

Comparison of clinical outcome of adjuvant chemotherapy between right and left colon Cancer

Marmar Samea Kanaan

Nader Abedallaa

Samer Akel

Faculty of Medicine || Tishreen University || Syria

Abstract: Objective: Colon cancer is currently divided into right colon cancer and left colon cancer, which differ from each other in characteristics, prognosis, and overall survival rate. The role of the primary tumor location in the cases of adjuvant therapy has not been clearly established in colon cancer. Therefore, this study was conducted, and the aim was to study the effect of the primary tumor location on overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) by stage, after receiving adjuvant chemotherapy.

Patients and Methods: We conducted a retrospective study on 327 stage II and III colon cancer patients, who received adjuvant chemotherapy after surgery at the Oncology Center of Tishreen University Hospital between January 2012 and September 2016.

The patients' ages ranged from 27 to 80 years. They were classified according to the location of the tumor into two groups: right colon cancer RCC (140 patients) and left colon cancer LCC (187 patients). According to the stage: stage II (201 patients) and stage III (126 patients). It was documented that any tumor recurrence or death occurred within a maximum period of five years from the date of diagnosis. Then, OS and DFS were compared between right and left colon cancer according to the stage in these patients.

Results: There was no significant difference in the 5-year OS rate between RCC patients and LCC patients, and the 5-year DFS rate was better in RCC patients compared to LCC patients. In stage II: the five-year OS rate was (68.9%) for RCC patients versus (62%) for LCC patients (p -value = 0.08), while the five-year DFS rate was (66.2%) for RCC patients versus (49, 6%) for LCC patients (p -value=0.0001). In stage III: the five-year OS rate was (43.9%) for RCC patients versus (55%) for LCC patients (p -value=0.04). and the five-year DFS rate was (40.9%) for RCC patients versus (56.7%) for LCC patients (p -value=0.001).

Conclusions: Both tumor location and stage had an effect on OS and DFS in our study patients, as RCC was associated with OS and DFS better than LCC in stage II patients, and worse than it in stage III patients, after adjuvant chemotherapy.

Keywords Colon cancer, Right colon cancer, Left colon cancer, Adjuvant chemotherapy, Prognosis, Recurrence, Overall survival, Disease free survival.

مقارنة النتائج السريرية للعلاج الكيميائي المساعد بين سرطان الكولون الأيمن والأيسر

مرمر سميع كنعان

نادر عبد الله

سامر عاقل

كلية الطب || جامعة تشرين || سوريا

المستخلص: هدف الدراسة: يقسم سرطان الكولون حاليًا إلى سرطان الكولون الأيمن وسرطان الكولون الأيسر، ويختلفان عن بعضهما البعض في الخصائص والتشخيص ومعدّل البقاء على قيد الحياة بشكل عام. لم يتم تحديد دور موقع الورم الأساسي في حالات العلاج المساعد بشكل واضح في سرطان الكولون. لذلك أجريت هذه الدراسة، وكان الهدف منها هو دراسة تأثير موقع الورم الأولي على معدّل البقاء على قيد الحياة بشكل عام (OS) ومعدّل البقاء على قيد الحياة دون نكس (DFS) حسب المرحلة. بعد تلقي العلاج الكيميائي المساعد.

المرضى والطرق: أجرينا دراسة راجعة على 327 مريض سرطان كولون من المرحلتين الثانية والثالثة، ممن تلقوا العلاج الكيميائي المساعد بعد الجراحة في مركز الأورام ضمن مشفى تشرين الجامعي بين كانون الثاني 2012 وأيلول 2016. تراوحت أعمار المرضى بين 27 عام إلى 80 عام. تمّ تصنيفهم وفقًا لموقع الورم إلى مجموعتين: سرطان الكولون الأيمن RCC (140 مريض) وسرطان الكولون الأيسر LCC (187 مريض). وبحسب المرحلة: المرحلة الثانية (201 مريض) والمرحلة الثالثة (126 مريض). كما تمّ توثيق حدوث أي نكس للورم أو وفاة خلال مدة أقصاها خمس سنوات من تاريخ التشخيص. ثم تمّت مقارنة OS و DFS بين مرضى RCC و مرضى LCC وفقًا للمرحلة عند هؤلاء المرضى.

النتائج: لم يكن هناك فرق كبير في معدّل OS لخمس سنوات بين مرضى RCC و مرضى LCC، أما معدّل DFS لخمس سنوات فقد كان أفضل لدى مرضى RCC مقارنةً بمرضى LCC. في المرحلة الثانية: كان معدّل البقاء لمدة خمس سنوات (9%، 68) لمرضى RCC مقابل (62%) لمرضى LCC (p-value = 0.08)، بينما كان معدل DFS لخمس سنوات (2%، 66) لمرضى RCC مقابل (6%، 49) لمرضى LCC (p-value=0.0001). في المرحلة الثالثة: كان معدل OS لخمس سنوات (9%، 43) لمرضى RCC مقابل (55%) لمرضى LCC (p-value=0.04). بينما كان معدّل DFS لخمس سنوات (9%، 40) لمرضى RCC و (7%، 56) لمرضى LCC (p-value=0.001). الاستنتاجات: كان لكل من موقع الورم ومرحلته تأثير على OS و DFS لدى مرضى دراستنا، حيث ارتبط RCC مع OS و DFS أفضل من LCC لدى مرضى المرحلة الثانية، وأسوأ منه لدى مرضى المرحلة الثالثة، بعد العلاج الكيميائي المساعد.

الكلمات المفتاحية: سرطان الكولون، سرطان الكولون الأيمن، سرطان الكولون الأيسر، العلاج الكيميائي المساعد، الإنذار، النكس، معدّل البقاء على قيد الحياة العام، معدّل البقاء على قيد الحياة دون نكس.

1- المقدمة.

كان يُنظر إلى السرطان وغيره من الأمراض غير المعدية (non communicable diseases) NCDs على أنّها أمراض تصيب البلدان ذات الدخل المرتفع. لكن تُظهر الأدلة الحديثة أنّها أصبحت مشكلة صحيّة رئيسيّة في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل LMICs (low and middle income countries). حيث أشارت الدراسات إلى أنّ التغيّر في نمط الحياة، والتوسّع الحضري، والتحول الثقافي (الخمول البدني والعادات الغذائية غير الصحيّة)، وتحويل التّمط الغذائي نحو زيادة تناول الدّهون والسّكر والأغذية المعبّأة ذات المصدر الحيواني، يمكن أن تكون الأسباب المحتملة لزيادة حالات السرطان خاصّةً سرطان الكولون في هذه البلدان^(1,2,3).

يعدّ سرطان الكولون (CRC) أحد أكثر أنواع السرطان شيوعاً في جميع أنحاء العالم، فهو يحتلّ المرتبة الثالثة لدى الرّجال والثّانية لدى النّساء، من حيث الشّيع عالمياً، ويشكّل السّبب الرّابع للوفيات المرتبطة بالسرطان⁽⁴⁾. تزداد اعداد الاصابة والوفيات من CRC، حيث تشير التقديرات إلى حدوث 1.8 مليون حالة و 881000 حالة وفاة في عام 2018⁽⁵⁾، وازدادت هذه الارقام لتصل إلى حوالي 2 مليون حالة جديدة وأكثر من مليون حالة وفاة جديدة في عام 2020⁽⁶⁾.

يختلف معدّل حدوث سرطان الكولون ومعدّل البقاء بشكل ملحوظ بين المناطق الجغرافية المختلفة^(7,8). حيث يتراوح من 28 % في البلدان الأفريقيّة والآسيويّة النامية إلى 60 % في اليابان والولايات المتّحدة وسويسرا^(9,10).

