الجمهوريّة العربيّة السوريّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
الجامعة السوريّة الخاصة
كلية الطب البشري
قسم الباطنة

أنماط نكس سرطان عنق الرحم والعوامل المستقلة المتنبئة به

Recurrence pattern and independent predictors of cervical cancer

بحث أعد لنيل إجازة دكتور في الطب البشري

إعداد:

همسة أسامة ساحلية **و** **يارا فضل الله حميدة**

إشراف

أ. د سهام سليمان

رئيس القسم

أ. د زينب العرفي

العام الدراسي 2025 – 2026

شكر وتقدير

شكر لأسرة الجامعة السورية الخاصة وعمادة كلية الطب البشري على إتاحة الفرصة لمناقشة مشاريع التخرج وكلنا فخر بأنها السباقة في كل ما هو منمي ومحفز لبناء شخصية طبيب المستقبل

اتوجه بالشكر الخاص إلى الأستاذة الدكتورة المشرفة سهام سليمان على كل ما قدم لي من توجيهات ومعلومات قيمة ساهمت في إثراء موضوع دراستي في جوانبها المختلفة فله مني كل الشكر والاحترام ...

واتوجه بالشكر إلى اللجنة الكريمة على ملاحظاتها القيمة التي تفضلوا بها على هذا المشروع حتى ظهر في أبهى حلّة

إليكم جميعاً اهدي مشروع تخرجي والذي اتمنى أن يكون قد وفقني فيه بفضل الله ثم فضلكم جميعاً...

فهرس المحتويات

1 .....

القسم النظري: 5

1)السرطانات النسائية : 5

2) وبائيات سرطان عنق الرحم عالمياً ومحلياً: 6

3) سرطان عنق الرحم في الدول النامية : 6

4) التوزع العمري للمرض : 7

5) سرطان عنق الرحم في سوريا : 7

6) الواقع الوقائي وبرامج المسح المبكر في سوريا : 8

7) عوامل الخطورة لتطور سرطان عنق الرحم في سوريا : 8

8) الافات السابقة للتسرطن في عنق الرحم : 10

9) التصنيف النسيجي والباثولوجي لسرطان عنق الرحم: 11

10) التصنيف المرحلي والتقييم السريري (FIGO Staging): 12

11) التظاهرات السريرية والأدوات التشخيصية: 12

12) الطرق العلاجية لسرطان عنق الرحم: 14

13)الإنذار والبقيا وأنماط النكس : 15

القسم العملي : 17

1) أهمية الدراسة : 17

2) الطرائق : 17

3) التحليل الإحصائي: 18

4) النتائج : 19

5) المناقشة والمقارنة مع الدراسات الأخرى : 21

6) الخاتمة : 24

7)التوصيات : 25

Theoretical part 27

1)Gynecological Cancers: 27

Uterine Cancer: 27

Ovarian Cancer: 27

Cervical Cancer: 28

2) Global and Local Epidemiology of Cervical Cancer: 28

.....28
3) Cervical Cancer in Developing Countries:.....29
4) Age Distribution of Cervical Cancer: 29
5) Cervical Cancer in Syria 30
6) Preventive Strategies and Early Screening Programs in Syria: 30
7) Risk Factors for the Development of Cervical Cancer in Syria: 31
8)Precancerous Lesions of the Cervix: 33
9)Histological and Pathological Classification of Cervical Cancer: 34
10)Clinical Staging and Evaluation (FIGO Staging): 35
11) Clinical Manifestations and Diagnostic Tools: Clinical Manifestations: 36
12) Therapeutic Modalities for Cervical Cancer: 38
13) Prognosis, Survival, and Recurrence Patterns:.....39
Practical part 41
1)Significance of the Study: 41
2)Methods: 42
3)Statistical Analysis: 43
4)Results: 43
5)Discussion:.....56
6)Conclusion:.....60
7)Recommendations: 60
References.....63

القسم النظري:

1)السرطانات النسائية :

تُعرف السرطانات النسائية بأنها مجموعة من الأورام الخبيثة التي تنشأ وتتطور في أعضاء الجهاز التناسلي الأنثوي، وتشمل تشريحياً وسريرياً: سرطان عنق الرحم، وسرطان بطانة الرحم، وسرطان المبيض، وسرطان قناتي فالوب، وسرطان الفرج والمهبل، بالإضافة إلى أورام الأرومة الغاذية الحملية. تمثل هذه الأورام تحدياً صحياً وعلاجياً معقداً على مستوى العالم، وتتأثر معدلات حدوثها وتوزعها الجغرافي بالعديد من المتغيرات الديموغرافية والاجتماعية والاقتصادية، ومدى كفاءة برامج المسح والكشف المبكر، والقدرة على الوصول إلى مراكز الرعاية الطبية المتخصصة بالأورام النسائية [1].

سرطان الرحم (Uterine Cancer):

يُصنف سرطان الرحم عالمياً كسادس أكثر السرطانات شيوعاً لدى الإناث؛ إذ يُمثل أكثر من 4.3% من إجمالي حالات السرطان المشخصة بين النساء، ويحتل المرتبة الثالثة عشرة بين الأسباب المؤدية للوفاة الناجمة عن السرطان بنسبة تقارب 2.2% من وفيات سرطانات الإناث . ينشأ هذا الورم في جسم الرحم، وترتبط معدلات حدوثه بشكل وثيق بالتقدم في السن والعديد من العوامل الهرمونية والسلوكية ونمط الحياة، وتشير التقديرات الوبائية المستقبلية إلى استمرار تصاعد العبء العالمي للإصابة به خلال العقود القادمة نتيجة لشيخوخة المجتمعات والنمو السكاني .

سرطان المبيض (Ovarian Cancer):

يُعد سرطان المبيض سابع السرطانات تشخيصاً بين الإناث بنسبة تبلغ 3.4% من سرطانات النساء، وسادس الأسباب المؤدية للوفاة الناجمة عن السرطان بنسبة تبلغ 4.8% من إجمالي وفيات السرطان لدى الإناث عالمياً. يتميز هذا الورم بكونه الأكثر فتكاً والأقل إنذاراً بين الأورام النسائية؛ حيث يبلغ معدل البقاء النسبي لخمس سنوات لجميع المراحل مجتمعة حوالي 50% فقط، وذلك بسبب غياب برامج المسح السكانية الفعالة وصعوبة تشخيص المرض في مراحله المبكرة، مما يؤدي إلى اكتشافه غالباً في مراحل متأخرة وغازية بعد انتشار الخلايا الورمية خارج المبيض، مع توقع زيادة عالمية حادة في أعداد الحالات والوفيات بحلول عام 2050 [2,3].

