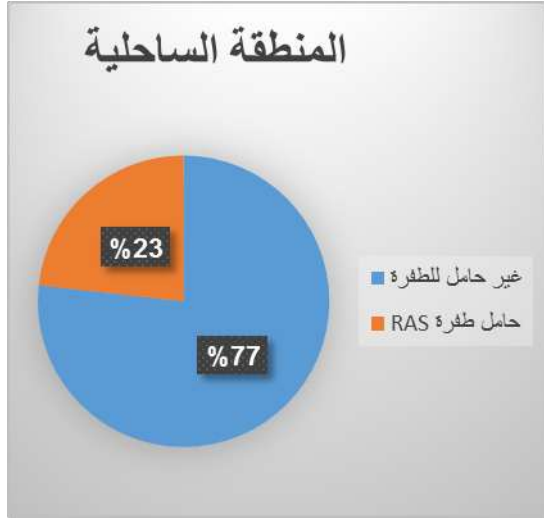
أجرى الباحث Rimbert J وزملاؤه في فرنسا في عام 2018 دراسة راجعة retrospective اشتملت على 1735 مريضاً لديهم سرطان الكولون والمستقيم الذين أجري لهم تحليل جين RAS من عام 2011 إلى 2015، وكانت نسبة انتشار طفرة جين RAS (57%).

أما في تركيا، فقد أجرى الباحث Baskin Y. وزملاؤه دراسة على 220 مريضاً تركياً مصابين بسرطان الكولون والمستقيم لتحديد تواتر الطفرات الجينية KRAS و BRAF، تم تقييم العلاقة بين الطفرات والميزات الديموغرافية لدى المرضى. كان لدى 33.2% من المرضى طفرة KRAS.

#### المواد والطرائق Materials and Methods:

الشكل (2): يوضح توزيع انتشار طفرة RAS في المنطقة الوسطى.

كان عدد المرضى المراجعين من المنطقة الساحلية 86 مريضا 66 منهم بنسبة 76.74% لديهم RAS من النمط الطبيعي و 20 منهم بنسبة 23.25% إيجابي طفرة RAS.



الشكل (3): يوضح توزيع انتشار طفرة RAS في المنطقة الساحلية.

كان عدد المرضى المراجعين من المنطقة الجنوبية 138 مريضا 105 منهم بنسبة 76.06% لديهم RAS من النمط الطبيعي و 33 منهم بنسبة 23.9% إيجابي طفرة RAS.

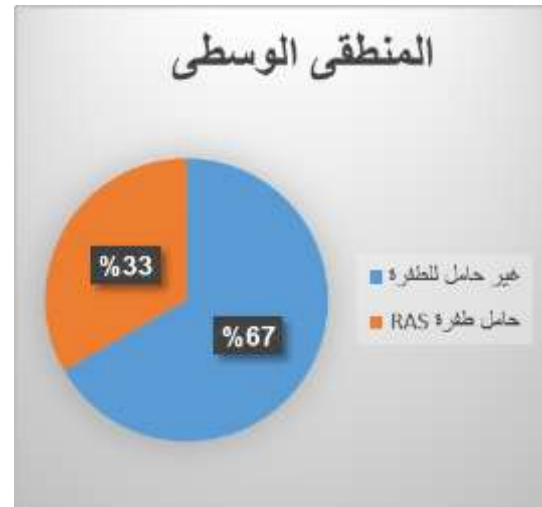
المئوية للانتشار بين مرضى سرطان الكولون والمستقيم الانتقالي وكانت النتائج كالتالي:

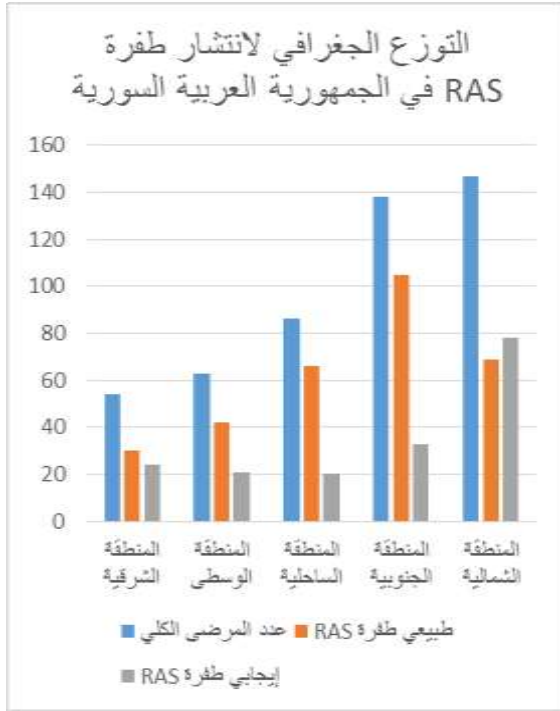
كان عدد المرضى المراجعين من المنطقة الشرقية 54 مريضا 30 منهم بنسبة 55.55% لديهم RAS من النمط الطبيعي و 24 منهم بنسبة 44.44% إيجابي طفرة RAS.