عوامل الخطر للإصابة بسرطان الكولون متعددة وتتضمن: سلوكيات قابلة للتعديل مثل التدخين وتناول الكحول المزمن وعدم ممارسة الرياضة البدنية وزيادة نسبة الوزن والاستهلاك المنخفض للفواكه والخضروات والاكثار من اللحوم الحمراء^(12,11)، وسلوكيات أخرى غير قابلة للتعديل مثل الجنس والعمر والتاريخ الشخصي والعائلي لسرطان الكولون والتاريخ العائلي الإيجابي لسرطان حيث يزيد خطر الإصابة بالسرطان في الأعمار الأقل من 50 عام^(15,14,13)، والأشخاص الذين لديهم أمراض التهابات الأمعاء (مثل التهاب الكولون القرصي وداء كراون وبعض الأمراض الهضمية الوراثية، مثل: داء البوليبيات الكولوني، وسرطان الكولون الوراثي غير السلطاني و(HNPCC) ومتلازمة لينش التي ترتبط بنسبة 3% مع جميع حالات سرطان الكولون الجديدة). ومع ذلك، يمكن تعديل هذا الخطر عن طريق الفحص أو المراقبة بتنظير الكولون نظراً لعدم ظهور أعراض في بعض الحالات. لأن معظم سرطانات الكولون تنشأ من الأورام الحميدة التي يمكن استئصالها بالكامل، فمن المهم إجراء اختبارات التنظير والفحص المبكر لكل شخص فوق عمر الخمسين، أو بأعمار أصغر من ذلك في الأشخاص المعرضين للخطر. تشمل الاختبارات تنظير الكولون واختبارات الدم في البراز (Gfobt، FIT-DNA، FIT) حيث يُنصح الأشخاص الذين لديهم نتيجة إيجابية باختبارات البراز بإجراء تنظير الكولون^(17,16)، مما يؤدي إلى التشخيص المبكر لسرطان الكولون، وتحسين معدل البقاء بشكل كبير^(19,18).

لا شك أن فيروس كورونا 2019 (COVID-19) أدى إلى تأخر تشخيص سرطان الكولون، وأدى إلى تعليق فحص ومراقبة المرضى باستخدام تنظير الكولون⁽²⁰⁾، حيث أكدت دراسة بريطانية أنه من المتوقع زيادة عدد وفيات سرطان الكولون الممكن تجنبها بشكل كبير⁽²¹⁾.

1- مرحلة الورم وتأثيرها على الانذار: أهم مؤشر إنذاري لسرطان الكولون عند التشخيص هو المرحلة المرضية⁽²²⁾، يلها إصابة العقد اللمفاوية والغزو اللمفاوي الوعائي (LVI)، والغزو حول العصب (PNI)، والدرجة النسيجية، وحجم الورم والواسم الورمي CEA، وطفرة RAS/ BRAF وحالة MMR/ MSI، وهوامش الاستئصال الجراحي ووجود حالات طارئة. يتم تحديد المرحلة بحسب نظام (TNM) التابع للجنة الأميركية المشتركة لسرطان/الاتحاد الدولي لمكافحة السرطان (AJCC/ UICC)⁽²³⁾. وهو النظام المستخدم عالمياً لتقييم المرضى من أجل العلاج الكيميائي المساعد والجراحة العلاجية المحتملة وتصميم الخيارات العلاجية الأخرى⁽²⁴⁾. يوجد ارتباط قوي بين مرحلة الورم ومعدل البقاء على قيد الحياة⁽²⁵⁾، وترتبط المرحلة المتقدمة بضعف البقاء على قيد الحياة⁽²⁶⁾. في الدراسة التي أجراها Lee et al. في تايوان كان معدل البقاء على قيد الحياة لمدة خمس سنوات لمرضى سرطان الكولون 92%، 2% في المرحلة A، و82% في المرحلة B، و63%، 2% في المرحلة C، و21%، 7% في المرحلة D⁽²⁷⁾.

2- اختلاف موقع الورم وتأثيره على الانذار: توجد اختلافات جنينية وتشريحية ووراثية ومناعية بين الجانبين الأيسر والأيمن من الكولون. فأتثناء التطور الجنيني، يُشتق الكولون الأيمن (الأعور، الكولون الصاعد، والثلاثان القريبان من الكولون المستعرض) من المعي المتوسط، الذي يتلقى ترويته من الشريان المساريقي العلوي. بينما يُشتق الكولون الأيسر (الثلاث البعيد من الكولون المستعرض، الكولون النازل، والكولون السيني) من المعي الخلفي، الذي يتلقى ترويته الدموية من الشريان المساريقي السفلي^(29,28). وبالتالي فإن الفروق السلوكية الكبيرة بين أمراض الجانبين الأيمن والأيسر، ليست مفاجئة بالنظر إلى الأصل الجنيني والتشريح الوعائي المختلفين بينهما^(31,30).

الأعراض الأكثر تمييزاً لمرضى سرطان الكولون الأيمن هي فقر الدم والتعب والضعف وآلام البطن المهمة، بينما تظهر أعراض مرضى سرطان الكولون الأيسر مع تغيير في عادات الأمعاء والانسداد في حالات كثيرة. كما يميل المرضى المصابون بسرطان الكولون الأيمن إلى أن يكونوا كبار في السن ومن النساء، ويكثر لديهم النوع المخاطي مع

مراحل أكثر تقدماً من الورم وأكثر عدوانية عند التشخيص، بالإضافة إلى زيادة خطر تطوّر نقائل بعيدة خاصةً النّقايل البريتوانية بالمقارنة مع سرطان الكولون الايسر^(33,32)، خاصةً أن مرضى RCC يظهرون أعراض أقلّ وفرصة أقلّ للتشخيص المبكر باستخدام تنظير الكولون مقارنةً مع مرضى LCC، مع استثناء بعض دراسات مرض المرحلة الثانية^(35,34). كما أن الأورام تعبر في كل جزء من الكولون (RC و LC) عن جينات جزيئية مختلفة ويوجد اختلافات كبيرة في التّعبيرات الجينية بين أورام الجانب الأيمن والأيسر من الكولون⁽³⁶⁾. تتميز أورام الجانب الأيمن بطفرات RAS و KRAS و BRAF و microRNA و PIK3CA و MMR و MSI، بينما يرتبط LCC أكثر بـ CIN و p53 و APC و NRAS. هذه الاختلافات تساهم أيضاً في اختلاف الانذار والاستجابة للعلاج^(37,35).

3- العلاج المساعد: رغم أن الجراحة هي المعيار الذهبي لعلاج CRC غير النّقائلي، إلا أن حوالي نصف المرضى الذين خضعوا للجراحة بمفردها سينتكسون في النهاية⁽³⁸⁾، لذا يُشار إلى العلاج الكيميائي المساعد في المرحلتين الثانية والثالثة CC لتقليل خطر نكس المرض عن طريق النّقائل المجهرية التي لا يمكن اكتشافها وإطالة OS و DFS⁽³⁹⁾. في مؤتمر معاهد الصحة الوطنية الأميركية في عام 1990، تمّت التّوصية بالعلاج بالفلور5FU المساعد لجميع المرضى الذين يعانون من سرطان الكولون بالمرحلة الثالثة. ومع ذلك، "لم تستطع اللجنة أن توصي بأي علاج مساعد محدّد لمرضى المرحلة الثانية من سرطان الكولون خارج التجارب السريرية"⁽⁴⁰⁾. واليوم وبعد ما يقارب من 30 عامًا، ظلّ هذا البيان دون تغيير نسبياً نظراً لأنّ تقييم فوائد العلاج المساعد في المرحلة الثانية صعب. فالمرحلة الثانية من سرطان الكولون وعلى الرغم من كونها مرض محلي لكنّه يدلّ على عدم تجانس كبير، ويختلف معدّل البقيا على قيد الحياة لخمس سنوات بشكل كبير بالنسبة لمراحل المرحلة الثانية حيث يبلغ: (7%،66) للمرحلة IIA و (6%،60) للمرحلة IIB و (7%،45) للمرحلة IIC⁽⁴¹⁾.

علاج المرحلة الثانية: الاستئصال الجراحي هو خيار العلاج الشافي المفضّل للمرحلة الثانية، يليه علاج مساعد في مجموعة فرعية من المرضى ممّن يملكون خطورة عالية للنكس. قامت الجمعيات الكبرى بما في ذلك الجمعية الأميركية لعلم الأورام السريري (ASCO) والجمعية الأوروبية لعلم الأورام الطّبي (ESMO) والشبكة الوطنية الشاملة للسرطان في الولايات المتحدة (NCCN) بتحديد المرحلة الثانية عالية الخطورة وهي التي تحتوي حالة أو أكثر من هذه الخصائص:

الدّرجة الثالثة أو الرابعة، مرحلة T4 (التّوسّع إلى الأعضاء المجاورة)، الحواف غير المؤكّدة أو الإيجابية، الغزو اللّمفاوي، غزو الأوعية الدموية، الغزو العصبي، التّمايز الضّعيف، انسداد الأمعاء، انثقاب، الحاجة إلى عمليّة طارئة، ارتفاع مستوى CEA، فحص عدد غير كافي من العقد اللّمفاوية التي يجب أن تكون بحسب ESMO و NCCN أقلّ من 12 عقدة، وبحسب ASCO أقلّ من 13 عقدة^(43,42,41). ومع ذلك، فإن الالتزام بهذه التّوجيهات منخفض، والتفسيرات المحتملة لانخفاض الالتزام هي عدم الإلمام الجيّد بها، والاختلافات في آراء الخبراء، والحالة السريرية للمريض⁽⁴⁴⁾.

