

## العوامل المنبئة بمحصّلات المرض لدى جمهرة من مرضى سرطان قولون سورين: دراسة حشدية

### Predictors of Disease Outcomes in a Cohort of Syrian Colon Cancer Patients: Cohort Study

يسرى طلال الناصر<sup>1</sup>، لمى علي يوسف<sup>2,3</sup>، رائد محمّد أبو حرب<sup>4</sup>، مجد محمّد نصوح الجمالي<sup>1,3\*</sup>

Yusra Talal Alnasser<sup>1</sup>, Lama Ali Youssef<sup>2,3</sup>, Raed Mohammad Abouharb<sup>4</sup>, and Majd Mohammad Nassouh Aljamali<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup> قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة، كلية الصيدلة، جامعة دمشق، سورية

<sup>2</sup> قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، كلية الصيدلة، جامعة دمشق، سورية

<sup>3</sup> الهيئة العامة للتقانة الحيوية، دمشق، سورية

<sup>4</sup> قسم الأمراض الباطنة، كلية الطب البشري، جامعة دمشق، سورية

<sup>1</sup> Department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of Pharmacy, Damascus University, Syria

<sup>2</sup> Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy Damascus University, Syria

<sup>3</sup> National Commission for Biotechnology, Damascus, Syria

<sup>4</sup> Department of Hepato-Gastroenterology, Faculty of Medicine, Damascus University, Syria

#### المخلص Abstract:

**خلفية البحث وهدفه:** يحتلّ سرطان القولون المرتبة الرابعة من حيث الوقوعات والوفيات المرتبطة بالسرطان في سورية، ومن المرجّح ارتفاع عدد الحالات المسجّلة سنوياً. يمكن التنبؤ بإنذار المرض اعتماداً على جملة من العوامل الجينية واللاجينية، وتكتسب العوامل اللاجينية (الديموغرافية والسّريرية) أهميّة خاصّة في البلدان محدودة الموارد نظراً لإمكانية تحريها وجمعها وتحليلها دون تكاليف إضافية. هدف هذا البحث إلى تقييم عدد من العوامل السّريرية والديموغرافية وارتباطها بمحصّلات المرض لدى جمهرة من مرضى سرطان قولون سورين مراجعين لمستشفى البيروني الجامعي في دمشق.

**توصيف البحث وطرائقه:** شملت دراستنا الحشدية مرضى سرطان قولون سورين مراجعين لوحدة أورام الهضم في مستشفى البيروني الجامعي. أُجريت المقابلات مع المرضى بغية ملء الاستبانة الهادفة لجمع البيانات السّريرية والديموغرافية والمعلومات ذات الصلة، واستُكملت البيانات بالعودة إلى السجّلات الطبية للمرضى. تمت متابعة المرضى لمدة 20 شهراً جرت خلالها مراجعة سجلاتهم الطبية دورياً. خلّلت البيانات إحصائياً باستخدام برمجية GraphPad Prism 10. 1. 0.

**النتائج:** ضمّت جمهرة الدراسة 82 مريض سرطان القولون، بلغ المتوسط الحسابي لأعمارهم (SD±) 54 عاماً (10.3±)، وشكّل الذكور نسبة قدرها 53%. شُخص 31 مريضاً (37.8%) بأعمار  $\geq 50$  عاماً، كان ثلثهم (n= 10) بأعمار  $\geq 40$  عاماً. أبلغ 59 مريضاً (72%) عن وجود قصة عائلية للسرطان لأحد الأقارب من الدرجات الأولى والثانية والثالثة، وأبلغ 27 مريضاً (32.5%) عن وجود قصة عائلية لسرطان القولون. شُخص 24% و44% من المرضى في المرحلتين المتقدمتين الثالثة (III) والرابعة (IV)، على الترتيب، وبلغت نسبة المواتة 58% في هاتين المرحلتين وبنحو خمسة أضعاف بالمقارنة مع نسبة 12% لمرضى المرحلتين الأولى (I) والثانية (II) ( $p= 0.001$ ). قارب وسيط البقيا 70 شهراً لمرضى المرحلتين I وII مقابل 32 شهراً لمرضى المرحلتين III وIV ( $p= 0.001$ ). عانى 15 مريضاً (18.3%) من حدثيات وعائية خثرية أو نزفية، توفي 12 مريضاً منهم (80%) مقابل مواتة لم تتجاوز 41% في مجموعة المرضى الذين لم يطوروا حدثيات مشابهة ( $p=$

0.009). بلغ وسيط البقيا الإجمالية لمرضى الحداثيات الخثرية أو النزفية 32 شهرًا مقابل 50 شهرًا للمجموعة التي لم تعانِ أي حدثية نزفٍ أو خثارٍ حتى آخر نقطة متابعة ( $p=0.039$ ).

**الاستنتاجات:** اتسمت الجمهرة المدروسة بمتوسطٍ حسابيٍّ لأعمار المرضى مقاربٍ لما هو عليه في الجمهرات العربية ومنخفضٍ نسبيًّا بالمقارنة مع الجمهرات الغربية. ارتبط كل من تأخر التشخيص وتطوُّير حدثياتٍ نزفيةٍ أو خثريةٍ بسوء إنذار المرض متمثلًا بانخفاض وسيط البقيا الإجمالية وارتفاع المواتة.

**Background:** Colon cancer ranks fourth in terms of incidence and cancer-related mortality in Syria, with the number of recorded cases likely to increase annually. Disease prognosis can be predicted based on a combination of genetic and non-genetic factors. Non-genetic factors (demographic and clinical) are particularly important in resource-limited countries due to their feasibility for detection, collection, and analysis without additional costs. This study aimed to evaluate a number of clinical and demographic factors and their association with disease outcomes in a cohort of Syrian colon cancer patients attending Al-Bairouni University Hospital in Damascus.

**Study Design and Methods:** Our cohort study included colon cancer patients attending the Digestive Tumors Unit at Al-Bairouni University Hospital. Interviews were conducted with patients to fill out a questionnaire designed to collect clinical and demographic data and relevant information. Data were supplemented by reviewing medical records. Patients were followed up for 20 months, during which their medical records were periodically reviewed. Data were statistically analyzed using GraphPad Prism 10.1.0.

**Results:** The study cohort included 82 colon cancer patients, with a mean age ( $\pm$ SD) of the study cohort was 54 years ( $\pm$ 10.3), with males comprising 53%. Thirty-one patients (37.8%) were diagnosed at ages  $\leq$ 50, with one-third ( $n=10$ ) being  $\leq$ 40 years old at diagnosis. Fifty-nine patients (72%) reported a family history of cancer among first, second, and third-degree relatives, and 27 patients (32.5%) reported a family history of colon cancer. Twenty-four percent and 44% of patients were diagnosed at advanced stages III and IV, respectively, with a mortality percentage of 58% in these stages, approximately five-folds compared to 12% in patients at stages I and II ( $p=0.001$ ). The median overall survival was 70 months for patients at stages I and II compared to 32 months for patients at stages III and IV ( $p=0.001$ ). Fifteen patients (18.3%) experienced thrombotic or hemorrhagic vascular events, of whom 12 patients (80%) died, compared to a mortality percentage of 41% in the group of patients who did not develop similar events ( $p=0.009$ ). The median overall survival for patients with thrombotic or hemorrhagic events was 32 months compared to 50 months for the group that did not experience any bleeding or thrombosis until the last follow-up point ( $p=0.039$ ).