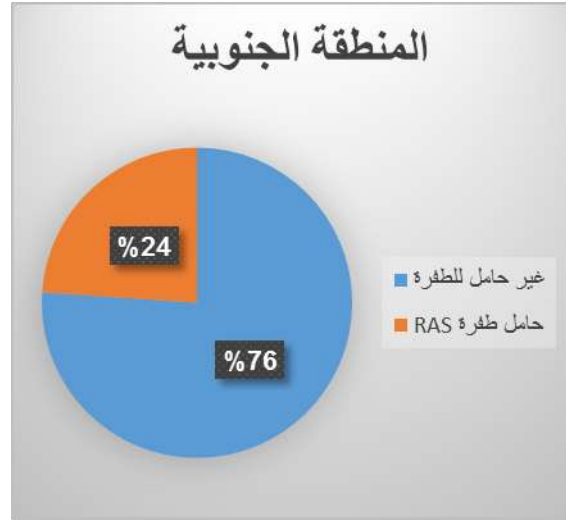
الشكل (1): يوضح توزيع انتشار طفرة RAS في المنطقة الشرقية .

كان عدد المرضى المراجعين من المنطقة الوسطى 63 مريضا 42 منهم بنسبة 66.66% لديهم RAS من النمط الطبيعي و 21 منهم بنسبة 33.33% إيجابي طفرة RAS.





الشكل (6): يوضح توزيع انتشار طفرة RAS حسب المناطق

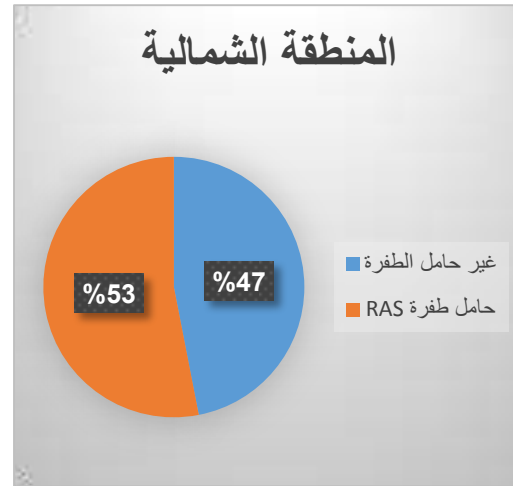


الشكل (4): يوضح توزيع انتشار طفرة RAS في المنطقة الجنوبية.

كان عدد المرضى المراجعين من المنطقة الشمالية 147 مريضاً و 69 منهم بنسبة 46.93% لديهم RAS من النمط الطبيعي و 78 منهم بنسبة 53.06% إيجابي طفرة RAS.

الجدول (1): انتشار طفرة RAS حسب التوزيع الجغرافي:

النسبة المئوية (%)	إيجابي طفرة RAS	العدد الكلي	التوزيع الجغرافي
44.44	24	54	المنطقة الشرقية
33.33	21	63	المنطقة الوسطى
23.25	20	86	المنطقة الساحلية
23.91	33	138	المنطقة الجنوبية
53.06	78	147	المنطقة الشمالية
0.0001 >			P



الشكل (5): يوضح توزيع انتشار طفرة RAS في المنطقة الشمالية.

## المناقشة Discussion:

كان التوزيع حسب المناطق :



Guo F, Gong H, ] الصين في اليابان و 3.4% في الصين [ Zhao H, Chen J, Zhang Y, Zhang L, et al 2018; 8(1):1-11].

يمكن أن يُعزى الاختلاف في نسبة طفرات Ras في الدراسات المختلفة للعوامل عدة، أهمها العوامل البيئية ولها تأثير كبير في مجموعات سكانية مختلفة مع أنماط حياة وعادات غذائية مختلفة، وتعرض متغير للمواد المسرطنة، قد يغير نمط الحياة التحكم فوق الجيني epigenetic regulation للجينات المسرطنة أو الجينات الكابحة للورم وبترافق الوارد المنخفض من حمض الفوليك folic acid، واللوجبات من النمط الغربي، وتدخين السجائر واستهلاك الكحول مع زيادة خطورة الإصابة بسرطان القولون والمستقيم ومع اختلاف حالة جين RAS. بالإضافة لوجود دور مهم للطريقة المستخدمة في الكشف عن الطفرات، وحجم العينة، وعدد ونوع الطفرات المحددة التي تم اختبارها في الاختلاف بين الأعراق. [ Shin S, Saito E, Sawada N, Ishihara J, Takachi R, Nanri A, et al. 2018; 37(3):1019-26]

### الاستنتاجات:

اختلفت نسبة انتشار طفرات جين RAS باختلاف التوزيع الجغرافي في الجمهورية العربية السورية وبشكل واضح في المنطقة الشمالية مقارنة بالمنطقة الجنوبية والساحلية، مع ارتفاع النسبة في المنطقة الشرقية.