سرطان عنق الرحم (Cervical Cancerr):

يُصنف سرطان عنق الرحم كأحد أكثر السرطانات النسائية شيوعاً وخطورة بين النساء عالمياً. ينشأ هذا الورم الخبيث من الخلايا المبطنة لعنق الرحم، ويرتبط ارتباطاً وثيقاً بالعدوى الفيروسية المستمرة بالأنماط عالية الخطورة من فيروس الورم الحليمي البشري (HPV)، وبخاصة النمطين 16 و 18. ويتميز هذا النوع من الأورام بوجود فترة طويلة نسبياً تسبق التسرطن الفعلي (Precancerous phase)، تتطور خلالها خلايا عنق الرحم ببطء عبر درجات مختلفة من التنسج أو عسر التصنع (Dysplasia)، مما يمنح الكوادر الطبية نافذة زمنية ذهبية للوقاية الثانوية والكشف المبكر من خلال لطاخات عنق الرحم الدورية واختبارات الكشف الجزيئي للفيروس [4].

2) وبائيات سرطان عنق الرحم عالمياً ومحلياً:

بناءً على أحدث الإحصائيات الوبائية الصادرة عن منظمة الصحة العالمية والوكالة الدولية لأبحاث السرطان (IARC) لعام 2022، يُعد سرطان عنق الرحم رابع أكثر السرطانات شيوعاً ورابع سبب رئيسي للوفاة الناجمة عن السرطان بين النساء حول العالم؛ حيث سُجّلت ما يقارب 661,021 حالة جديدة وتسبّب المرض بوفاة حوالي 348,189 سيدة في ذات العام [3]. وتشير التقديرات الوبائية المستقبلية لمرصد الأورام العالمي (GLOBOCAN) إلى احتمالية ارتفاع العبء العالمي الإجمالي للسرطان (بمختلف أورامه) ليصل إلى 35 مليون حالة جديدة بحلول عام 2050، وذلك نتيجة للنمو السكاني وتقدم العمر المتوقع للمجتمعات [5].

3) سرطان عنق الرحم في الدول النامية :

يكشف التوزع الوبائي لسرطان عنق الرحم عن تباين صارخ وغير متكافئ في العبء المرضي بين الدول المتقدمة والدول النامية؛ حيث تتحمل الدول منخفضة ومتوسطة الدخل (LMICs) العبء الأكبر بنسبة تتجاوز 85% من إجمالي الإصابات وحوالي 90% من الوفيات المسجلة عالمياً [6]. ويعود هذا الارتفاع الحاد في معدل الوفيات إلى ضعف برامج التحري والمسح المنظم، وغياب برامج التلقيح الوطني ضد فيروس الورم الحليمي البشري (HPV)، وتأخر التشخيص السريري؛ حيث تقدم معظم المريضات في مراحل سريرية متأخرة عند نشوء الأعراض، مما يرفع من معدل الوفيات إلى الإصابة (Mortality-to-Incidence Ratio) بشكل مأساوي مقارنة بالدول المرتفعة الدخل التي نجحت في خفض معدلات الحدوث والوفيات بأكثر من النصف بفضل برامج المسح المنظم والتلقيح الواسع [7].

4) التوزع العمري للمرض :

يرتبط سرطان عنق الرحم بشكل مباشر ودقيق بالعمر؛ إذ يندر تشخيص المرض لدى النساء دون سن العشرين عاماً، وتبدأ معدلات الإصابة بالصعود تدريجياً بعد سن الثلاثين [8]. وتشير المعطيات الوبائية العالمية إلى أن ذروة تشخيص المرض (Peak incidence) تتركز بيولوجياً بين عمر 35 و 55 عاماً (تحديداً في العقدين الرابع والخامس من العمر) [8,9]. يعكس هذا التوزع العمري المتأخر الطبيعة البطيئة لآلية التسرطن الفيروسي؛ حيث تتطلب البقايا الفيروسية المستمرة فترة زمنية تتراوح بين 10 إلى 20 عاماً لتحويل الآفات ما قبل السرطانية إلى سرطان غازٍ واختراق الغشاء القاعدي للظهارة [9].

5) سرطان عنق الرحم في سوريا :

تُعد المعطيات الوبائية الخاصة بسوريا دقيقة وهامة، ويقدم تقرير مركز معلومات فيروس الورم الحليمي البشري والسرطان المشترك بين المعهد الكتالوني للأورام والوكالة الدولية لبحوث السرطان (ICO/IARC) الصادر في مارس 2023 خطاً مرجعياً وطنياً هاماً لتقدير العبء المرضي في البلاد؛ حيث يوضح التقرير ما يلي:

• يبلغ عدد النساء في سوريا بعمر 15 سنة فما فوق والمعرضات لخطر الإصابة بسرطان عنق الرحم حوالي 7.37 مليون امرأة.

• يُقدر عدد الحالات الجديدة المشخصة سنوياً بـ 215 حالة، ويتسبب المرض بـ 137 وفاة سنوياً.

• يبلغ معدل الحدوث الخام 2.46 لكل 100,000 امرأة، بينما يبلغ معدل الحدوث المعياري بحسب العمر (ASR) 2.84 لكل 100,000 امرأة.

• يبلغ معدل الوفيات الخام 1.57 لكل 100,000 امرأة، بينما يبلغ معدل الوفيات المعياري بحسب العمر (ASR) 1.87 لكل 100,000 امرأة.

• يحتل سرطان عنق الرحم المرتبة الحادية عشرة بين أكثر السرطانات شيوعاً لدى النساء عموماً في سوريا، والمرتبة العاشرة لدى النساء في الفئة العمرية الشابة بين 15 و 44 سنة [10].