**Conclusions:** The study cohort had a mean age comparable to that of Arab populations and relatively lower than Western populations. Diagnosis at advanced stages and the development of thrombotic or hemorrhagic events were both associated with poor prognosis, represented by decreased median overall survival and increased mortality.

#### الكلمات المفتاح :Key words

السوريون، سرطان القولون، البقيا الإجمالية، المواتة، النكس

Syrian, Colon Cancer, Overall survival, Death, Recurrence

## المقدمة Introduction

سرطان القولون والمستقيم داءٌ خبيثٌ متغير، يبدأ بنموٍ غير مضبوطٍ للخلايا التي تشكّل بدءاً ناميةً صغيرةً تدعى سلية polyp، تتطور عادةً لتشكل ورماً غدياً حميداً adenoma. مع تراكم الطفرات يتحوّل الورمُ الغديّ الحميدُ إلى سرطانية carcinoma (1,2) وتتطلب عملية الاستحالة، ورم غدي حميد- سرطانية، مدةً قد تستغرق 10-15 عاماً تتراكم خلالها العديد من الطفرات التي تغيّر العمليات المفتاحية في الخلايا مثل النمو والتكاثر والعيوشية. (3) تعد النسبة الأكبر من سرطانات القولون سرطانات فردانية sporadic تنشأ نتيجة طفرات جسمية somatic mutations، بينما تنشأ قرابة 5-10% سرطانات موروثة نتيجة طفرات في الخط الإنتاشي germline mutations في جينات أبرزها جين APC الكابحة للورم، وجينات إصلاح عدم تطابق الدنا DNA MMR genes. (4) يملك نحو 25% من المرضى قصةً عائليةً لسرطان القولون مما يشير لتورط جيني غير معروف حتى تاريخه. (5)

يصنّف سرطان القولون وفقاً لاخترافه لجدار القولون وانتشاره إلى خمس مراحل، ويكون قابلاً للعلاج في مراحله المبكرة، إذ يفوق معدل البقاء 80% في المراحل 0 و I و II مقابل نسب دون الـ 10% في المرحلتين III و IV. (2) ويصنّف وفقاً لدرجة تمايز الورم إلى ثلاث درجات، وتكون الأورام ذات الدرجة الأولى الأفضل تمايزاً وإنذاراً. (6) تتسم بعض الأنماط النسيجية الفرعية لسرطان القولون بالعدوانية والغزو أبرزها النمط المخاطي mucinous والنمط الخائمي أو الحلقي signet ring وترتبط عادةً بسوء إنذار المرض. (7)

يأتي السرطان في المرتبة الثالثة لمسببات الوفاة في سورية بعد الأمراض القلبية الوعائية وأمراض الجهاز التنفسي. وفقاً للسجل الوطني السوري لسرطان Syrian National Cancer Registry (SNCR) فقد تسبّب السرطان بوفاة 52 امرأة و 76 رجلاً لكل 100000 فرد في عام 2009. حدّت الحرب التي نشبت في البلاد منذ عام 2011 من دقة الإحصاءات حول معدلات الوقوع. غير أنّ مسحاً أجراه مستشفى البيروني الجامعي عام 2020 قد أظهر ارتفاعاً في معدلات وقوعات السرطان في سورية. علماً أنّ مستشفى البيروني الجامعي يُعدّ المركز الرئيس لعلاج السرطان في البلاد؛ إذ يتوافد إليه ما يقرب من ثلثي مرضى السرطان في سورية. (8)

وفقاً لإحصائيات مستشفى البيروني الجامعي، يحتل سرطان القولون والمستقيم المرتبة الرابعة بين أكثر السرطانات تواتراً في المستشفى، (8) بما يتّسق مع إحصائيات المرصد العالمي لسرطان GLOBOCAN 2022 على مستوى البلاد. كما أنه من المتوقع أن يتضاعف عدد الحالات المشخصة سنوياً في عام 2035. (9)

يسترعي الارتفاع المطّرد بوقوعات السرطان والموتة المرتبطة به في ظل الصعوبات التي يواجهها القطاع الصحي المزيد من التحري للعوامل المرتبطة بسيروية المرض ومحصلاته السريرية؛ مما قد يسهم في تحسين الواقع السريري للمرضى. في إطار بحثنا، لم نفع على أدبيات توصف سيروية المرض ومحصلاته في جمهرة مرضى سرطان القولون السوريين. وقد هدّنا في هذه الدراسة إلى توصيف الخصائص الديموغرافية والسريرية لعينة من مرضى سرطان قولون مراجعين لمستشفى البيروني الجامعي، وقّينا محصلاتهم السريرية متمثلةً بنسبة حدوث النكس والموتة والبقيا الإجمالية، وارتباط هذه المحصلات السريرية بعوامل عدّة (مثل مرحلة الورم عند التشخيص ودرجة التمايز والموقع التشريحي للورم بالإضافة إلى الخدثات الوعائية الخثرية والنزفية ووجود التاريخ العائلي لسرطان أو غيابه).

## المواد والطرائق Materials and Methods

صُمّمت هذه الدراسة لتكون حشدية استباقية، تستهدف مرضى سرطان قولون سوريين مراجعين لوحدة الأورام الهضمية في مستشفى البيروني الجامعي لتلقي العلاج. أجرينا مقابلات مع المرضى خلال الفترة الممتدة من حزيران عام 2022 وحتى شباط عام 2023؛ بغية ملء الاستبانة الهادفة لجمع البيانات الديموغرافية والمعلومات ذات الصلة، واستُكملت البيانات بالعودة إلى السجلات الطبية للمرضى. شملت معايير التضمين inclusion criteria؛ مرضى سرطان قولون من كلا الجنسين، تتراوح أعمارهم بين 30-70 عاماً، في حين تضمّنت معايير الاستبعاد exclusion criteria؛ المريضة الحوامل. تابعنا المرضى دورياً من خلال زيارة المستشفى ومراجعة سجلاتهم الطبية والاتصال بهم هاتفياً بشكلٍ دوريٍّ مدةً زمنية قدرها 20 شهراً.

## معايير تقييم المحصلات السريرية

المئوية %، واستخدم اختبار Fisher's أو Chi-square test أو exact test لإيجاد الفروقات بين تلك المتغيرات، واستخدمنا منحنيات Kaplan-Meier لتقييم البقاء الإجمالية overall survival وطُبِّق اختبار Log Rank للمقارنة بين منحنيات البقاء للمجموعات المدروسة. تم التعبير عن البيانات المستمرة الموزعة توزيعاً طبيعياً بالمتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف المعياري (SD) standard deviation.