علاج المرحلة الثالثة: الاستئصال الجراحي العلاجي الذي يتبعه العلاج الكيميائي المساعد هما حجر الزاوية في علاج أورام المرحلة الثالثة^(46,45). أول تجربة تاريخية من Moertel et al للمرحلة الثالثة من CRC، أظهرت أن العلاج الكيميائي المساعد أدّى إلى الحد من تكرار المرض بنسبة 41% وخفض معدّل الوفيات الإجمالي بنسبة 33%⁽⁴⁷⁾. تجربة المرحلة الثالثة من MOSAIC أسّس فيها André et al تركيبة من الفلوروبريميدين وحمض الفولينيك مع أوكساليلابلاتين (FOLFOX) لمدة 6 أشهر كنظام علاج كيميائي مساعد قياسي في المرضى الذين يتمتّعون بحالة أداء جيّدة⁽⁴⁸⁾.

مدّة العلاج: يوصى عموماً بإعطاء نظام ثابت لمدة 6 أشهر من العلاج الكيميائي المساعد. ومع ذلك، لا تزال مدّة العلاج المساعد موضع نقاش. فقد أظهرت نتائج التجارب السريرية نتائج متضاربة لكل من OS و DFS في نظامي العلاج لمدة 3 أشهر و 6 أشهر. وتحدّد مدّة العلاج اعتماداً على مرحلة السرطان وحالة خطر المريض ونوع العلاج الكيميائي المستخدم وعلى تصنيف المخاطر وتفضيل المريض. كما يفشل ما يقارب من 30% من المرضى في إكمال الدّورة الكاملة المخطّط لها من العلاج الكيميائي المساعد بعد الاستئصال الجراحي بسبب السّميّة العلاجيّة، ضعف تحمّل العلاجات المكثّفة، والعبء الاقتصادي^(51.50.49).

4- مشكلة البحث:

في ضوء ما سبق من استعراض للانتشار الواسع لسرطان الكولون ووجود اختلافات متعدّدة بين الجانبين الأيمن والأيسر وبالتّالي اختلاف في الانذار بين RCC و LCC أثبتته دراسات عديدة^(54.53.52). بالإضافة إلى اختلاف انذار سرطان الكولون باختلاف العرق والمناطق الجغرافيّة^(55.24.15). أتت الحاجة إلى إجراء هذه الدّراسة، على اعتبار أنّها الدّراسة الأولى في هذا المجال ضمن مركز المعالجة الكيماويّة للأورام لدينا، ويهدف تسليط الضّوء على الدّور الهام المتوقّع لموقع الورم البدئي على الانذار واختلافه بحسب المرحلة لدى مرضانا.

5- أهميّة البحث:

إذا أخذنا بعين الاعتبار دور موقع الورم في الانذار واختلاف هذا الانذار بحسب المرحلة، فمن المهمّ تحديد هذا الدّور لدى المرضى في مركزنا للمساعدة في توقّع الانذار والمساعدة في تصميم العلاج على أساس اختلاف الموقع وعلى أساس مرحلته.

6- المواد وطرق البحث:

بين كانون الأوّل 2012 و أيلول 2017، تم تحديد مرضى سرطان الكولون المراجعين والمسجّلين في مركز المعالجة الكيماويّة والشّعاعيّة للأورام - مشفى تشرين الجامعي - سوريا، حيث تم أخذ المعلومات بعد الحصول على الموافقة المستنيرة من قبل جميع المرضى المشاركين بالبحث (النموذج المعتمد في كلية الطب البشري بجامعة تشرين) كما تمّت الموافقة على إجراء البحث من قبل لجنة أخلاقيات البحث العلمي في كليّة الطّب البشري بجامعة تشرين ومن قبل مجلس جامعة تشرين. كان تحديد المرضى وفقاً للمعايير التّالية:

معايير الاشتمال: مرضى ورم الكولون من الدرجة الثانية والثالثة الذين خضعوا للاستئصال الجراحي وتلقّوا بعدها العلاج الكيميائي المساعد.

معايير الاستبعاد: مرضى المرحلة الأولى والرابعة، بالإضافة إلى مرضى المرحلة الثانية مع خطورة منخفضة، مرضى سرطان الكولون الناكس، المرضى الذين خضعوا للعلاج الكيميائي قبل الجراحة، مرضى أورام الخلايا الحرشفية وأورام الغدد الصم العصبية وأورام الزائدة الدوديّة، مرضى سرطان المستقيم، مرضى الاستئصال بالمنظار، المرضى الذين لا يمكن ارجاع الأصل لديهم إلى أي من الجانبين، والذين ليس لديهم بيانات غير كافية أو الذين هاجروا واطلقوا أضيابهم في هذه الدّراسة، وأخيراً المرضى الذين لم يتلقّوا الكيميائي المساعد حيث شملت أسباب عدم إجراء العلاج الكيميائي المساعد بعد الجراحة (تقدم العمر، ورفض المريض، والآثار الجانبية للعلاج الكيميائي المساعد)

بلغ عدد المرضى المشمولين 327 مريض تراوحت أعمارهم بين 27 عام إلى 80 عام.

في البداية، تمّ تقسيم المرضى إلى مجموعتين: RCC، LCC، حيث تمّ اعتبار RCC كموقع الورم الذي يضمّ الكولون الصّاعد والثلاثين القريبين للكولون المستعرض، وتمّ تحديد LCC بالسرطان الذي ينشأ على حساب الثلث البعيد من الكولون المستعرض والكولون النازل والكولون السيني، ثمّ تمّ تقسيم المرضى إلى مجموعتين فرعيتين لكل جانب من جانبي الكولون وذلك بحسب المرحلة:

المرحلة الثانية: 74 مريض RCC، 127 مريض LCC. المرحلة الثالثة: 66 مريض RCC، 60 مريض LCC. تمّ استخراج بيانات المرضى من قاعدة بيانات وهي أرشيف مركز المعالجة الكيماوية للأورام، تضمّنت هذه البيانات تاريخ التشخيص لكل مريض مسجّل، العمر عند التشخيص والجنس والتاريخ الطّبي والنّوع النّسجي وموقع الورم ومرحلة الورم (بحسب تصنيف اللجنة الاميركية المشتركة للسرطان TNM في نسخته السابعة). تمّ تضمين مرحلة الورم كمتغيّر منفصل ومتابعة المرضى لخمس سنوات من تاريخ التشخيص إلى آخر تاريخ للمراقبة بعد خمس سنوات مع توثيق حدوث أي نكس أو وفاة لدى كل مريض.

تمّت متابعة المرضى في كل ثلاثة اشهر لمدة سنتين، وكل ستّة اشهر بعد ذلك، حيث تضمّن بروتوكول المتابعة الفحص البدني، وتحليل الواسمات الورمية، والتّصوير الشعاعي للصدر، والتّصوير الطّبي للبطن. وعند الحاجة تمّ اجراء التّصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني أو التّصوير بالرنين المغناطيسي للمرضى الذين يعانون من مستويات مرتفعة من المستضد السرطاني غير المضغي ولكن مع موقع غير مؤكّد لنكس الورم. كانت أقصى متابعة بتاريخ أيلول 2021 أو حتّى تاريخ الوفاة إذا توفي المريض خلال فترة المراقبة مع استثناء الوفيات القليلة غير المرتبطة بالسرطان.

تمّ تعريف OS على أنّه الوقت من التشخيص إلى الوفاة، وتمّ تعريف DFS على أنّه الوقت من التشخيص إلى أوّل نكس محليّ أو بعيد. ثمّ تحديد تأثير موقع الورم على ال OS و DFS ومقارنة تأثير موقع الورم على كل من OS و DFS بحسب مرحلة الورم بعد تلقّي العلاج الكيماوي المساعد.