6) الواقع الوقائي وبرامج المسح المبكر في سوريا :

السياسات الوقائية وبرامج التحري عن سرطان عنق الرحم في سوريا

يُعد سرطان عنق الرحم من السرطانات القابلة للوقاية إلى حد كبير من خلال التلقيح ضد فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) وبرامج التحري المنظمة. إلا أن تطبيق هذه الاستراتيجيات الوقائية ما يزال محدوداً في سوريا. فبحسب تقارير المرصد العالمي لسرطان عنق الرحم (ICO/IARC)، لا يُدرج لقاح فيروس الورم الحليمي البشري ضمن البرنامج الوطني للتلقيح حتى الآن، كما لا توجد برامج وطنية منظمة وشاملة للتحري السكاني عن سرطان عنق الرحم. وعلى الرغم من وجود توصيات وطنية لإجراء لطاخة عنق الرحم (Pap smear) للنساء ضمن الفئات العمرية المعرضة للخطر، فإن تغطية خدمات التحري ما تزال منخفضة مقارنة بالمستويات الموصى بها عالمياً، ويعتمد الكشف المبكر في معظم الحالات على الممارسة الانتهازية (Opportunistic Screening) أكثر من اعتماده على برامج استدعاء منظمة للسكان المستهدفين [10,7].

وتدعم هذه المعطيات نتائج دراسة سورية حديثة أجراها Ataya وزملاؤه، والتي أظهرت انخفاض معدلات التحري عن سرطان عنق الرحم بين النساء السوريات، حيث أفادت غالبية المشاركات بعدم خضوعهن سابقاً لطاخة عنق الرحم. كما كشفت الدراسة عن وجود عدة عوائق تحد من الإقبال على التحري، من أبرزها نقص المعرفة بالمرض ووسائل الوقاية منه، والخوف من الفحص، والخجل الاجتماعي، إضافة إلى بعض الصعوبات الاقتصادية واللوجستية [11].

وتشير هذه النتائج مجتمعةً إلى وجود فجوة واضحة بين التوصيات الوقائية والتطبيق العملي، الأمر الذي قد يسهم في تأخر تشخيص المرض وارتفاع نسبة الحالات المكتشفة في المراحل المتقدمة، مما ينعكس سلباً على نتائج العلاج ومعدلات النكس.

7) عوامل الخطورة لتطور سرطان عنق الرحم في سوريا :

ينشأ سرطان عنق الرحم نتيجة تفاعل ديناميكي معقد بين المسبب الفيروسي الرئيسي والعديد من العوامل المساعدة (Co-factors) المرتبطة بنمط الحياة والتاريخ الإنجابي للمضيف، والتي تساهم في تسهيل انتقال الفيروس وزيادة احتمالية استمراره في الخلايا العنقية وإضعاف الاستجابة المناعية الموضعية [9].

وتتلخص أبرز هذه العوامل فيما يلي:

- العدوى بفيروس الورم الحليمي البشري (HPV):

تمثل العامل المسبب الضروري واللازم تقريباً لنشوء المرض؛ حيث ترتبط ما يقارب 99.7% من حالات سرطان عنق الرحم بعدوى مستمرة بالأنماط الفيروسية عالية الخطورة (hr-HPV)، وبخاصة النمطين 16 و18 [12].

• التدخين (Smoking):

يعمل كعامل مساعد قوي؛ إذ تُفرز نواتج التبغ المسرطنة (مثل الكوتينين) في مخاط عنق الرحم، مسببةً تلفاً مباشراً للحمض النووي (DNA) وإضعافاً للاستجابة المناعية الموضعية، مما يعوق قدرة الجسم على التخلص من الفيروس ويضاعف خطر الإصابة بالسرطانة الحرشفية [13].

• السلوك الجنسي والتعرض المبكر (Sexual Behavior & Early Debut):

يرتبط تعدد الشركاء الجنسيين والبدء المبكر للنشاط الجنسي (دون سن 20 عاماً) بزيادة احتمالية التعرض الفيروسي. وتكون خلايا "منطقة التحول" (Transformation Zone) في عنق الرحم أثناء المراهقة في قمة نشاطها الفسيولوجي، مما يجعلها أكثر حساسية للتغيرات الجينية تحت تأثير الفيروس [9].

• نقص المناعة (Immunosuppression):

يمثل عائقاً حاسماً أمام التخلص الفيروسي؛ حيث ترتفع نسب الإصابة بالآفات السابقة للتسرطن (CIN) وتتضاعف مخاطر النكس لدى السيدات المصابات بفيروس العوز المناعي البشري (HIV) أو اللواتي يتلقين أدوية مثبطة للمناعة [14].

• تعدد الولادات (High Parity):

يرتبط الحمل المتكرر (أكثر من 7 ولادات) بزيادة خطر التسرطن نتيجة التغيرات الهرمونية والرضوض المتكررة التي تصيب منطقة التحول أثناء الولادة، مما يسهل دمج جينوم الفيروس بالخلايا المضيفة [15].

• استخدام موانع الحمل الفموية (Oral Contraceptives):

يزيد استخدام الموانع المركبة لأكثر من 5 سنوات من خطر سرطان عنق الرحم؛ إذ يحتوي جينوم الفيروس على مستقبلات حساسة للهرمونات الجنسية التي تحفز التعبير الجيني للبروتينات الفيروسية المسرطنة، ويتراجع هذا الخطر تدريجياً بعد إيقاف الاستخدام [16].

8) الافات السابقة للتسرطن في عنق الرحم :

لا يتطور سرطان عنق الرحم بصورة مفاجئة، وإنما يمر عبر سلسلة متدرجة من التغيرات النسيجية السابقة للتسرطن التي تصيب الظهارة الحرشفية لعنق الرحم دون اختراق الغشاء القاعدي (Basement Membrane). وتُعرف هذه التبدلات باسم الأورام داخل الظهارة العنقية (Cervical Intraepithelial Neoplasia; CIN)، وتُعد المراحل السابقة المباشرة لتطور سرطان عنق الرحم الغازي .

وتُصنف الآفات داخل الظهارة العنقية نسيجياً إلى ثلاث درجات تبعاً لمدى امتداد الخلايا غير الطبيعية ضمن سماكة الظهارة:

CIN1 (خلل التنسج الخفيف – Mild Dysplasia):

تقتصر التبدلات الخلوية على الثلث السفلي من الظهارة الحرشفية، وترتبط غالباً بعدوى عابرة بفيروس الورم الحليمي البشري (HPV). وتتميز هذه الآفات بمعدل مرتفع من التراجع التلقائي، لذلك يقتصر التدبير في معظم الحالات على المتابعة الدورية.

CIN 2 (خلل التنسج المتوسط – Moderate Dysplasia):

تمتد التغيرات الخلوية غير الطبيعية إلى الثلثين السفليين من الظهارة، وتُعد آفة ذات خطورة أعلى للتطور مقارنةً بـ CIN 1، مما يستدعي تقييماً سريرياً دقيقاً وخطة علاجية أو مراقبة مناسبة تبعاً لعمر المريضة وخصائص الآفة.