## النتائج Results

### الخصائص الديموغرافية:

ضمت جمهرة الدراسة 82 مريض سرطان قولون، تراوحت أعمارهم بين 31 و70 عاماً، وبلغ المتوسط الحسابي لأعمار كامل الجمهرة ( $SD \pm 54$ ) عاماً ( $10.3 \pm$ ). لم يكن هناك فارق يُعَدُّ به إحصائياً بين المتوسط الحسابي  $SD \pm$  لأعمار الذكور ( $53.9 \pm 1$ ) والمتوسط الحسابي  $SD \pm$  لأعمار الإناث ( $54.9 \pm 2.3$ ) حيث  $p=0.984$ . شُخِّصَ 31 مريضاً (37.8%) بعمر  $\geq 50$  عاماً، وكان 10 مريضاً من هؤلاء (أي 12.2% من مجمل جمهرة الدراسة) بأعمار  $>40$  عاماً. بلغ عدد المدخنين 30 مريضاً (36.6%)، وكانت النسبة المئوية للذكور المدخنين ضعف نسبة الإناث المدخنات (24.4% مقابل 12.2%)، على الترتيب) دون وجود دلالة إحصائية للفارق ( $p=0.114$ ). أبلغَ 59 مريضاً (72%) عن وجود قصة عائلية لسرطان بأنواعه المختلفة لدى أقارب الدرجات الأولى والثانية والثالثة توزعت على النحو المبين في الجدول 2.

### خصائص الخباثة:

كانت النسبة المئوية لمرضى سرطان القولون الأيسر أعلى بالمقارنة مع مرضى سرطان القولون الأيمن (58.5% مقابل 41.5%)، على الترتيب). توزَّع المرضى وفقاً لمرحلة الورم stage عند التشخيص على النحو التالي: المرحلة الأولى (I) مريضان (2.4%)، المرحلة الثانية (II) 23 مريضاً (28%)، المرحلة الثالثة (III) 20 مريضاً (24%) والمرحلة الرابعة (IV) 36 مريضاً (44%). كانت النسبة الأكبر من المرضى ذوي أورام متوسطة التمايز يليها المرضى ذوي الأورام ضعيفة التمايز، بينما كانت النسبة الأقل للمرضى ذوي الأورام جيدة التمايز (61% و30% و9%).

صُنِّفَت المحصَّلات السريرية للمرضى من قِبَل الأطباء السريريين في مستشفى البيروني الجامعي حتى آخر نقطة متابعة، بناءً على "معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)". (10) حيث تُصنَّف استجابة المرضى للتدابير العلاجية وفقاً لما جرى تبيانهُ في الجدول 1. عُرِّفَت البقاء الإجمالية overall survival (OS) بناءً على معايير المعهد الوطني للسرطان National Cancer Institute (NCI) بأنها الفترة الزمنية منذ تاريخ التشخيص وحتى الوفاة أو انتهاء المتابعة. (12). وعُرِّف النكس وفقاً للجمعية الأمريكية للسرطان American Cancer Society بأنه عودة أية حدثية ورمية بعد تدبيرٍ علاجيٍّ شافٍ. (11). كذلك صُنِّفَت الخباثة بناءً على الموقع التشريحي للخباثة إلى سرطان القولون الأيمن (القولون الصاعد و/أو المستعرض)، وسرطان القولون الأيسر (القولون النازل و/أو السيني).

### الجدول (1): معايير RECIST لتقييم الاستجابة في الأورام الصلبة

الاستجابة للعلاج	التعريف
استجابة كاملة complete response (CR)	اختفاء جميع الآفات الخبيثة والعقد اللمفية الممرضة
استجابة جزئية partial response (PR)	انخفاض مجموع أقطار الورم بنسبة أكبر أو تساوي 30%، مع عدم تطوُّر آفات جديدة.
مرض متقدِّم progressive disease (PD)	زيادة مجموع أقطار الورم بنسبة أكبر أو تساوي 20% أو نشوء آفات خبيثة جديدة.
مرض ثابت stable disease (SD)	عدم وجود استجابة جزئية، وفي ذات الوقت عدم ترقِّي المرض

### الدراسة الإحصائية:

حُلَّت البيانات إحصائياً باستخدام برمجية GraphPad Prism 10.1.0، وصُفَّت المتغيرات الفئوية بالتواتر n والنسبة

## الجدول (3): الخصائص السريرية لجمهرة الدراسة

المتنابات	n (%)
الموقع التشريحي للورم	n = 82
القولون الأيمن	34 (41.5)
القولون الأيسر	48 (58.5)
مرحلة الورم عند التشخيص	n = 82
Stage I	2 (2.4)
Stage II	23 (28)
Stage III	20 (24)
Stage IV	36 (44)
غير معروف	1 (1.2)
الدرجة	n = 69
Grade I	6 (7.2)
Grade II	42 (51.2)
Grade III	21 (25.6)
الخضوع لاستئصال جراحي	n = 82
نعم	70 (85)
لا	12 (15)
العلاج المتلقى	n = 82
علاج كيميائي	81 (98.7)
علاج مناعي	44 (53.7)
علاج شعاعي	3 (3.7)
حدوث النكس	n = 82
نعم	26 (31.7)
لا	56 (68.3)
المحصلات السريرية	n = 78
استجابة كاملة CR	10 (12.8)
مرض متروّ PD	29 (37.2)
وفاة	39 (50)

## ارتباط متنابات الدراسة مع النكس:

## ارتباط الموقع التشريحي للورم مع حدوث النكس

كانت النسبة المئوية للناكسين من مرضى سرطان القولون الأيسر 54.5% (n= 12) أعلى بالمقارنة مع أقرانهم المُشخصين بسرطان القولون الأيمن 38% (n= 8)، لكن افتقر هذا الفارق للدلالة الإحصائية (p= 0.36).

على الترتيب. خضع 70 مريضاً (85%) لاستئصالٍ جراحيّ، وتلقى معظم المرضى (98.7%) علاجاً كيميائياً، وخضع أكثر من نصف المرضى (53.7%) لعلاجٍ مناعيّ، بالمقابل خضع 3 مرضى فقط (3.7%) للعلاج الشعاعي. حدث النكس لدى 26 مريضاً (31.7%). (الجدول 3).