7- الدّراسة الإحصائية:

تصميم الدراسة: (Retrospective) Observational cohort study

وتضمّنت الدّراسة الإحصائية في دراستنا ما يلي:

1. إحصاء وصفي: Description Statistical:

تمّ التعبير عن المتغيرات الكمية quantitative بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت والمتغيرات النوعية qualitative بالتكرارات والنّسب المئوية.

2. إحصاء استدلال Inferential Statistical بالاعتماد على قوانين الإحصاء:

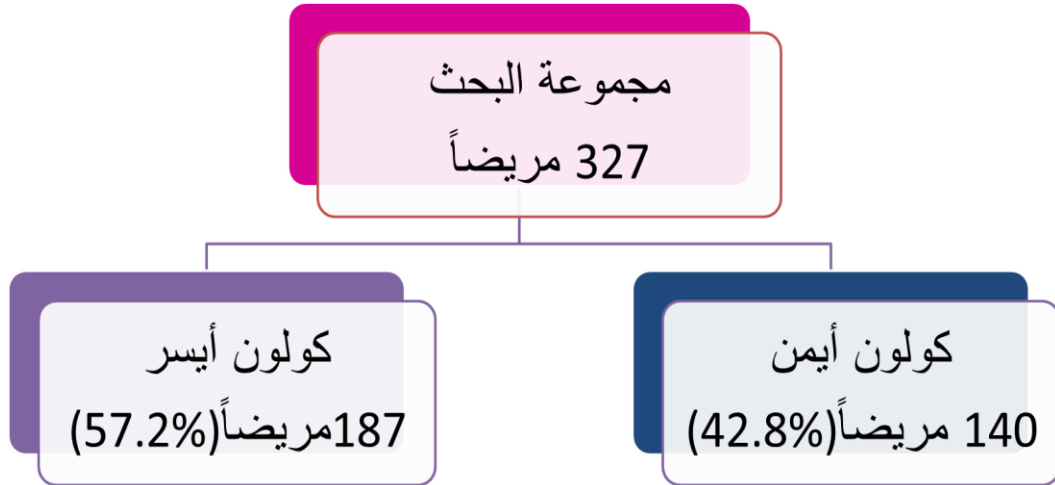
اختبار Chi-Square or Fisher exact لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكيفية.

تحليل البقيا (OS, PFS) تمّ إنجازه باستخدام منحنيات Kaplan Meir curves.

hazard Ratio تم تقديرها باستخدام التحليل الأحادي cox-regression وتمت المقارنة بين المجموعات واختبار المتغيرات البدنية باستخدام log rank. بعد ذلك تم ادخال المتغيرات ذات القيمة الاحصائية إلى معادلة Multivariate Cox Hazard analysis للتعرف على المشعرات المستقلة للإنذار السيئ، تعتبر النتائج هامة احصائياً مع $p\text{-value} < 5\%$.

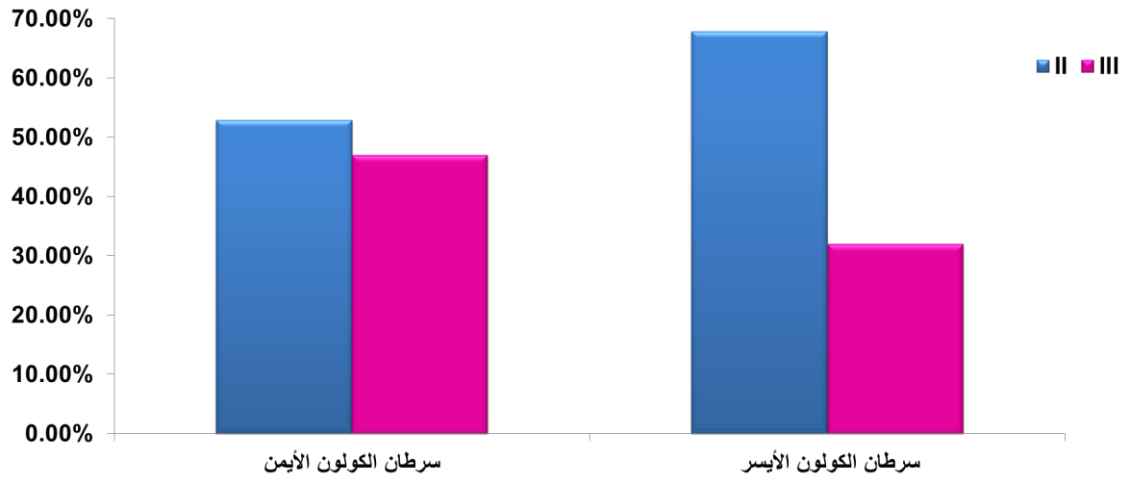
تمّ اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics (version 20) لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج.

8- النتائج:



(الشكل 1) يظهر توزع مرضى عينة الدراسة بحسب موقع الورم البدئي

توزع عينة 327 مريض المشخصين بسرطان الكولون غير التَّقائلي بحسب الموقع: مرضى سرطان الكولون الأيمن 140 مريضاً (42.8%). مرضى سرطان الكولون الأيسر 187 مريض (57.2%)



(الشكل 2) توزع عينة الدراسة بحسب المرحلة

مرحلة الورم	سرطان كولون أيمن	سرطان كولون أيسر	p-value
II	74(52.9%)	127(67.9%)	0.006
III	66(47.1%)	60(32.1%)	

جدول (1) فروقات التوزيع تبعاً لمرحلة الورم بين مجموعتي الدراسة المعالَجين في مركز المعالجة الكيماوية

للأورام في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة بين 2012 و2016.

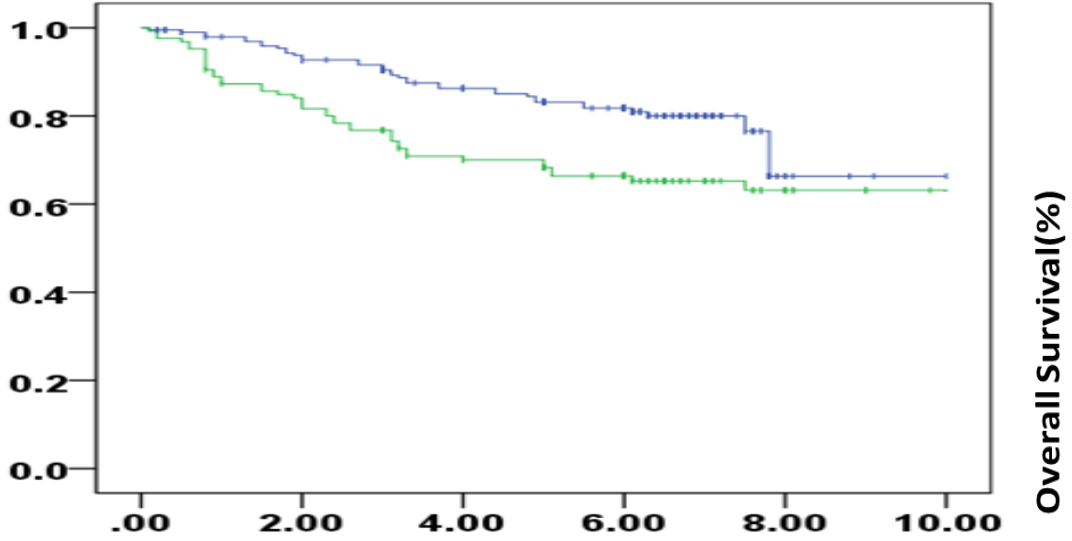
نلاحظ من الجدول السابق وجود فروق ذات دلالة إحصائية فيما يتعلّق بمرحلة الورم بين مجموعتي

مرضى سرطان الكولون حيث نجد أن 67.9% من مرضى سرطان الكولون الأيسر كانوا بالمرحلة الثانية للورم.