CIN 3 (خلل التنسج الشديد أو السرطان الموضعي – Severe Dysplasia / Carcinoma in Situ):

تشمل التبدلات الخلوية أكثر من ثلثي سماكة الظهارة وقد تمتد لتشمل كامل الظهارة دون اختراق الغشاء القاعدي. وتمثل هذه المرحلة أعلى درجات الآفات السابقة للتسرطن، وترتبط بخطر مرتفع للتحول إلى سرطان غازٍ في حال عدم معالجتها بالشكل المناسب [2].

أما من الناحية الخلوية، فيُستخدم نظام بيثيسدا (Bethesda System) لتصنيف نتائج لطاخة عنق الرحم (Pap Smear)، ويقسم الآفات الحرشفية داخل الظهارة إلى فئتين رئيسيتين:

الآفات الحرشفية منخفضة الدرجة (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion; LSIL):

وتشمل التغيرات الخلوية المرتبطة بعدوى فيروس الورم الحليمي البشري والآفات المناظرة نسيجياً لـ CIN1 ، وتتميز بانخفاض احتمال تطورها إلى سرطان غازٍ.

الآفات الحرشفية مرتفعة الدرجة (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion; HSIL):

- وتشمل الآفات المناظرة نسيجياً لـ CIN2 وCIN3، وتُعد آفات عالية الخطورة تستوجب تقييماً إضافياً بواسطة التنظير المهبلي (Colposcopy) وأخذ خزعات موجهة عند اللزوم بهدف الكشف المبكر ومنع تطور السرطان الغازي [17].

9) التصنيف النسيجي والباثولوجي لسرطان عنق الرحم:

يُصنف سرطان عنق الرحم وفقاً لمنشئه الخلوي ومعايير منظمة الصحة العالمية الباثولوجية إلى نمطين نسيجيين رئيسيين بالإضافة إلى أنماط نادرة أخرى [2]:

- سرطانة الخلايا الحرشفية (Squamous Cell Carcinoma - SCC):

تُعد سرطانة الخلايا الحرشفية النمط النسيجي الأكثر انتشاراً بأغلبية ساحقة، حيث تمثل ما بين 70% إلى 80% من إجمالي الحالات المشخصة عالمياً . ينشأ هذا الورم من الخلايا الظهارية المتقشرة للجزء الخارجي من عنق الرحم (Ectocervix) ويرتبط بقوة بالعدوى المستمرة بنمط 16-HPV.

- السرطانة الغدية (Adenocarcinoma - ADC):

تُمثل السرطانة الغدية النمط النسيجي الثاني من حيث الانتشار بنسبة تتراوح بين 10% إلى 15% من الحالات المسجلة عالمياً.

تنشأ السرطانة الغدية من الخلايا الغدية المفرزة للمخاط المبطنة لقناة عنق الرحم (Endocervix) ويرتبط بقوة بنمط HPV-18 بالإضافة لنمط HPV-16 .

الأنماط النسيجية النادرة:

- تشمل السرطانة الغدية الحرشفية المختلطة (Adenosquamous carcinoma)، والأورام العصبية الصماوية ذات الخلايا الصغيرة والكبيرة شديدة العدوانية (Neuroendocrine Carcinomas)، والسرطان غير المتمايز (Undifferentiated Carcinoma).

10) التصنيف المرحلي والتقييم السريري (FIGO Staging):

يُعدّ تحديد مرحلة سرطان عنق الرحم ركيزةً حاسمة لوضع الخطة العلاجية وتقدير مآل البقاء. وتعتمد الممارسة السريرية الحديثة على تصنيف الاتحاد الدولي لطب النساء والتوليد (FIGO 2018 Staging)، والذي أحدث تحولاً منهجياً هاماً بإدراج حالة العقد اللمفاوية ضمن التقييم المرحلي:

- المرحلة الأولى (Stage I): يكون الورم محصوراً ومحدوداً تشريحياً ضمن عنق الرحم فقط.
- المرحلة الثانية (Stage II): يمتد الورم خارج عنق الرحم إلى النسج المحيطة بالعنق (Parametrium) أو الثلثين العلويين من المهبل، دون أن يصل إلى جدار الحوض الجانبي أو الثلث السفلي للمهبل.
- المرحلة الثالثة (Stage III): يمتد الورم ليشمل الثلث السفلي للمهبل، أو جدار الحوض الجانبي، أو يتسبب بانسداد الحالب واستسقاء الكلية (Hydronephrosis)، أو يمتد ليشمل العقد اللمفاوية الإقليمية الحوضية أو حول الأبهر (Stage IIIC)، والتي تُصنف فرعياً إلى:

1. Stage III: انتشار الخلايا السرطانية إلى العقد اللمفاوية الحوضية الموضعية فقط.
2. Stage IIIC: انتشار الخلايا السرطانية إلى العقد اللمفاوية حول الأبهر (Para-aortic lymph nodes).
3. Stage IV: تمثل المرض المتقدم والمنتشر عياناً؛ حيث يغزو الورم مخاطية المثانة أو المستقيم (Stage IVA) ، أو ينتشر ليعطي نقائل بعيدة خارج حدود الحوض كالأعضاء البعيدة مثل الرئتين، الكبد، أو العظام (Stage IVB). [18,19]

11) التظاهرات السريرية والأدوات التشخيصية:

التظاهرات السريرية:

المرحلة المبكرة الصامتة:

يظل سرطان عنق الرحم صامتاً تماماً وخالياً من أي أعراض سريرية في مراحله المبكرة.

غالباً ما يتم كشفه مصادفةً عبر برامج التحري الدورية مثل لطاخة عنق الرحم (Pap smear).

- النزف المهبلي غير الطبيعي:

العرض السريري الأكثر شيوعاً والأبكر الذي يدفع المريضات لطلب الاستشارة الطبية.

يظهر على شكل نزف تالي للجماع (نزف بعد الجماع)، أو نزف بين الفترات الطمثية، أو نزف طمثي غزير متواصل، أو نزف بعد سن اليأس.

ينجم هذا النزف عن الهشاشة الشديدة للأوعية الدموية الحديثة المغذية لكتلة الورم النامية.

- الإفرازات المهبلية غير الطبيعية:

تعاني المريضات من إفرازات مهبلية مائية، أو مخاطية، أو مدممة مستمرة.