## الجدول (2): الخصائص الديموغرافية لجمهرة الدراسة

المتغيرات	
العمر عند التشخيص (أعوام)	
المتوسط الحسابي $\pm$ SD	54 $\pm$ 10
المدى	31 - 70
التدخين	n (%)
نعم	30 (36.9)
لا	52 (63.1)
المحافظة	n (%)
دمشق/ ريف دمشق	31 (37.3)
حمص/ حماة	20 (24.1)
دير الزور/ الرقة	9 (10.8)
السويداء/ درعا	8 (9.6)
حلب/ ادلب	6 (7.2)
القنيطرة/ الجولان	4 (4.8)
اللاذقية/ طرطوس	4 (4.8)
الحسكة/ القامشلي	1 (1.2)
قصة عائلية للسرطان	n (%)
نعم	59 (72)
لا	23 (28)
نوع السرطان في القصة العائلية	n (%)
سرطان القولون	27 (33)
سرطان الثدي	20 (24.3)
سرطان رحم	12 (14.6)
سرطان رئة	11 (13.4)
سرطان معدة	8 (9.7)
سرطان بروسات	6 (7.3)
سرطان حنجرة	4 (4.8)
سرطان مريء	4 (4.8)
سرطان مثانة	3 (3.6)
سرطان كبد	3 (3.6)

## ارتباط القصة العائلية للسرطان مع النكس

لدى تصنيف المرضى بناءً على وجود القصة العائلية للسرطان بأنواعه المختلفة أو غيابها. كانت نسبة حدوث النكس أعلى في مجموعة المرضى الذين يملكون قصة عائلية لأية خبائث بالمقارنة مع المجموعة الثانية (33.9% مقابل 26%، على الترتيب)، غير أن الفارق لم يكن ذا دلالة إحصائية ( $p=0.140$ ). لدى تخصيص القصة العائلية في أقارب الدرجة الأولى، كانت نسبة الناكسين ممن يملكون قصة عائلية أعلى بالمقارنة مع المرضى الذين ليس لديهم أقارب من الدرجة الأولى مصابين بأيّة خبائث (39.5% مقابل 23%، على الترتيب)، ولكن دون وجود فارق ذي دلالة إحصائية ( $p=0.154$ ).

لدى تحرّينا وجود علاقة بين القصة العائلية لسرطان القولون على وجه الخصوص ونسبة حدوث النكس، تبين عدم وجود فارق في نسبة النكس بين المجموعتين وهي 34% مقابل 30% في حالة وجود قصة عائلية أو غيابها على الترتيب، دون وجود دلالة إحصائية للفارق ( $p=0.799$ ). وكانت نسبة حدوث النكس شبه متطابقة؛ 33% و 31% في حالتي وجود القصة العائلية لسرطان القولون لدى أقارب الدرجة الأولى وغيابها على الترتيب ( $p=0.999$ ).

## ارتباط سرعة التشخيص بعد بدء ظهور الأعراض مع النكس

بلغت نسبة الناكسين بين المرضى الذين شُخصوا خلال فترة أقصر من أربعة أشهر من بدء ظهور الأعراض 34.6% في حين قاربت النسبة الضعف (62.5%) بين المرضى الذين شُخصوا عقب مرور فترة أطول على بدء الأعراض، غير أن الفارق كان دون قيمة الدلالة الإحصائية ( $p=0.113$ ).

## ارتباط متباينات الدراسة مع المواتة:

## ارتباط مرحلة الورم عند التشخيص مع المواتة

صُنّف مرضى الدراسة إلى مجموعتين وفقاً لمرحلة الورم عند التشخيص، حيث ضُمّت المجموعة الأولى المرضى الذين شُخصوا في المرحلتين I و II، في حين شملت المجموعة الثانية المرضى الذين شُخصوا في المرحلتين III و IV. تبين أن نسبة المواتة بين المرضى المشخصين في المرحلتين I و II كانت نحو 12% ( $n=3$ )، في حين بلغت هذه النسبة قرابة الخمسة أضعاف 59% ( $n=35$ ) بين المرضى المشخصين في المرحلتين III و IV، بفارق معنّي به إحصائياً ( $p=0.001$ ).

احتفظ الفارق بالدلالة الإحصائية لدى تقسيم المرضى على مجموعتين؛ ضُمّت المجموعة الأولى المرضى المشخصين في المراحل الثلاثة الأولى مقابل المجموعة الثانية التي اقتصرّت على المرضى المشخصين في المرحلة IV، حيث كانت المواتة في المجموعة الأولى والثانية 35% و 63%، على الترتيب ( $p=0.021$ ). وكان التشخيص في المرحلة IV منبأً بزيادة احتمالية المواتة بمقدار ثلاثة أضعاف (1.2, 95% CI [2.97, 7.3],  $p=0.01$ ).

## ارتباط درجة تمايز الورم مع المواتة

بلغت المواتة بين المرضى ذوي الأورام متوسطة إلى جيدة التمايز 41% مقابل نسبة أعلى وصلت إلى 62% في مجموعة المرضى ذوي الأورام ضعيفة التمايز، لكن دون وجود دلالة إحصائية للفارق ( $p=0.123$ ).

## ارتباط الحداثيات الوعائية الخثرية والنزفية مع المواتة

قاربت المواتة في مجموعة المرضى الذين عانوا من حداثيات وعائية خثرية أو نزفية الضعف مقارنةً بالمجموعة الثانية من المرضى الذين لم يطوروا تلك الحداثيات (80% مقابل 41%، على الترتيب) بفارق معنّي به إحصائياً ( $p=0.009$ ) (الشكل 1). كذلك بينت النتائج احتمالية أعلى للمواتة بمقدار يقارب الستة أضعاف لدى المرضى الذين عانوا من حداثيات وعائية خثرية أو نزفية مقارنةً بنظرائهم الذين لم يسجلوا حداثيات مشابهة ( $OR=5.92$ , 95% CI [1.5, 22.9],  $p=0.01$ ).

## ارتباط متباينات الدراسة مع البقيا الإجمالية:

بلغ وسيط البقيا الإجمالية (OS) لمجمل جمهرة الدراسة 38 شهراً. تحرّينا تأثير العوامل المختلفة في وسيط البقيا الإجمالية (OS) overall survival لمجمهرة الدراسة.