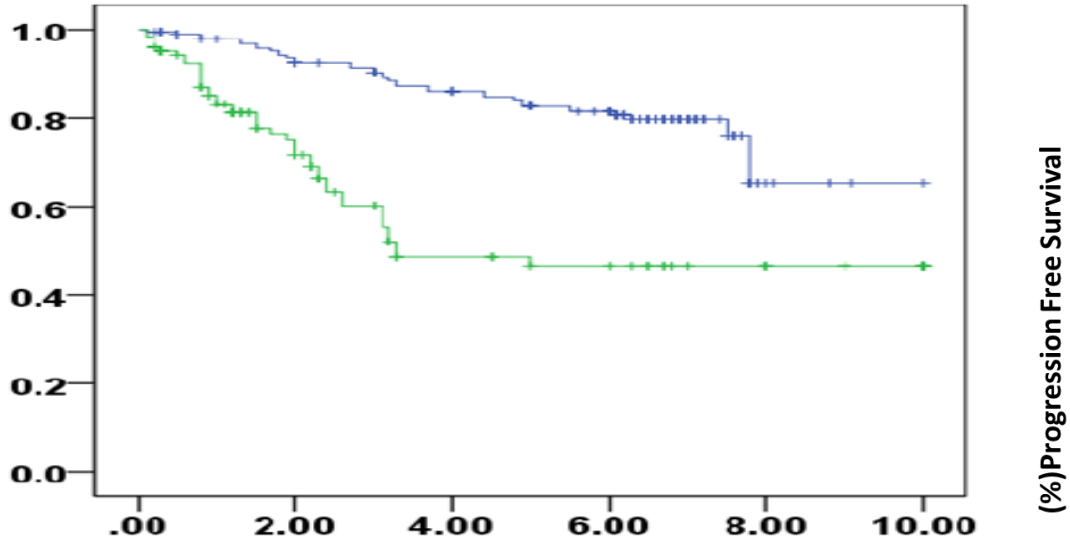
مقارنة معدّل البقيا OS ومعدّل البقيا دون نكس DFS لخمس سنوات في دراستنا:

RCC:

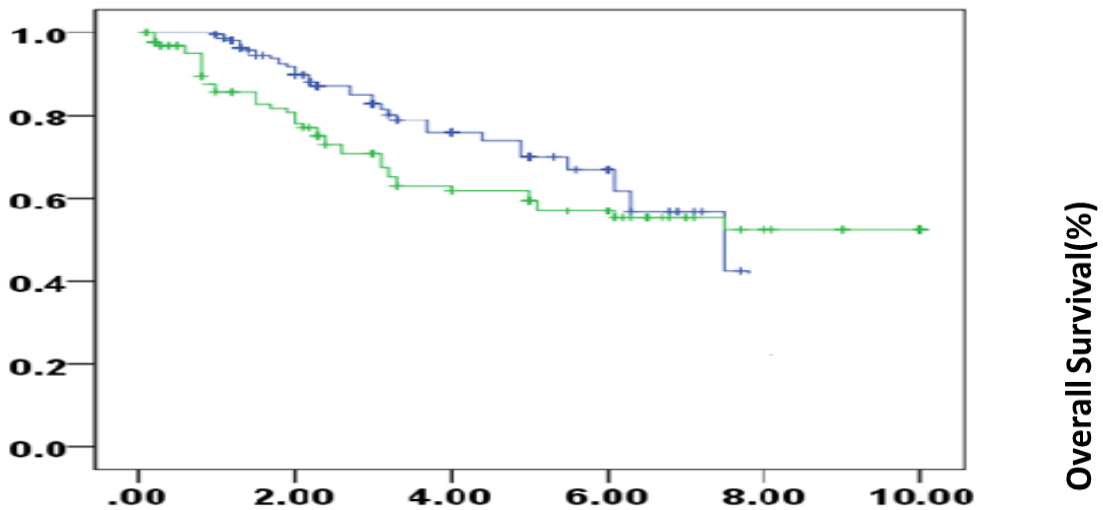
LCC:



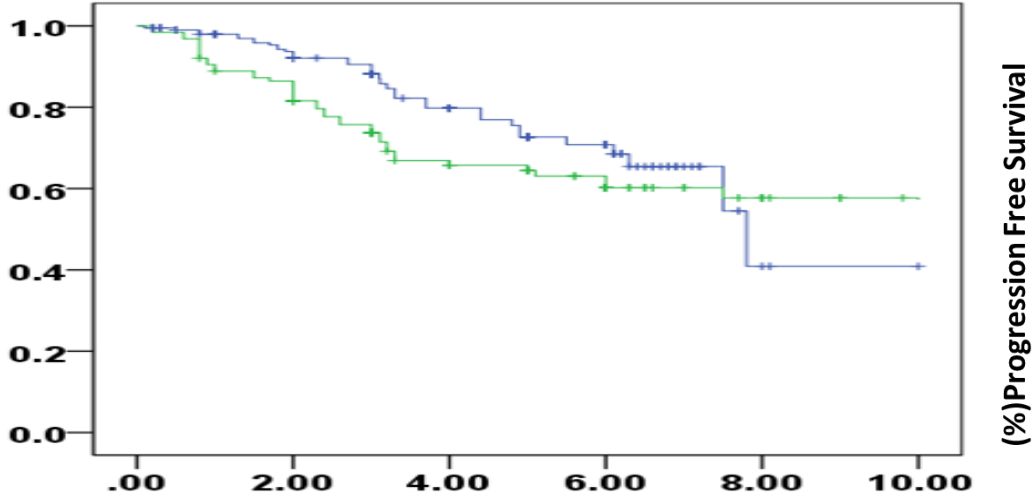
الشكل(3): مخطط يظهر معدّل البقيا الكلي OS لخمس سنوات بين المرضى تبعاً لموقع الورم في الدرّجة الثانية



الشكل (4): مخطط يظهر معدّل DFS لخمس سنوات بين المرضى تبعاً لموقع الورم في الدرّجة الثانية.



الشكل(5): مخطط يظهر معدّل البقيا الكلي OS لخمس سنوات بين المرضى تبعاً لموقع الورم في الدرّجة الثالثة.



الشكل (6): مخطّط يظهر معدّل DFS لخمس سنوات بين المرضى تبعاً لموقع الورم في الدّرجة الثالثة.

بلغ معدّل OS لخمس سنوات 56.9% ومعدّل DFS لخمس سنوات: 52.3%.

أولاً: نتائج معدّل OS ومعدّل DFS لخمس سنوات بحسب موقع الورم دون تحديد المرحلة:

معدّل OS لخمس سنوات أفضل في الكولون الأيسر:

(54.3%) لدى مرضى RCC مقابل (57.2%) لدى مرضى LCC

معدّل DFS لخمس سنوات أفضل في الكولون الأيمن:

(53.1%) لدى مرضى RCC مقابل (47.3%) لدى مرضى LCC

ثانياً: نتائج معدّل OS ومعدّل DFS لخمس سنوات بحسب المرحلة:

المرحلة II: معدّل OS لخمس سنوات أفضل في سرطان الكولون الأيمن:

(68.9%) لدى مرضى RCC مقابل (62%) لدى مرضى LCC (P-value=0.08)

معدّل DFS لخمس سنوات أفضل في سرطان الكولون الأيمن بشكل ملحوظ:

(62.2%) لدى مرضى RCC مقابل (49.6%) لدى مرضى LCC (P-value=0.0001)

المرحلة III: معدّل OS لخمس سنوات أفضل في سرطان الكولون الأيسر بشكل ملحوظ:

(43.9%) لدى مرضى RCC مقابل (55%) لدى مرضى LCC (P-value=0.04)

معدّل DFS لخمس سنوات أفضل في سرطان الكولون الأيسر بشكل ملحوظ:

(40.9%) لدى مرضى RCC مقابل (56.7%) لدى مرضى LCC (P-value=0.001)

9- المناقشة:

بلغ معدّل OS ومعدّل DFS لخمس سنوات لمرضى CRC في دراستنا: (56, 9%) و(52, 3%) على التّوالي. هذا

المعدّل أعلى من المعدّلات المبلغ عنها في العديد من البلدان في الشّرق الأوسط^(56, 53, 57). حيث تراوح معدّل البقيا

لخمس سنوات في الدّراسات الإيرانية بين 48% وحتّى 75, 2%^(58, 59). وبلغ 6%, 44% في السعودية⁽⁵⁷⁾ و 44% في ماليزيا

⁽⁶⁰⁾. هذا المعدّل الجيّد قد يعود إلى عدم ادراج مرضى المرحلة الرابعة في دراستنا بالإضافة إلى العديد من العوامل

السّريرية مثل التّشخيص المبكّر وغير السّريرية مثل مستوى وعي المرضى بشأن مخاطر سرطان لكولون. بالإضافة إلى

التقدّم في علاج CRC من خلال التداخلات الجراحية الصّحيحة والعلاج النّظامي. على الرّغم من ذلك تبقى نتائجنا