في الحالات المتقدمة تكتسب هذه الإفرازات رائحة كريهة جداً نتيجة للنخر النسيجي والإنتانات البكتيرية الثانوية داخل الورم.

- الألم الحوضي وألم أسفل الظهر:

يمثلان تظاهرات كلاسيكية للمراحل المتقدمة موضعياً أو الحالات الناكسة.

ينشأ الألم عن الغزو السرطاني المباشر للأعضاء الحوضية المجاورة، أو جدار الحوض، أو الضفائر العصبية.

قد ينجم أيضاً عن انضغاط الحالب بالورم مسبباً انسداداً بولياً واستسقاء الكلية (Hydronephrosis).

الأدوات والوسائل التشخيصية:

• الخزعة النسيجية والتقييم الباثولوجي:

يظل الفحص النسيجي للخزعة هو المعيار الذهبي القاطع والوحيد لتأكيد التشخيص الخبيث، وتحديد النمط النسيجي بدقة، ودرجة التمايز الخلوي.

يتم الحصول عليها عبر الخزعة الموجهة بالمنظار المهبلي، أو كحت تجويف وقناة عنق الرحم (ECC)، أو الاستئصال المخروطي (Conization).

• التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI):

هو الأداة المفضلة والأدق لتقييم الحجم الحقيقي والقطر الأقصى للورم الموضعي.

يتميز بقدرته على تحديد عمق الغزو السدوي بدقة، والتحقق من سلامة أو إصابة النسج حول عنق الرحم (Parametrial invasion).

• التصوير المقطعي المحوسب (CT):

يُستخدم بشكل أساسي لتقييم مدى انتشار المرض عقدياً في الحوض وحول الأبهر، وكشف النقائل الورمية البعيدة في أعضاء البطن والصدر.

• التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET-CT):

يمثل خياراً تشخيصياً واستقلابياً هجيناً بالغ الدقة لتقييم النشاط الميتابلازي للخلايا السرطانية بدقة عن طريق كشف استهلاك الغلوكوز.

يتميز بحساسية ونوعية فائقتين لكشف النقائل العقدية العميقة والبعيدة، بالإضافة إلى كشف ومتابعة حالات النكس الموضعي والمنهجي بدقة متناهية [4].

12) الطرق العلاجية لسرطان عنق الرحم:

• التدخل الجراحي للمراحل المبكرة (Early-Stage Surgery):

يُمثّل الاستئصال الجراحي حجر الأساس والمعيار القياسي لتدبير سرطان عنق الرحم في مراحله المبكرة (2FIGO IA–IB). تقليدياً، يعتمد هذا الإجراء على استئصال الرحم الجذري مع جرف العقد اللمفاوية الحوضية الثنائي. ومع ذلك، أظهرت نتائج دراسة سريرية عشوائية حديثة من المرحلة الثالثة تحولاً علاجياً هاماً نحو تقليص الراديكالية الجراحية؛ حيث ثبت أن إجراء استئصال رحم بسيط (Simple Hysterectomy) مع تجريف العقد اللمفاوية الحوضية يُعدّ خياراً آمناً علاجياً وغير معيب سريرياً مقارنة بالاستئصال الجذري لدى المريضات ذوات الخطورة المنخفضة، مع الحد بشكل كبير من الاختلاطات البولية وجفاف وقصر المهبل وتحسين جودة الحياة العامة والجنسية للمريضات [8].

• العلاج الكيميائي والإشعاعي المساعد (Postoperative Adjuvant Therapy):

بعد الجراحة الجذريّة، يتم تحديد مسار العلاج المتمم بناءً على تقييم عوامل الخطورة الباثولوجية في العينة المستأصلة؛ حيث يُنصح بتطبيق العلاج الكيميائي الإشعاعي المتزامن (CCRT) للمريضات المصابات بعوامل خطورة عالية (مثل حواف جراحية إيجابية، غزو المعاميد، أو انتشار الورم للعقد اللمفاوية الحوضية) للحد من النكس الموضعي والجهازي. وتشير الدراسات الرصدية الراجعة إلى أن تطبيق العلاج الكيميائي الإشعاعي المتزامن (CCRT) يُحقق معدلات بقاء خالي من تقدم المرض (PFS) أفضل بكثير مقارنة بالبروتوكولات المتعاقبة (SCRT)، على الرغم من ترافق الأول ببعض السميات الدموية (كنقص الكريات البيض) والهضمية المؤقتة [20].

- تدبير المراحل المتقدمة والناكسة (Advanced and Recurrent Setting):

أما في حالات المرض المتقدم موضعياً (FIGO Stage IIB–IVA)، فيبقى العلاج الكيميائي الإشعاعي المتزامن (CCRT) المعتمد على السيسبلاتين أسبوعياً كعامل محسن إشعاعي هو المعيار الذهبي والعلاج الأساسي للسيطرة الموضعية [21].

وبالنسبة للمريضات اللواتي يعانين من مرض مستمر، نقيلي، أو ناكس خارج الحوض، يُعد العلاج الكيميائي الجهازي ثنائي البلاتين—وبخاصة بروتوكول الباكليتاكسيل مع الكاربوبلاتين (Paclitaxel + Carboplatin) هو العمود الفقري جهازيّاً [22].

وقد أظهرت تجربة سريرية عشوائية من المرحلة الثالثة ثورة علاجية حقيقية بإثباتها أن إضافة عقار بيفاسيزوماب (Bevacizumab) الموجه والمضاد لعامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) إلى العلاج الكيميائي القياسي يُحسن بشكل معنوي البقاء الإجمالي للمريضات ويخفض معدل الوفيات [23].

وتدعم هذه الفائدة السريرية دراسة وبائية واقعية منشورة في سوريا بمستشفى البيروني الجامعي بدمشق (المركز الوطني المرجعي للأورام في سوريا) [24,25]؛ حيث أظهرت أن دمج بيفاسيزوماب مع الباكليتاكسيل والبلاتين كخط علاجي أول في بيئة طبية سورية محدودة الموارد يحقق استجابة ممتازة ووسيط بقاء خالي من تقدم المرض (PFS) مميزاً يبلغ 10.1 أشهر [24].