## تأثير مرحلة الورم عند التشخيص في البقيا الإجمالية

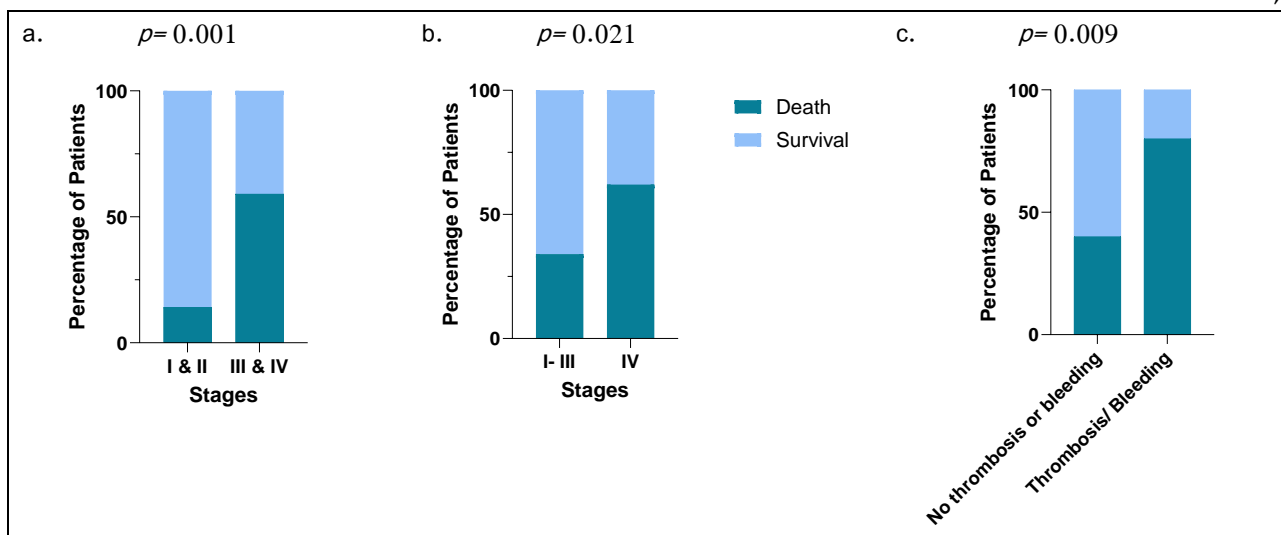
فاق وسيط البقيا الإجمالية لمجموعة المرضى المشخصين في المرحلتين I و II الضعف بالمقارنة مع مجموعة المرضى المشخصين في المرحلتين III و IV (70 شهراً أي نحو ستة أعوام مقابل 32 شهراً أي أقل من ثلاثة أعوام، على الترتيب)، بفارق معنّي به إحصائياً ( $p=0.001$ ). لدى تخصيص المرضى المشخصين في المرحلة IV، فقد تبين أن وسيط البقيا الإجمالية عامان ونصف مقابل أربعة أعوام ونصف لمجموعة المرضى

تأثير الحداثيات الوعائية الخثرية والنزفية على البقيا الإجمالية بلغ وسيط البقيا الإجمالية للمرضى الذين عانوا من حداثيات خثرية أو نزفية 32 شهراً مقابل 50 شهراً للمرضى الذين لم يسجلوا هذا النوع من الحداثيات، أي بفارق عام ونصف بين المجموعتين، وذو دلالة إحصائية. (p= 0.039). الشكل 2.

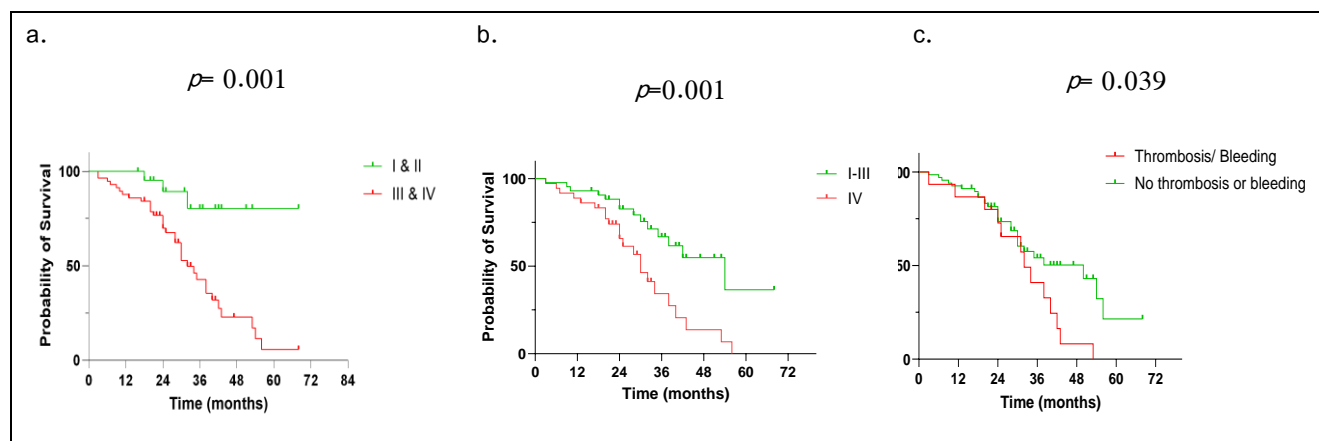
المشخصين في المراحل الثلاثة الأولى، بفارقٍ معتدٍ به إحصائياً (p= 0.001). الشكل 2.

تأثير درجة الورم في البقيا الإجمالية

بلغ وسيط البقيا الإجمالية للمرضى ذوي الأورام متوسطة إلى جيدة التمايز 40 شهراً مقابل 32 شهراً للمرضى ذوي الأورام ضعيفة التمايز، ولكن دون وجود دلالة إحصائية للفارق (p= 0.23).



الشكل (1): المواتة في المرضى وفقاً لمرحلة الورم عند التشخيص والحداثيات النزفية والخثرية a. المواتة في المرحلتين الأولى والثانية بالمقارنة مع المرحلتين الثالثة والرابعة و b. المراحل الثلاثة الأولى بالمقارنة مع المرحلة الرابعة و c. المواتة في مجموعة المرضى الذين عانوا من حداثيات وعائية خثرية أو نزفية بالمقارنة مع نظرائهم الذين لم يطوروا حداثيات مشابهة.



الشكل (2): منحنيات كابلن-ماير لوسيط البقيا الإجمالية وفقاً لمرحلة الورم عند التشخيص وتطوير حداثيات خثرية أو نزفية a. وسيط البقيا الإجمالية للمرضى المشخصين في المرحلتين الأولى والثانية بالمقارنة مع المرضى المشخصين في المرحلتين الثالثة والرابعة و b. وسيط البقيا الإجمالية للمرضى المشخصين في المراحل الثلاثة الأولى بالمقارنة مع المرضى المشخصين في المرحلة الرابعة و c. وسيط البقيا الإجمالية لدى المرضى الذين عانوا من حداثيات نزفية أو خثرية بالمقارنة مع نظرائهم الذين لم يطوروا تلك الحداثيات.

دلالة إحصائية ( $p=0.313$ ). بلغ وسيط البقيا الإجمالية 35 شهراً مقابل 42 شهراً لدى مرضى سرطان القولون الأيمن والأيسر، على الترتيب، دون وجود فارق ذي دلالة إحصائية ( $p=0.727$ ).

### المناقشة Discussion

يعد سرطان القولون من مسببات الوفاة الرئيسة على المستويين العالمي والمحلي. (13,14) شهد العقد الماضي ازدياداً ملحوظاً في وقوعات سرطان القولون والمستقيم والموتة المرتبطة به في العالم العربي، وقد عُرِي هذا الارتفاع إلى العديد من العوامل كان أبرزها ارتفاع معدل البدانة بين العرب، وقلة النشاط الجسدي، والتدخين وضغوط الحياة العملية المجهدة، والعادات الغذائية غير الصحية، متأثرة مع المؤهبات الجينية للسرطان. (15) من جانب آخر، قد يشير الارتفاع في عدد الحالات المشخصة سنوياً ولو جزئياً إلى الإقبال المتزايد على إجراء الاختبارات والفحوص المعتمدة في المسح screening مثل التنظير الهضمي وفحص الدم الخفي في البراز، إضافة إلى الوعي الأكبر بالأعراض لدى العرب مقارنة بالعقود الماضية.