أقل من نتائج العالم المتقدّم. حيث يتجاوز معدّل البقيا لخمس سنوات 60%⁽⁶¹⁾، ربّما بسبب التّقدّم في مجال

الطفرات الجينية وفي طرق العلاجات المناعية والمستهدفة الجديدة. كما أن دراستنا تضمنت مرضى المرحلة الثانية الذين تلقوا العلاج المساعد فقط، أي مرضى المرحلة الثانية عالي الخطورة غالباً، مما ساهم في تقليل معدلاتنا مقارنة مع كثير من دراسات العالم المتقدم التي لم تحدّد مجموعة المرضى مع العلاج الكيميائي المساعد. رغم أن موقع الورم ومرحلته تمّ اثباتهما كعالمي تنبؤ في سرطان الكولون⁽⁶²⁾، إلا أن البيانات المتعلقة بفعالية العلاج المساعد اعتماداً على موقع الورم والمرحلة متناقضة. فبينما أثبت بعضها عدم وجود اختلاف في معدّل البقيا بين RCC و LCC، فقد أثبت بعضها الآخر وجود هذا الاختلاف، إلا أن معظمها أثبت تشخيص أسوأ لسرطان الكولون الأيمن وخاصّة المرحلة الثالثة منه. بالمقابل، أفادت الدّراسات الحديثة أن تشخيص سرطان الأيمن الموضعي أفضل من تشخيص سرطان الكولون الأيسر الموضعي. وجد الباحث (لي وزملاؤه) اختلافاً فقط في المرحلتين الثانية والثالثة⁽⁶³⁾، أمّا الباحث (ليم وزملاؤه) وجدوا هذا الاختلاف في المرحلة الثالثة فقط⁽⁶⁴⁾. وأكّد الباحث (وايس وزملاؤه) أن المآل السيئة في الكولون الأيمن فقط للمرحلة الثالثة⁽⁶⁵⁾، أمّا الباحث (لوباكيس وزملاؤه) فقد وجدوا هذا الاختلاف فقط في السرطانات المنتشرة⁽⁶⁶⁾.

في دراستنا، كان معدّل ال OS لخمس سنوات لدى مرضى RCC و LCC متقارب فقد بلغ (3%, 54) و (57, 2%) على التوالي. أمّا معدّل ال DFS لخمس سنوات لدى مرضى RCC و LCC فقد كان أفضل لدى مرضى RCC حيث بلغ (1%, 53) و (3%, 47) على التوالي. وهذا يشابه نتائج دراسة يابانية تمّ اجراؤها عام 2019 تضمنت 899 مريض من المرحلتين الثانية والثالثة، فلم يكن هناك فرق في معدّل OS لخمس سنوات بين مرضى RCC و LCC، بينما تفوّق معدّل DFS لخمس سنوات لدى مرضى RCC مقارنة بمرضى LCC (3%, 75 مقابل 9%, 69)⁽⁶⁷⁾. ويخالف دراسة إيطالية تمّ اجراؤها عام 2021، تضمنت 29,358 مريض وشملت جميع المراحل، كان معدّل البقيا لدى مرضى RCC أسوأ من مرضى LCC (2%, 55 مقابل 59%)⁽⁶⁸⁾.

كما حلّلت دراستنا الفرق بين RCC و LCC لدى مرضى المرحلتين الثانية والثالثة من حيث OS و DFS بشكل منفصل، فكان معدّل OS و DFS لدى مرضى RCC أفضل في المرحلة الثانية، وأسوأ بشكل ملحوظ في المرحلة الثالثة. بالمقارنة مع الدّراسات العالمية، نجد أن نتائجنا تشابه نتائج دراسة صينية تمّ اجراؤها عام 2021 وتضمنت 250,70 مريض، كان لمرضى RCC معدّل بقيا أفضل في المرحلة الثانية، وأسوأ في المرحلة الثالثة⁽⁶⁹⁾. كما تشابه نتائج دراسة أميركية تمّ اجراؤها عام 2021، وتضمنت 65,940 مريض بأعمار مبكرة من جميع المراحل، حيث كان معدّل OS لخمس سنوات أفضل لدى مرضى RCC في المرحلة الثانية وأسوأ في المرحلة الثالثة⁽⁷⁰⁾. وتخالف نتائج دراسة إيطالية عام 2019 شملت 5239 مريض من المرحلتين الثانية والثالثة والذين تلقوا العلاج المساعد، لم يكن هناك اختلاف في معدّل OS و DFS لخمس سنوات بين RCC و LCC بعد التقسيم المرحلي⁽⁷¹⁾. وكذلك تخالف نتائج دراسة تونسية عام 2018 تضمنت 203 مريض من المرحلتين الثانية والثالثة، حيث لم يكن هناك تأثير لموقع الورم على معدّل البقيا في المرحلة الثانية، بينما كان معدّل OS لدى مرضى RCC أسوأ في المرحلة الثالثة بشكل كبير⁽⁷²⁾.

ارتباط RCC بالعديد من العوامل التنبؤية السيئة التي سبق ذكرها، قد يفسّر الانذار الأسوأ عموماً له. إلا أن دراستنا ومعها دراسات عديدة أثبتت عدم صحة هذا الانذار السيء لدى RCC في المرحلة الثانية. السبب الأساسي لهذا الاختلاف يعود إلى الاختلاف الجيني، ففي كثير من الأحيان يكون لدى مرضى RCC طفرات في RAS و BRAF و MSI-high^(73,35)، في حين أن LCC لديها في أكثر الأحيان طفرات في p53 و APC⁽⁷⁴⁾.

تعتبر MSI-high عاملاً تنبؤياً إيجابياً مستقلاً في سرطان الكولون القابل للاستئصال^(76,75)، وتتمتع أورام MSI-high بتوقعات عامة أفضل وانخفاض خطر إصابة العقد اللمفاوية والنقائل البعيدة⁽⁷⁵⁾. تم العثور على ارتفاع MSI-high في المرحلة الثانية من RCC مقارنةً بالمرحلة الثالثة من RCC⁽⁷⁷⁾، حتى انه يتم حجب التأثير الانذاري السيء

لطفرات BRAF وRAS في المرحلة الثانية من RCC بسبب تأثير MSI-high. أما في الكولون الأيسر فأَنَّ أورام MSI-H أقل شيوعاً في جميع المراحل^(76, 78, 79). يعدّ عدم استقرار الكروموسومات وطفرة p53 من العوامل المسؤولة عن ضعف البقاء لدى مرضى سرطان الكولون، وتعتبر الطفرة p53 أكثر شيوعاً في المرحلة الثانية من LCC منه في RCC⁽⁸⁰⁾. قد تكون كل هذه العوامل مسؤولة عن البقاء الأفضل للمرضى الذين يعانون من المرحلة الثانية من RCC مقارنةً بـ LCC.

نلاحظ أن نتائج الدراسات كانت متناقضة تماماً من حيث النتائج، وكان أحد القيود الرئيسية هو عدم قدرتها على التحكم في استخدام العلاج المساعد. قد تقدّم بياناتنا مساهمة في توضيح هذه النتائج المتناقضة. فقد خضع جميع مرضى دراستنا إلى توحيد استراتيجيات العلاج والإدارة المحيطة بالجراحة، لا يرتبط موقع الورم بشكل كبير مع OS عندما نعتبر المرحلتين الثانية والثالثة معاً. من المحتمل أن يكون هذا نتيجة التأثير الانذاري المعاكس لموقع الورم الأساسي في المرحلة الثانية (OS أفضل في أورام الجانب الأيمن) وفي المرحلة الثالثة (OS أفضل في أورام الجانب الأيسر). على العكس من ذلك، فإن موقع الجانب الأيمن للورم الأولي يرتبط بشكل سلب مع DFS، من المحتمل أن يكون هذا نتيجة للتأثير الانذاري لموقع الورم في المرحلة الثالثة (DFS أفضل في أورام الجانب الأيسر). الاستنتاج: نجحت دراستنا في إثبات الدور المتوقع لكل من موقع الورم ومرحلته على كل من معديّ OS وDFS، فكان كل من OS وDFS أفضل لدى مرضى RCC مقارنة مع مرضى LCC في المرحلة الثانية. بينما انعكست هذه النتيجة لصالح مرضى LCC في المرحلة الثالثة، وهذا يعني إجراء المزيد من المناقشات المفتوحة التي تأخذ موقع الورم بعين الاعتبار قبل وضع الخطط العلاجية.