13)<u>الإنذار والبقيا وأنماط النكس</u> :

- تعريف النكس وأنماطه (Recurrence Definition and Patterns):

يُعرّف نكس سرطان عنق الرحم (Cervical Cancer Recurrence) بظهور وعودة الأدلة السريرية أو الشعاعية أو الباثولوجية لسرطان عنق الرحم بعد تحقيق استجابة سريرية كاملة للبروتوكول العلاجي الأولي، ولمدة لا تقل عن 6 أشهر من خلو المريضة التام من المرض.وتصنف أنماط النكس تشريحياً وجغرافياً إلى ثلاثة أقسام سريرية تختلف في خيارات تدبيرها وإنذار البقاء بعدها :

1) النكس الموضعي المركزي (Local / Central Pelvic Recurrence): عودة الورم في مركز تجويف الحوض، وتحديداً في قبو المهبل (Vaginal vault) أو بقايا عنق الرحم أو الأنسجة المجاورة للمثانة والمستقيم، ويمثل النمط الأكثر قابلية للعلاجات الجراحية الإنقاذية ذات الهدف الشفائي.

2) النكس الحوضي الناحي (Regional / Pelvic Recurrence): عودة المرض في العقد اللمفاوية الحوضية، أو جدار الحوض الجانبي، أو المعاميد (Parametrium).

3) النكس البعيد الجهازي (Distant Recurrence): عودة المرض خارج حدود تجويف الحوض نتيجة الانتشار الدموي أو اللمفاوي البعيد للأعضاء مثل الرئتين، أو الكبد، أو العظام، أو العقد اللمفاوية خارج الحوض، ويحمل مآلاً سريرياً سيئاً يتطلب تدبيراً جهازيّاً تلطيفياً.[26]

- التوقيت الزمني للنكس (Timing of Recurrence)

يُعدّ التوقيت الزمني لحدوث النكس منبئاً إنذارياً حاسماً؛ حيث يُصنف النكس زمنياً إلى :

1) النكس المبكر (Early Recurrence): وهو حدوث عودة المرض خلال أول عامين (24 شهراً) من تاريخ انتهاء العلاج الأولي. يمثل النكس المبكر النمط الأكثر انتشاراً؛ حيث تشير دراسة (Thongkhao et al., 2022) إلى أن حوالي 75% من جميع حالات نكس سرطان عنق الرحم تُكتشف سريرياً وإشعاعياً خلال هذه الفترة الحرجة [3]. ويعكس هذا النمط المتسارع بيولوجيا استمرار نمو بقايا خلايا ورمية مجهرية أفلتت من الاستئصال الجراحي أو التعقيم الإشعاعي الأولي، ويرتبط النكس المبكر بإنذار ومآل سريري سيئ للغاية وبقاء قصير بعد النكس (بوسيط بقاء بعد النكس PRS بلغ 8.4 أشهر فقط) [21].

2) النكس المتأخر (Late Recurrence): عودة المرض بعد مرور أكثر من 3 إلى 5 سنوات من انتهاء العلاج الأولي، ويمثل نمطاً نادراً نسبياً يرتبط بيولوجياً بيقظة الخلايا الورمية الكامنة (Tumor dormancy)، ويحمل إنذاراً أفضل نسبياً وقابلية علاجية شافية أعلى [26].

القسم العملي :

1) أهمية الدراسة :

تنبثق الأهمية السريرية والعلمية لهذه الدراسة بشكل أساسي من أصالتها وريادتها ضمن ادبيات الأورام الإقليمية والمحلية. وعلى حد علمنا، تُعد هذه الدراسة الحشدية التقهقرية الأولى من نوعها في سوريا التي تكرس حصرياً لتقييم معدلات حدوث النكس، وأنماطه التشريحية، والعوامل التنبؤية المستقلة المؤدية إليه لدى مريضات سرطان عنق الرحم. تاريخياً، عانت الساحة الطبية السورية من شح شديد في البيانات الواقعية (Real-world data) المتعلقة بالسلوك السريري والنسيجي للأورام النسائية، مما خلق فجوة حرجة في الممارسة الطبية القائمة على الأدلة محلياً.

وتكتسب هذه الدراسة موثوقيتها العالية وقوتها الإحصائية من كونها أُجريت في "مستشفى البيروني الجامعي". وباعتباره المركز المرجعي الوطني الأساسي والأضخم لعلاج الأورام في سوريا، فهو يستقطب ويدير حوالي 60% من إجمالي عبء مرضى السرطان في البلاد [30].

بناءً على ذلك، فإن عينة الدراسة لا تمثل شريحة محلية محدودة، بل تعكس تنوعاً ديموغرافياً شاملاً يضم مريضات محالات من كافة المحافظات السورية. من خلال تقديم أول بيانات حقيقية عن الأنماط السريرية العدوانية لسرطان عنق الرحم، والأحجام الورمية الكبيرة عند التشخيص، والتوزع النسيجي الغالب ضمن المجتمع السوري، ترسي هذه الدراسة معياراً وطنياً غير مسبوق. في المحصلة، إن التحديد الدقيق لمنبئات النكس ضمن هذه الفئة الديموغرافية المحددة يوفر قاعدة بيانات وأدلة جوهرية للأطباء وصناع القرار الطبي، مما يتيح لهم تصميم بروتوكولات مراقبة مخصصة لما بعد العلاج، وتحسين توجيه الموارد الطبية، وتطبيق تدخلات علاجية موجهة تتناسب مع تحديات النظام الصحي المحلي.

2) الطرائق :

تصميم الدراسة ومكان إجرائها:

أُجريت هذه الدراسة الحشدية الرصدية التقهقرية أحادية المركز في مستشفى البيروني الجامعي بدمشق، وهو أكبر مركز إحالة تخصصي لعلاج الأورام في سوريا. شملت الدراسة جميع المريضات المشخّصات بسرطان عنق الرحم واللواتي تلقين العلاج في المستشفى خلال الفترة الممتدة بين كانون الثاني 2018 وكانون الأول 2023.

معايير الإدخال والاستبعاد لجمع العينة :

تم تحديد المريضات من خلال مراجعة الأضابير الطبية الورقية المحفوظة في أرشيف مستشفى البيروني الجامعي. وشملت الدراسة جميع المريضات اللواتي كان لديهن تشخيص مؤكد نسيجياً لسرطان عنق الرحم وتلقين العلاج أو المتابعة خلال فترة الدراسة.

جُمعت البيانات بشكل تقهقري باستخدام استمارة موحدة لاستخراج المعلومات من السجلات الطبية. وشملت البيانات الخصائص الديموغرافية، والحالة الاجتماعية، والتدخين، والنمط النسيجي للورم، ودرجة الورم، والمرحلة المرضية وفق تصنيف FIGO، وحجم الورم، وخصائص العلاج، وحدوث النكس، وتوقيت النكس، وموقعه.