يمكننا القول أن السمة الرئيسة للسرطان هي التعقيد والتغايرية، ولكون أحد منابع هذه التغايرية هو التركيب الجينومي متبوعاً بالعوامل البيئية المحيطة، كان من الضروري أن نكون صورة عن حالة المرض وسريرياته ومحصلاته لدى مرضى سرطان القولون السوريين تأسيساً لبحوث مستقبلية أكثر شمولية.

خفّضت الإرشادات العالمية العمر الموصى به للبدء بإجراء الفحوص الدورية من 50 إلى 45 عاماً للأصحاء الذين لديهم أهبة متوسطة للإصابة بالمرض، مع التنويه إلى ضرورة البدء بالفحص بعمر أقل من 45 عند من يملكون أهبة أعلى للإصابة. تم إجراء هذا التعديل بعد ملاحظة أن أكثر من 10% من المرضى يُشخصون بأعمار أقل من 50 عاماً. (16) أظهرت نتائجنا انخفاضاً في متوسط الأعمار عند التشخيص لدى مرضى الدراسة مقارنة بمتوسط الأعمار المسجل عالمياً والمقدّر بنحو 70 عاماً (15,17) وكذلك ارتفاع نسبة المرضى المشخصين بأعمار أصغر من 50 و40 عاماً، حيث تجاوزت النسبة ثلث المرضى في عينتنا. تتوافق هذه الملاحظات مع نتائج عدد من الدراسات المشابهة في جمهوريات عربية حول انخفاض متوسط الأعمار عند تشخيص سرطان القولون والمستقيم عن متوسط

تأثير وجود قصة العائلية لسرطان القولون على البقيا الإجمالية

بلغ وسيط البقيا الإجمالية للمرضى الذين يملكون قصة عائلية لسرطان القولون لأحد أقارب الدرجة الأولى 53 شهراً مقابل 35 شهراً للمرضى ممن ليس لديهم أقارب من الدرجة الأولى مُشخصين بسرطان القولون، غير أن الفارق كان غير ذي دلالة إحصائية. ( $p=0.30$ ) لدى احتمال جميع درجات القرى، بلغ وسيط البقيا للمرضى ذوي القصة العائلية مقابل المرضى الذين ليس لديهم قصة عائلية لسرطان القولون 50 شهراً مقابل 32 شهراً، على الترتيب. لكن الفارق كان أيضاً غير ذي دلالة إحصائية ( $p=0.079$ ).

ارتباط الحداثيات الوعائية الخثرية والنزفية مع مرحلة الورم عند التشخيص:

اقتصرت الحداثيات الوعائية الخثرية أو النزفية في مجموعة المرضى المشخصين في المراحل المتقدمة (33% شخصوا في المرحلة III و67% شخصوا في المرحلة IV)، ولم تسجل هذه الحداثيات في أي من المرضى المشخصين في المرحلتين I وII، وكان الفارق معتدلاً به إحصائياً ( $p=0.008$ ).

الأهمية الإنذارية للموقع التشريحي للورم:

تأثير الموقع التشريحي للورم على مرحلة الورم عند التشخيص شُخص نحو 76% من مرضى سرطان القولون الأيمن ونحو 70% من مرضى سرطان القولون الأيسر في المرحلتين III وIV، دون وجود دلالة إحصائية للفارق ( $p=0.616$ ).

تأثير الموقع التشريحي على النمط النسيجي الفرعي للورم شكّلت الأنماط النسيجية الغازية (المخاطي والخاتمي) نسبة قدرها 26% في مجموعة مرضى سرطان القولون الأيمن ونحو 19% في مجموعة مرضى سرطان القولون الأيسر. بفارق غير معتد به إحصائياً ( $p=0.578$ ).

تأثير الموقع التشريحي للورم على المحصلات السريرية توزّع مرضى سرطان القولون الأيمن مقابل مرضى سرطان القولون الأيسر وفقاً للمحصلات السريرية للمرض على النحو التالي؛ حقّق 6% مقابل 18% استجابة كاملة للعلاج، وترقى المرض لدى 41% مقابل 34% وتوفي 53% مقابل 48% من المرضى، على الترتيب، ودون وجود لفارق بين المجموعتين ذي

المراحل المتقدمة من السرطان بسوء إنذار المرضى. (23) تَمَثَّل ذلك في دراستنا بانخفاض البقيا الإجمالية إلى عامين ونصف للمراحل المتقدمة مقارنةً بما يقرب الستة أعوام في المرحلتين الأولى والثانية، إضافة إلى زيادة احتمالية المواتة ثلاثة أضعاف عند تشخيص الورم في المرحلة الرابعة. وقد أبلغت الدراسات المختلفة من الدول العربية عن ارتفاع نسبة المرضى المشخصين في المرحلتين الثالثة والرابعة من سرطان القولون؛ وقد عُزِي ذلك إلى تجاهل المرضى للأعراض المبكرة نتيجة لعدم نوعيتها للسرطان، إضافةً إلى التشخيص الخاطئ للمرض في بعض الأحيان من قِبَل مقدمي الرعاية الصحية. (15) كما نعتقد أنَّ تداعيات العقوبات الاقتصادية التي تحدّ من قدرة المرضى على الوصول إلى الرعاية الصحية المناسبة في الوقت المناسب قد أسهمت في تأخر التشخيص لدى بعض المرضى في دراستنا. يرتبط سرطان القولون الأيسر عادةً بإنذار أفضل من سرطان القولون الأيمن، ويُفسَّر ذلك عادةً باختلافات تشريحية وجزئية حيث تكون معدلات الطفرات المولدة للورم أعلى في سرطان القولون الأيمن، بالإضافة إلى الحاجة للخضوع لتخديرٍ جهازيٍّ لدى إجراء تنظير القولون الأيمن، مما يحد من إقبال المرضى على إجراء التنظير. من الجدير ذكره أنَّ سرطان القولون الأيمن يتظاهر عادةً بتواتر أعلى للأنماط النسيجية الغازية ضعيفة التمايز أبرزها النمط المخاطي والنمط الخاتمي مقارنةً بسرطان القولون الأيسر الذي يكون عادةً جيّد التمايز. (24) في دراستنا، كانت محصلات المرض والبقيا الإجمالية متقاربة بين الموقعين، قد يعود ذلك إلى تقارب تواتر الأنماط النسيجية الغازية بين الموقعين من جهة وإلى تشابه التوزع وفقاً لمرحلة الورم عند التشخيص، حيث لم نجد ارتباطاً بين سرطان القولون الأيمن وتأخر التشخيص. قد يُعزى ذلك إلى تحسّن تشخيص سرطان القولون الأيمن في سورية. ارتبطت الحداثيات الوعائية الخثرية والنزفية بسوء إنذار المرض مُتَمَثِّلاً بارتفاع نسبة المواتة وانخفاض البقيا الإجمالية (OS). قد يُفسَّر ذلك من جهة بارتباط الحداثيات النزفية بالمراحل المتقدمة من المرض المرتبطة بحد ذاتها بارتفاع نسبة المواتة وانخفاض البقيا، ومن جهة أخرى فإن الحداثيات الوعائية تتطلب إيقاف العلاج المضاد للسرطان لحين تجاوزها مما قد يسهم في مفاومة الحالة السريرية المتعلقة بالسرطان. تتضارب النتائج حول تأثير وجود قصة عائلية للسرطان على إنذار المرض. في الواقع، تدعم العديد من الدراسات ارتباط وجود