التوصيات والمقترحات.

- 1- زيادة المعرفة بالأعراض الأولية لمرض CRC، وضرورة التوعية إلى ضرورة إجراء استقصاءات الكشف المبكر نظراً لتأثير المرحلة على الإنذار.
- 2- لم يتم ادخال جميع المؤشرات الأخرى المحتملة للتنبؤ بالوفيات بسبب عدم توفرها أو وجودها بشكل كامل في بياناتنا، مثل: مستوى MSI والأمراض المصاحبة والتاريخ العائلي للأورام الخبيثة ونمط الحياة الاجتماعي للمريض وتاريخ النظام الغذائي. لذلك قد تكون تقديراتنا لنسبة المخاطر متحيّزة بسبب عدم تعديل تأثير المتغيرات غير المقاسة، ويجب التّركيز وإجراء دراسات أشمل وأكثر على عوامل الإنذار في المجموعات الفرعية من أجل تحديد أفضل تدريب تشخيصي وأفضل بروتوكول علاجي.
- 3- على الرّغم من حدوث تقدّم كبير في استراتيجيات العلاج لمرض CRC، إلا أن الوضع مختلف بشكل عام في البلدان النامية. يعود ذلك بشكل أساسي إلى عدم توقّر استخدام اختبارات الطّفرات الجينية في كثير من الحالات، بالإضافة إلى عدم توقّر وتطبيق نظم العلاج الحديثة والمتنوعة بشكل كامل.

قائمة المراجع.

- 1- V.A. McCormack, P. Boffetta, Today's lifestyles, tomorrow's cancers: trends in lifestyle risk factors for cancer in low- and middle-income countries, Ann. Oncol. 22 (11) (2011) 2349–2357.
- 2- S. Freddie Bray Isabelle, The changing global burden of cancer: transitions in human development and implications for cancer prevention and control, in: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3): Cancer. Disease Control Priorities, The World Bank, 2015, pp. 23–44.

- 3- M.K. Mallath, D.G. Taylor, R.A. Badwe, G.K. Rath, V. Shanta, C.S. Pramesh, et al.,
The growing burden of cancer in India: epidemiology and social context, *Lancet Oncol.* 15 (6) (2014) e205–e212.
- 4- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010; 127: 2893– 917.
- 5- Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 68: 7-30, 2018.
- 6- International Agency for Research on Cancer, Organization WH, Globocan. Cancer Fact Sheets, Global, 2020, p. 2020.
- 7- Z. Karimi, A. Saadat, H. Jalalian, and M. Esmaeili, "Epidemiology and survival analysis of colorectal cancer, and its related factors," *Kowsar Medical Journal*, vol. 15, no. 4, pp. 239–243, 2011.
- 8- K. Lang, J. R. Korn, D. W. Lee, L. M. Lines, C. C. Earle, and J. Menzin, "Factors associated with improved survival among older colorectal cancer patients in the US: a population-based analysis," *BMC Cancer*, vol. 9, article 227, 2009.
- 9- Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Jayant K, Brenner H. An overview of cancer survival in Africa, Asia, the Caribbean and Central America: the case for investment in cancer health services. *IARC Sci Publ.* 2011; 162: 257–291.
- 10- Vargas AJ, Thompson PA. Diet and nutrient factors in colorectal cancer risk. *Nutr Clin Pract.* 2012; 27: 613–623. doi: 10.1177/0884533612454885.
- 11- Gay LJ, Mitrou PN, Keen J, Bowman R, Naguib A, Cooke J, et al. Dietary, lifestyle and clinicopathological factors associated with APC mutations and promoter methylation in colorectal cancers from the EPIC - Norfolk study. *J Pathol.* 2012; 228(3): 405–15.
- 12- Goncalves MD, Lu C, Tutnauer J, Hartman TE, Hwang SK, Murphy CJ, Pauli C, Morris R, Taylor S, Bosch K, Yang S. High-fructose corn syrup enhances intestinal tumor growth in mice. *Science.* 2019; 363(6433): 1345–9.
- 13- Fakheri H, Janbabai G, Bari Z, Eshqi F. The epidemiologic and clinical-pathologic characteristics of colorectal cancers from 1999 to 2007 in Sari, Iran. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2008; 18: 58-66.
- 14- Mirzaeipour A, Salehifar E, Janbabai G, Kouchaki B, Borhani S, Rashidi M. Demographic and clinical characteristics of patients with colorectal cancer. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2015; 24: 66-73.
- 15- Karimi ZA, Saadat A, Jalalian HR, Esmaeili M. Epidemiology and survival analysis of colorectal cancer and its related factors. *Kowsar Med J* 2011; 15: 239-43.
- 16- Carroll MR, Seaman HE, Halloran SP. Tests and investigations for colorectal cancer screening. *Clin Biochem.* 2014; 47: 921–939. [PubMed] [Google Scholar].
- 17- Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 22–30. [PubMed] [Google Scholar].

- 18- van der Stok EP, Spaander MCW, Grunhagen DJ, Verhoef C, Kuipers EJ. Surveillance after curative treatment for colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(5): 297–315.
- 19- Brouwer NPM, Bos A, Lemmens V, Tanis PJ, Hugen N, Nagtegaal ID, et al. An overview of 25 years of incidence, treatment and outcome of colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2018; 10: 2758–66.
- 20- Del Vecchio Blanco G, Calabrese E, Biancone L, et al. The impact of COVID-19 pandemic in the colorectal cancer prevention. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35: 1951-4.
- 21- Maringe C, Spicer J, Morris M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1023-34.
- 22- T. B. Halvorsen and E. Seim, "Tumour site: A prognostic factor in colorectal cancer?: A multivariate analysis," *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 22, no. 1, pp. 124–128, 1987.
- 23- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th ed. Wiley Blackwell; 2016.
- 24- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed France: Springer; 2010.
- 25- Ulanja MB, Rishi M, Beutler BD, Sharma M, Patterson DR, Gullapalli N, et al. Colon Cancer Sidedness, Presentation, and Survival at Different Stages. *J Oncol* 2019; 4315032.
- 26- C.H. Lee, S.C. Cheng, H.Y. Tung, S.C. Chang, C.Y. Ching, S.F. Wu, The risk factors affecting survival in colorectal cancer in taiwan, Iran. *J. Public Health* 47 (4) (2018) 519–530. Epub 2018/06/15. PubMed PMID: 29900136; PubMed Central PMCID: PMC5996318.
- 27- Chao-Hsien L, Cheng SC, Hong-Yi T, Chang SC, Ching CY, Shu-Fen W. The Risk Factors Affecting Survival in Colorectal Cancer in Taiwan. *Iranian J Public Health* 2018; 47: 519-30.
- 28- Mik M, Berut M, Dziki L, et al. Right- and left-sided colon cancer: clinical and pathological differences of the disease entity in one organ. *Arch Med Sci* 2017; 13: 157e162.
- 29- Benedix F, Schmidt U, Mroczkowski P, et al. Colon carcinoma: Classification into Right and Left-sided Cancer or According to Colonic Subsite? Analysis of 29, 568 patients. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 134e139.
- 30- Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided ColonCancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* (2017) 3(2): 211–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.4227.
- 31- Kim K, Kim YW, Shim H, Kim BR, Kwon HY. Differences in clinical features and oncologic outcomes between metastatic right and left colon cancer. *J BUON* (2018) 23: 11–8.
- 32- Lee GH, Malietzis G, Askari A, et al. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? – a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41 (3): 300–308.