بعد استخراج المعلومات من الأضابير الطبية، أُدخلت البيانات إلى استمارات إلكترونية باستخدام Google Forms، ثم صُدّرت إلى Google Sheets بهدف التدقيق وتنظيم قاعدة البيانات وتحضيرها للتحليل الإحصائي.

تعريف النكس:

عُرِّف النكس على أنه عودة ظهور المرض بعد انتهاء العلاج الأولي استناداً إلى الأدلة السريرية أو الشعاعية أو التشريحية المرضية الموثقة في السجل الطبي.

3) التحليل الإحصائي:

أُجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج إحصائي IBM SPSS 27

عُرضت المتغيرات الكمية على شكل متوسط ± انحراف معياري (Mean ± SD) أو وسيط مع المدى الربيعي (Median, IQR) بحسب طبيعة توزع البيانات، في حين عُرضت المتغيرات النوعية على شكل تكرارات ونسب مئوية.

ونظراً لوجود بيانات مفقودة لبعض المتغيرات، فقد حُسبت النسب المئوية اعتماداً على عدد المرضى الذين توفرت لديهم بيانات لكل متغير على حدة.

وبسبب عدم توفر بيانات كاملة ومتسقة حول مدة المتابعة لجميع المرضى، لم يكن بالإمكان إجراء تحاليل البقاء المعتمدة على الزمن مثل نموذج كوكس للانحدار النسبي للمخاطر (Cox Proportional Hazards Regression). لذلك جرى التعامل مع النكس بوصفه متغيراً ثنائياً (وجود النكس أو عدمه)، واستخدام الانحدار اللوجستي الثنائي (Binary Logistic Regression) لتحديد العوامل المرتبطة بحدوث النكس.

تم اختيار المتغيرات المدرجة في نموذج الانحدار بناءً على أهميتها السريرية وارتباطها السابق بالنكس في الأدبيات العلمية. وشمل النموذج النهائي الجراحة الأولية والعلاج الموجّه ومجموعة المرحلة المرضية. وتم حساب نسب الأرجحية المعدلة (Adjusted Odds Ratios) مع فواصل الثقة 95%، واعتُبرت القيمة الاحتمالية (P-value) الأقل من 0.5 ذات دلالة احصائية.

شملت هذه الدراسة التقهقرية الحشدية الرصدية أحادية المركز المرضى المشخّصين بأورام عنق الرحم والذين تلقّوا العلاج في مشفى البيروني خلال الفترة الممتدة بين عامي 2018 و2023. وقد تم تحديد ما مجموعه 230 مريضاً من خلال أرشيف السجلات الطبية في المشفى. وُجدت بيانات مفقودة لعدد من المتغيرات، ولذلك حُسبت النسب المئوية اعتماداً على عدد المرضى الذين توفرت لديهم بيانات لكل متغير على حدة.

4) النتائج :

شملت هذه الدراسة الحشدية الرصدية التقهقرية أحادية المركز جميع المرضى المشخَّصين بسرطان عنق الرحم والذين تلقّوا العلاج في مستشفى البيروني خلال الفترة الممتدة بين عامي 2018 و2023. وقد تم تحديد ما مجموعه 230 مريضة من خلال مراجعة أرشيف السجلات الطبية في المستشفى. ولوحظ وجود بيانات مفقودة لبعض المتغيرات، ولذلك حُسبت النسب المئوية اعتماداً على عدد المريضات اللواتي توفرت لديهن بيانات لكل متغير على حدة.

خصائص المرضى:

تم تشخيص 230 مريضة بسرطان عنق الرحم. بلغ متوسط العمر 52.19 ± 12.26 سنة. ومن بين المرضى، كانت 206 مريضات (96.3%) متزوجات، في حين كان 41 مريضاً (22.3%) من المدخنين.

تم تحديد نمطين نسيجيين رئيسيين لسرطان عنق الرحم، حيث كان سرطان الخلايا الحرشفية (Squamous Cell Carcinoma, SCC) النمط الأكثر شيوعاً (185 حالة، 83.3%)، يليه السرطان الغدي (Adenocarcinoma) (28 حالة، 12.6%)، بينما سُجلت أنماط نسيجية أخرى لدى 9 مرضى (4.1%) **(الشكل 1)**.

فيما يتعلق بدرجة الورم، كانت أورام الدرجة الثانية هي الأكثر شيوعاً (89 حالة، 47.8%)، تلتها أورام الدرجة الثالثة (73 حالة، 39.2%)، ثم أورام الدرجة الأولى (24 حالة، 12.9%).

ووفقاً لتصنيف الاتحاد الدولي لأمراض النساء والتوليد (FIGO)، كانت المرحلة الثالثة هي الأكثر شيوعاً (62 حالة، 33.7%)، تلتها المرحلة الثانية (52 حالة، 28.3%). وقد لوحظ

المرض في المراحل المتقدمة، والمُعرَّفة بأنها المرحلتان الثالثة والرابعة وفق تصنيف FIGO، لدى 91 مريضاً (49.5%).

بلغ المتوسط الحجمي للورم 4.5 سم (IQR = 3). وتُعرض الخصائص الديموغرافية والسريرية المرضية التفصيلية في **الجدول (1)**.

العلاج:

خضعت 142 مريضة (65.1%) للعلاج الجراحي. ومن بين هؤلاء، خضعت 110 مريضات (87.3%) لعملية الاستئصال الكلي للبطن للرحم مع الاستئصال الثنائي للبوقين والمبيضين (Total Abdominal Hysterectomy with Bilateral Salpingo-Oophorectomy; TAH + BSO)، في حين خضعت 11 مريضة (8.7%) لاستئصال الرحم فقط.

كما تلقى 165 مريضاً العلاج الكيميائي (97.1%). وكان النظام العلاجي الأكثر استخداماً هو الباكليتاكسيل (تاكسول) بالمشاركة مع الكاربوبلاتين، والذي استُخدم لدى 102 مريضة (65%)، يليه السيسبلاتين بمفرده (20 حالة، 12.7%).

بلغ الوسيط لعدد دورات العلاج الكيميائي 6 دورات (IQR = 2). إضافة إلى ذلك، تلقت 149 مريضةالعلاج الشعاعي (69%) ، بينما تلقى 27 مريضة (12.5%) العلاج الموجّه باستخدام نظام أفاستين/بيفاسيزوماب (Avastin/Bevacizumab).