الأعمار المسجَّل عالمياً وارتفاع نسبة المرضى المشخصين بأعمار أصغر أو تساوي 50 عاماً و40 عاماً مثل الإمارات العربية المتحدة (متوسط الأعمار عند التشخيص 46.6 عاماً) والسعودية (متوسط الأعمار عند التشخيص 55 عاماً و37% من المرضى شُخصوا بأعمار  $\geq 50$ ) وعمان (متوسط الأعمار 56 عاماً و39.5% شُخصوا بأعمار  $\geq 50$  عاماً منهم 20.4% بأعمار  $\geq 40$ ) ومصر (متوسط الأعمار 52.7 عاماً). (7,18-21) يمكننا أن نعزو ذلك إلى التركيبة السكانية لهذه الدول والتي يشكل العرب غالبيتها. تعد هذه الملاحظة جديرة بالاهتمام لوضع إرشادات من قِبَل المنظومات الصحية في البلدان العربية تتعلق بالعمر الموصى به لبدء الفحوص الدورية عند الأصحاء العرب سيّما ذوي الأهبة المتوسطة والمرتفعة.

لوحظ ارتفاع نسبة المرضى ذوي القصة العائلية للخباثات الصلبة في عينتنا حيث قاربت ثلاثة أرباع المرضى. بالإضافة إلى إبلاغ ثلث المرضى عن وجود قصة عائلية لسرطان القولون ونحو ربعهم عن وجود قصة عائلية لسرطان الثدي. قد تشير هذه النتائج إلى تورط جينات موروثة مولدة للورم مشتركة بين سرطانات القولون والثدي لم يتم تحديدها حتى تاريخه. بالمقابل أظهرت مراجعة منهجية وتحليل تلوي عدم وجود ارتباط بين وجود قصة عائلية لسرطان الثدي وارتفاع خطر الإصابة بسرطان القولون. (22) مع ذلك، نعتقد أنَّ ملاحظتنا جديرة بالاهتمام والتحري في جمهرات أكبر من المرضى السوريين لتأكيد أو نفي هذا الارتباط بناءً على مزيد من المعطيات تشمل التتميط الجيني للعائلات ذات الأفراد المصابين بأحد أو كلا نوعي السرطان.

تُبرز هذه الملاحظة أيضاً أهمية المسوحات الدورية للأفراد الذين يملكون قصة عائلية للسرطان ومن لديهم أهبة عالية لتطوير المرض، سيّما وأنّ تحول السلائل أو الورم الغدي الحميد إلى سرطان القولون يحتاج ما لا يقل عن عشر سنوات؛ مما يعني وجود فرصة وافرة لتحريره إما في مرحلة السلائل أو الورم الحميد وإزالتها وبالتالي تجنب تطور الآفة السرطانية الخبيثة أو حتى اكتشاف السرطان في المراحل المبكرة بغية تحسين إنذار المرض. (3) تتجلى الحاجة للمسوحات الدورية عند ملاحظة أنَّ أكثر من ثلثي المرضى في دراستنا قد شُخصوا في مراحل متقدمة من المرض، وقاربت نسبة المرضى المشخصين في المرحلة الرابعة النصف، وهي المرحلة التي تصبح عندها التداخلات العلاجية تلطيفية لا شافية. من المعروف ارتباط التشخيص في

SNCR	Syrian National Cancer Registry
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
CR	Complete Response
PR	Partial Response
PD	Progressive Disease
SD	Stable Disease
OS	Overall Survival
NCI	National Cancer Institute
SD	Standard Deviation

قصة عائلية لسرطان القولون سيّما لدى أقارب الدرجة الأولى مع تحسّن البقيا الإجمالية، أي بمحصلات أفضل للمرض، دون وجود تفسير كامل لهذا الارتباط، الذي قد يعزى إلى أسباب جينية غير محددة بشكل كامل حتى الآن، وأسباب أخرى تتعلق بتحسين الأفراد لنمط حياتهم عند إصابة أحد أفراد عائلاتهم بالسرطان كإيقاف أو تقليل معدل التدخين، وممارسة التمارين الرياضية وإجراء البعض للفحوصات الطبية دورياً. (25) بالمقابل، أظهرت دراسات أخرى تأثيراً سلبياً لوجود قصة عائلية للسرطان على إنذار المرض (26) وأخرى لم تجد ارتباطاً (27). تظهر نتائجنا عدم وجود ارتباط بين القصة العائلية للسرطان وبين تحسن البقيا الإجمالية وحدوث النكس. نعتقد أنّ صغر حجم العينة والمحدودية الزمنية قد حالا دون تجلّي العديد من الارتباطات في الجمهرة المدروسة.

### الموافقة الأخلاقية والموافقة على المشاركة Ethics approval and consent to participate

حاز هذا البحث على الموافقة الأخلاقية من قبل لجنة الأخلاقيات الحيوية في كلية الصيدلة بتاريخ 2022/1/4. ضمنت الجمهرة المدروسة في البحث بعد الحصول على موافقتهم المستنيرة.

### تضارب المصالح Conflict of interests

يقرّ جميع الباحثين المشاركين في هذا البحث بعدم وجود تضارب في المصالح فيما بينهم.

### التمويل Funding

مُول هذا البحث جزئياً من قبل جامعة دمشق وتحملت الباحثة جميع التكاليف الأخرى.

### مساهمات المؤلفين Authors' contributions

تم تصميم البحث من قبل الدكتور مجد الجمالي والدكتورة لمى يوسف والدكتور رائد أبو حرب، وقامت يسرى الناصر بجمع البيانات والتحليل الإحصائي، وشارك كلّ الباحثين في تفسير النتائج وكتابة وصياغة مخطوطة البحث وقراءة المخطوطة النهائية والموافقة عليها.

### الاستنتاجات Conclusions

اتّسمت جمهرة دراستنا من مرضى سرطان القولون السوريين بانخفاض متوسط الأعمار عند التشخيص، وارتفاع نسبة المرضى الذين لديهم قصة عائلية للسرطان ونسبة المرضى المشخصين بمراحل متقدمة. كان التشخيص بمراحل متقدمة والحديث الوعائية الخثرية والنزفية العاملان الرئيسان المؤثران في زيادة نسب المواتة وانخفاض البقيا الإجمالية.