يجب إجراء تحليل طفرات جين (RAS) لدى جميع مرضى سرطان القولون والمستقيم الانتقالي، ويجب الانتباه بشكل كبير للمناطق التي تنتشر فيها الطفرة بشكل كبير من حيث العوامل البيئية ونمط الغذاء خاصة الوارد المنخفض من حمض الفوليك folic acid والتدخين وغيرها، والمتابعة المستمرة من أجل إيجاد حلول لتخفيف عوامل الخطورة .

إن طفرة كسب الوظيفة في جين RAS كانت من أوائل التغيرات الجينية التي اكتشفت في السرطان. وأكدت الدراسات أن الطفرات في جينات RAS أسهمت في تطور السرطان عن طريق زيادة تكاثر الخلايا السرطانية والتأثير في التمايز الخلوي. كما أنها تتداخل مع سبل أخرى لنقل الإشارة لها دور في نمو الخلايا وهجرتها، والموت الخلوي المبرمج، وشيخوخة الخلايا.

أظهرت دراستنا أن العدد الأكثر لمرضى سرطان القولون والمستقيم الانتقالي المراجعين لمشفى البيروني الجامعي بدمشق والذين أجري لهم تحليل طفرة RAS كانوا من المنطقة الشمالية تليها على الترتيب المنطقة الجنوبية، الساحلية، الوسطى، الشرقية.

وبينت الدراسة أن أعلى نسبة للمرضى إيجابي طفرة RAS كانوا كذلك من المنطقة الشمالية 53.06% بينما كانت نسبة إيجابي الطفرة في المنطقة الجنوبية أقل بكثير 23.91% والمنطقة الساحلية 23.25% أي هناك اختلاف واضح في النسب.

وقد أظهرت الدراسات العالمية أن انتشار طفرة RAS في سرطان القولون والمستقيم تختلف بين الشعوب والمناطق الجغرافية؛ ففي المنطقة العربية أجريت دراسات عدة تحرت هذا الانتشار؛ فقد أجرى الباحث العلاوي وزملاؤه دراسة على 50 مريضاً عراقياً، وكانت نسبة KRAS 48%، وأظهرت دراسة أجراها الباحث زكري وزملاؤه على 46 مريضاً في المملكة العربية السعودية أن النسبة 32%، أما الباحث مرشودي وزملاؤه فقد أجرى دراسة على 92 مريضاً مغربياً وكانت النسبة 23.2%. [ Al-Allawi NA, + Ismaeel AT, Ahmed NY, et al 2012;49:163-8 Marchoudi N, Amrani

[ Hassani Joutei H, Jouali F, et al 2013;61:273-6 بالنسبة لدول شرق آسيا فقد كانت نسبة KRAS 37.9% في اليابان و 52.7% في الصين، كما كانت نسبة NRAS

### References:

1. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481-1487
2. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998;128:900-905.
3. Al-Allawi NA, Ismaeel AT, Ahmed NY, et al. The frequency and spectrum of K-ras mutations among Iraqi patients with sporadic colorectal carcinoma. *Indian J Cancer* 2012;49:163-8.
4. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:76-89.
5. Barnard JA. Gastrointestinal polyps and polyp syndromes in adolescents. *Adolesc Med Clin.* 2004 Feb. 15(1):119-29.
6. Boleij A, Tack V, Taylor A, et al. RAS testing practices and RAS mutation prevalence among patients with metastatic colorectal cancer: results from a European survey of pathology centres. *BMC Cancer* .2016; 16:825
7. Bray, F. et al. Global cancer statistics: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin* 2020. 68, 394–424.
8. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005;294:914-923.
9. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:1023–34.
10. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:385-398.
11. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210-216.
12. Guo F, Gong H, Zhao H, Chen J, Zhang Y, Zhang L, et al. Mutation status and prognostic values of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA in 353 Chinese colorectal cancer patients. *Sci Rep.* 2018; 8(1):1–11.
13. Hampel H. Population screening for hereditary colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018 Apr. 27 (2):319-25.
14. Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surg* 2010;10:27.
15. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-1765.
16. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-932.
17. Marchoudi N, Amrani Hassani Joutei H, Jouali F, et al. Distribution of KRAS and BRAF mutations in Moroccan patients with advanced colorectal cancer. *Pathol Biol (Paris)* 2013;61:273-6.
18. Monzon FA, Ogino S, Hammond MEH, et al. The role of KRAS mutation testing in the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1600-1606.
19. Meester RGS, Mannelithara A, trends in incidence and stage at diagnosis of colorectal cancer in adults aged. *Medscap: colon cancer.*
20. Shin S, Saito E, Sawada N, Ishihara J, Takachi R, Nanri A, et al. Dietary patterns and colorectal cancer risk in middle-aged adults: A large population-based prospective cohort study. *Clin Nutr.* 2018; 37(3):1019–26.
21. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020.
22. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30.