- 33- Wang CB, Shahjehan F, Merchea A, Li Z, Bekaii-Saab TS, Grothey A, et al. Impact of tumor location and variables associated with overall survival in patients with colorectal Cancer: a Mayo Clinic Colon and Rectal Cancer registry study. *Front Oncol.* 2019; 9: 76. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00076>.
- 34- Kishiki T, Kuchta K, Matsuoka H, Kojima K, Asou N, Beniya A, et al. The impact of tumor location on the biological and oncological differences of colon cancer: Multi-institutional propensity score-matched study. *Am J Surg.* 2019; 217: 46–52.
- 35- Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H. Comparison of 17, 641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum.* 2010; 53: 57–64.
- 36- Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med.* 1990; 113(10): 779-788. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-10-779>.
- 37- Shen H, Yang J, Huang Q, Jiang MJ, Tan YN, Fu JF, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol* (2015) 21(21): 6470–8. doi: 10.3748/wjg.v21.i21.6470.
- 38- Obrand DI, Gordon PH. Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 1997 Jan; 40(1): 15–24.
- 39- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med.* 1990 Feb; 322(6): 352–8.
- 40- NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444–50.
- 41- Costas-Chavarri A, Nandakumar G, Temin S, et al. Treatment of patients with early-stage colorectal cancer: aScO resource-stratified guideline. *J Glob Oncol* 2019; 5: 1–19.
- 42- Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. on behalf of the eSMO Guidelines Working Group. Early colon cancer: eSMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(suppl 6): vi64–72.
- 43- Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, et al. NCCN guidelines insights: colorectal cancer screening, version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16: 939–49.
- 44- Keikes, L., van Oijen, M.G.H., Lemmens, V., Koopman, M., Punt, C.J.A.: Evaluation of guideline adherence in colorectal cancer treatment in The Netherlands: a survey among Medical Oncologists by the Dutch Colorectal Cancer Group. *Clin. Colorectal Cancer* 17(1), 58–64 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.10.007>.
- 45- Benson AB 3rd, Venook AP, Bekaii-Saab T, et al; National Comprehensive Cancer Network. Colon cancer, version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014; 12(7): 1028–1059.

- 46- Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al; ESMO Guidelines Working Group. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6: vi64–vi72.
- 47- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med.* 1990 Feb; 322(6): 352–8.
- 48- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al.; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun; 350(23): 2343–51.
- 49- Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(11): 1465–1471.
- 50- André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27(19): 3109–3116.
- 51- Murphy CC, Harlan LC, Warren JL, Geiger AM. Race and insurance differences in the receipt of adjuvant chemotherapy among patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(23): 2530–2536.
- 52- B. Moghimi-Dehkordi, A. Safaee, and M. R. Zali, "Prognostic factors in 1, 138 Iranian colorectal cancer patients," *International Journal of Colorectal Disease*, vol. 23, no. 7, pp. 683–688, 2008.
- 53- F. Mehrkhani, S. Nasiri, K. Donboli, A. Meysamie, and A. Hedayat, "Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery," *Colorectal Disease*, vol. 11, no. 2, pp. 157–161, 2009.
- 54- Z. Wang, Z. X. Zhou, J. W. Liang, X. F. Bai, and J. J. Bi, "Prognostic factors of colorectal cancer patients with synchronous liver metastasis treated with simultaneous liver and colorectal resection," *Zhonghua Zhongliu Zazhi*, vol. 30, pp. 372–375, 2008.
- 55- Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 33-41. [Crossref].
- 56- A. Moradi, M. Khayamzadeh, M. M. Guya et al., "Survival of colorectal cancer in Iran," *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, vol. 10, no. 4, pp. 583–586, 2009.
- 57- M. S. Al-Ahwal, Y. H. Shafik, and H. M. Al-Ahwal, "First national survival data for colorectal cancer among Saudis between 1994 and 2004: what's next?" *BMC Public Health*, vol. 13, article 73, 2013.
- 58- Fatemi SR, Pourhoseingholi MA, Asadi F, Vahedi M, Pasha S, Alizadeh L, et al. Recurrence and five-year survival in colorectal cancer patients after surgery. *Iranian J Cancer Prev* 2015; 8: 13-8.

- 59- Gohari MR, Biglarian A, Bakhshi E, Pourhoseingholi MA. Use of an artificial neural network to determine prognostic factors in colorectal cancer patients. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2011; 12: 1469-72.
- 60- Ghazali AK, Musa KI, Naing NN, Mahmood Z. Prognostic factors in patients with colorectal cancer at Hospital Universiti Sains Malaysia. *Asian J Surg* 2010; 33: 127-33.
- 61- Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Jayant K, Brenner H. An overview of cancer survival in Africa, Asia, the Caribbean and Central America: the case for investment in cancer health services. *IARC Sci Publ.* 2011; 162: 257–291.
- 62- M. Al Nsour, D. W. Brown, M. Tarawneh, R. Haddadin, and H. Walk, "Breast and cervical cancer screening among women in Jordan: findings from the behavioural risk factor surveillance system - 2007," *Open Breast Cancer Journal*, vol. 4, pp. 1–7, 2012.
- 63- Lee L, Erkan A, Alhassan N, Kelly JJ, Nassif GJ, Albert MR, et al. Lower survival after right-sided versus left-sided colon cancers: is an extended lymphadenectomy the answer? *Surg Oncol.* 2018; 27(3): 449–55. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.05.031>.
- 64- Lim DR, Kuk JK, Kim T, Shin EJ. Comparison of oncological outcomes of right-sided colon cancer versus left-sided colon cancer after curative resection: which side is better outcome? *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(42): e8241. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008241>.
- 65- Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, 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): 4401– 9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4414> Epub 2011 Oct 3.
- 66- Loupakis F, Yang D, Yau L, Feng S, Cremolini C, Zhang W, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(3): dju427.
- 67- Koji Fukata, Norihiro Yuasa, Eiji Takeuchi, Hideo Miyake, et al. Clinical and prognostic differences between surgically resected right - sided and left - sided colorectal cancer –Surgery today. 2019, <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01889-4>.
- 68- Lucia Mangone, Carmine Pinto, Pamela Mancuso, et al. Colon cancer survival differs from right side to left side and lymph node harvest number matter- Via Amendola 2, 42122 Reggio Emilia, MD, Italy 2021-BMC Puplic health - <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10746-4>.
- 69- Zhuang-Sheng Huang, Jun-Wei Wu1, Ying Li, Yu-Hai Lin and Xu-Yuan Li. Effect of sidedness on survival among patients with early-stage colon cancer: a SEER-based propensity score matching analysis. Guangdong, China –World Journal of Surgical Oncology 2021.h <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02240-3>.
- 70- Ibrahim Azar, Nada Al Masalmeh, Saghi Esfandiarifard, et al. The impact of primary tumor sidedness on survival in early- onset colorectal cancer by stage: A National Veterans Affairs retrospective analysis. *Cancer Medicine.* 2021; 10: 2987–2995- DOI: 10.1002/cam4.3757.

- 71- S. Cascinu a, D. Poli b, A. Zaniboni c, S. Lonardi d, R. Labianca. The prognostic impact of primary tumour location in patients with stage II and stage III colon cancer receiving adjuvant therapy. A GISCAD analysis from three large randomised trials- European Journal of Cancer 111 (2019) 1e7.
- 72- Nesrine Mejri, Manel Dridi, Houda El Benna, Soumaya Labidi, et al. Tumor location impact in stage II and III colon cancer: epidemiological and outcome evaluation. Medical Oncology Department, Abderrahmen Mami Hospital, Tunisia. *Gastrointest Onco*/2018, 9(2); 263-268.
- 73- Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2011; 117: 4623–32.
- 74- Breivik J, Lothe RA, Meling GI, Rognum TO, Borresen-Dale AL, Gaudernack G. Different genetic pathways to proximal and distal colorectal cancer influenced by sex-related factors. *Int J Cancer*. 1997; 74: 664–9.
- 75- Malesci A, Laghi L, Bianchi P, Delconte G, Randolph A, Torri V, et al. Reduced likelihood of metastases in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2007; 13: 3831–9.
- 76- Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 609–18.
- 77- Jernvall P, Makinen MJ, Karttunen TJ, Makela J, Vihko P. Microsatellite instability: impact on cancer progression in proximal and distal colorectal cancers. *Eur J Cancer*. 1999; 35: 197–201.
- 78- Gervaz P, Bucher P, Morel P. Two colons-two cancers: paradigm shift and clinical implications. *J Surg Oncol* (2004) 88: 261–6. doi: 10.1002/jso.20156.
- 79- Poynter JN, Siegmund KD, Weisenberger DJ, Long TI, Thibodeau SN, Lindor N, et al. Molecular characterization of MSI-H colorectal cancer by MLH1 promoter methylation, immunohistochemistry, and mismatch repair germline mutations screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2008) 17 (11): 3208–15. doi: 10.1158/1055-9965.Epi-08-0512.
- 80- Gervaz P, Cerottini JP, Bouzourene H, et al. Comparison of micro- satellite instability and chromosomal instability in predicting survival of patients with T3N0 colorectal cancer. *Surgery* 2002; 131: 190-7.