تبرز نتائجنا أهمية إجراء برامج مسحية لسرطان القولون لدى المرضى ذوي الاختطار المتوسط والمرتفع، مع الأخذ بعين الاعتبار بدء إجراء الفحوص الدورية للمرضى ذوي الأهبة العالية بعمر أصغر من 40 عاماً. حال صغر حجم العينة والمحدودية الزمنية للدراسة دون تأكيد أو نفي العديد من الارتباطات بين العوامل المدروسة، وعليه نوصي بإجراء دراسات محاكية على جمهرات أكبر من مرضى سرطان القولون ولفترة متابعة أطول.

### قائمة الاختصارات List of abbreviations

المصطلح المقابل	الاختصار
Adenomatous Polyposis Coli	APC
Mismatch Repair Genes	MMR Genes

## References المراجع

- <https://www.cancer.org/cancer/survivorship/long-term-health-concerns/recurrence/what-is-cancer-recurrence.html>
13. Cancer Today [Internet]. [cited 2024 Nov 16]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today/>
14. Yan L, Shi J, Zhu J. Cellular and molecular events in colorectal cancer: biological mechanisms, cell death pathways, drug resistance and signalling network interactions. *Discov Oncol*. 2024 Jul 20;15(1):294.
15. Al-Shamsi HO, Abu-Gheida IH, Iqbal F, Al-Awadhi A, editors. *Cancer in the Arab World* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2022 [cited 2024 Nov 17]. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-981-16-7945-2>
16. New USPSTF Guidelines for Colorectal Cancer Screening: Statement from Michael Sapienza, CEO of the Colorectal Cancer Alliance | Colorectal Cancer Alliance [Internet]. 2021 [cited 2024 Nov 17]. Available from: <https://colorectalcancer.org/article/new-uspstf-guidelines-colorectal-cancer-screening-statement-michael-sapienza-ceo-colorectal>
17. Verywell Health [Internet]. [cited 2024 Dec 6]. How Long Can I Live if I Get Colon Cancer? Available from: <https://www.verywellhealth.com/colon-cancer-prognosis-survival-rate-life-expectancy-5093897>
18. Awad H, Abu-Shanab A, Hammad N, Atallah A, Abdulattif M. Demographic features of patients with colorectal carcinoma based on 14 years of experience at Jordan University Hospital. *Ann Saudi Med*. 2018 Nov;38(6):427–32.
19. Kumar S, Burney IA, Zahid KF, Souza PCD, Belushi MA, Mufti TD, et al. Colorectal Cancer Patient Characteristics, Treatment and Survival in Oman - a Single Center Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015 Jul 13;16(12):4853–8.
20. Al-Shamsi SR, Bener A, Al-Sharhan M, Al-Mansoor TM, Azab IA, Rashed A, et al. Clinicopathological pattern of colorectal cancer in the United Arab Emirates. *Saudi Med J*. 2003 May;24(5):518–22.
21. Aljebreen A. Clinico-pathological patterns of colorectal cancer in Saudi Arabia: Younger with an advanced stage presentation. *Saudi J Gastroenterol*. 2007;13(2):84.
22. Keivanlou MH, Amini-Salehi E, Joukar F, Letafatkar N, Habibi A, Norouzi N, et al. Family history of cancer as a potential risk factor for colorectal cancer in EMRO countries: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2023 Oct 14;13(1):17457.
23. Sudo M, Furuya S, Shimizu H, Nakata Y, Iino H, Shiraishi K, et al. Long-term outcomes after
1. Kasi A, Handa S, Bhatti S, Umar S, Bansal A, Sun W. Molecular Pathogenesis and Classification of Colorectal Carcinoma. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2020 Oct;16(5):97–106.
2. Alrushaid N, Khan FA, Al-Suhaimi E, Elaissari A. Progress and Perspectives in Colon Cancer Pathology, Diagnosis, and Treatments. *Diseases*. 2023 Oct 24;11(4):148.
3. Hossain MdS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi DJ, John A, et al. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers*. 2022 Mar 29;14(7):1732.
4. Genetics of Colorectal Cancer (PDQ®) - NCI [Internet]. 2024 [cited 2024 Dec 5]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colorectal-genetics-pdq>
5. Yamagishi H, Kuroda H, Imai Y, Hiraishi H. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. *Chin J Cancer*. 2016 Dec;35(1):4.
6. Briggs NL, Ton M, Malen RC, Reedy AM, Cohen SA, Phipps AI, et al. Colorectal cancer pre-diagnostic symptoms are associated with anatomic cancer site. *BMC Gastroenterol*. 2024 Feb 6;24(1):65.
7. El-Bolkainy TN, El-Din NHA. A Comparative Study of Rectal and Colonic Carcinoma: Demographic, Pathologic and TNM Staging Analysis.
8. Manachi M, Chatty E, Sulaiman S, Fahed Z. General Oncology Care in Syria. In: Al-Shamsi HO, Abu-Gheida IH, Iqbal F, Al-Awadhi A, editors. *Cancer in the Arab World* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2022 [cited 2024 Nov 14]. p. 265–84. Available from: [https://link.springer.com/10.1007/978-981-16-7945-2\\_17](https://link.springer.com/10.1007/978-981-16-7945-2_17)
9. Cancer Tomorrow [Internet]. [cited 2024 Nov 14]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today/>
10. Llewelyn R. Radiopaedia. [cited 2024 Dec 2]. Response evaluation criteria in solid tumors | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/response-evaluation-criteria-in-solid-tumours>
11. Definition of overall survival - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. 2011 [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/overall-survival>
12. Cancer Recurrence | Types of Recurrence [Internet]. [cited 2024 Dec 5]. Available from:

- surgical resection in patients with stage IV colorectal cancer: a retrospective study of 129 patients at a single institution. *World J Surg Oncol*. 2019 Dec;17(1):56.
24. Asghari-Jafarabadi M, Wilkins S, Plazzer JP, Yap R, McMurrick PJ. Prognostic factors and survival disparities in right-sided versus left-sided colon cancer. *Sci Rep*. 2024 May 29;14(1):12306.
25. Li P, Li S, Chen J, Shao L, Lu X, Cai J. Association between family history and prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res*. 2022 Jan;11(1):124–33.
26. Bass AJ, Meyerhardt JA, Chan JA, Giovannucci EL, Fuchs CS. Family history and survival after colorectal cancer diagnosis. *Cancer*. 2008 Mar 15;112(6):1222–9.
27. Phipps AI, Ahnen DJ, Campbell PT, Win AK, Jenkins MA, Lindor NM, et al. Family History of Colorectal Cancer Is Not Associated with Colorectal Cancer Survival Regardless of Microsatellite Instability Status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Aug 1;23(8):1700–4.