وتُعرض الخصائص العلاجية لمجتمع الدراسة في **الجدول (3)**.

النكس :

لوحظ نكس الورم لدى 72 مريضة (31.3%). وبلغ متوسط العمر عند حدوث النكس 50.98 ± 9.51 سنة.

ومن بين المريضات اللواتي تعرضن للنكس، ظهرت 55 حالة (76.3%) خلال السنتين الأوليين بعد العلاج الأولي **(الشكل 4)**.

وكان الحوض الموقع الأكثر شيوعاً للنكس (30 حالة، 41.6%)، يليه قبو المهبل (16 حالة، 22.2%)، ثم العقد اللمفاوية (15 حالة، .20.8%)

وتُعرض المعلومات التفصيلية المتعلقة بمواقع النكس في **الجدول (4)**.

تحليل الانحدار اللوجستي الثنائي للنكس:

نظراً لعدم توفر بيانات كاملة ومتسقة حول مدة المتابعة في السجلات الطبية، جرى تحليل النكس باعتباره متغيراً ثنائياً (وجود النكس أو عدمه) بدلاً من اعتباره متغيراً زمنياً حتى الحدث؛ ولذلك استُخدم الانحدار اللوجستي الثنائي (Binary Logistic Regression) بدلاً من نموذج كوكس للانحدار النسبي للمخاطر (Cox Regression).

وللحد من عدد المتغيرات المدرجة في النموذج، تم اختيار المتنبئات ذات الأهمية السريرية والتي سبق أن ارتبطت بالنكس في الأدبيات العلمية. وشمل النموذج النهائي: الجراحة الأولية، والعلاج الموجّه، ومجموعة المرحلة المرضية.

بعد إجراء الضبط الإحصائي، ارتبطت الجراحة الأولية والعلاج الموجّه والمريضات اللواتي كنّ في المرحلة الثانية بزيادة في احتمالية حدوث النكس.

فقد ارتبطت الجراحة الأولية بزيادة احتمالات النكس (OR المعدّلة = 8.90، $p < 0.001$)، كما ارتبط العلاج الموجّه بزيادة احتمالات النكس (OR المعدّلة = 16.94، $p < 0.001$).

كذلك، أظهر المرضى المصنفون ضمن مجموعة المرحلة الثانية احتمالات أعلى لحدوث النكس مقارنة بمرضى مجموعة المرحلة الأولى (OR المعدّلة = 2.46، $p = 0.020$).

وتشير هذه النتائج إلى أن هذه المتغيرات المختارة كانت مرتبطة بشكل مستقل بحدوث النكس ضمن هذه العينة المدروسة **(الجدول 5)**.

ويُبيّن **الشكل (5)** توزع النكس وفق مجموعة المر المرضية والجراحة الأولية والعلاج الموجّه.

5) المناقشة والمقارنة مع الدراسات الأخرى :

لا يزال نكس سرطان عنق الرحم أحد أبرز التحديات في تدبيره على الرغم من التقدم الملحوظ في التقنيات الجراحية والعلاج الشعاعي والعلاج الكيميائي والعلاجات الموجهة. وقد بلغ معدل النكس في دراستنا 31.3% من المرضى. وتُعد هذه النسبة أعلى من معدل النكس البالغ 8.5% الذي نجده في دراسة حشدية صينية كبيرة شملت 4358 مريضة [4], إلا أنها أقل من معدل النكس البالغ 65% الذي وجدناه في دراسة حشدية باكستانية [8]. ويمكن تفسير هذه الاختلافات بتباين معايير اختيار المرضى وتوزع المراحل السريرية والأنماط العلاجية ومدة المتابعة بين الدراسات المختلفة [4,8]. وتجدر الإشارة إلى أن ما يقارب نصف مرضى دراستنا كانوا في مراحل متقدمة من المرض (FIGO III–IV)، وهو ما قد يكون قد أسهم في ارتفاع معدل النكس المُلاحظ.

أما فيما يتعلق بتوقيت النكس، فقد حدثت 76.3% من حالات النكس خلال السنتين الأوليين بعد العلاج. ويتوافق هذا الاستنتاج بدرجة كبيرة مع الدراسات السابقة التي أظهرت أن معظم حالات نكس سرطان عنق الرحم تظهر خلال أول سنتين بعد انتهاء العلاج الأولي. فقد أشارت دراسة مشابهة إلى أن النكس يحدث غالباً خلال الفترة المبكرة التالية للعلاج [21], في حين ذكرت الدراسة الصينية الحشدية أن المتوسط الزمني لحدوث النكس بلغ 15.5 شهراً، مما يؤكد الأهمية البالغة للمتابعة المكثفة خلال السنتين الأوليين بعد انتهاء العلاج [8].

كما أن النمط التشريحي للنكس في دراستنا يتوافق مع ما ورد في الأدبيات العلمية المنشورة [4]. فقد كان الحوض الموقع الأكثر شيوعاً للنكس، حيث شكّل 41.6% من مجمل الحالات الناكسة. وبالمثل، أفادت دراسة أخرى بأن النكس الحوضي المركزي مثّل نحو 41.7% من جميع حالات النكس [26], بينما وجدنا في احدى الدراسات أن النكس الموضعي لا يزال النمط الأكثر شيوعاً لفشل العلاج لدى مريضات سرطان عنق الرحم [26،27]. ويعكس شيوع النكس الحوضي استمرار التحديات المتعلقة بتحقيق سيطرة موضعية طويلة الأمد على المرض رغم اعتماد استراتيجيات علاجية متعددة الوسائط.

وقد يفسر حجم الورم المرتفع جزئياً نمط النكس المُشاهد في دراستنا. إذ بلغ المتوسط الحجمي للورم 4.5 سم، متجاوزاً الحد البالغ 4 سم الذي ارتبط مراراً بإنذارات أسوأ ونتائج علاجية أقل ملاءمة. وأظهر دراسة تحليلية تلوية حديثة أن الأورام التي يزيد قطرها على 4 سم ترتبط بزيادة في احتمالية حدوث النكس (OR = 2.49), مما يدعم الدور المهم لحجم الورم كعامل إنذاري في سرطان عنق الرحم [27].

ومن الناحية النسيجية، كان سرطان الخلايا الحرشفية (Squamous Cell Carcinoma) النمط النسيجي الأكثر شيوعاً في دراستنا، حيث شكّل 83.3% من الحالات. ويتوافق هذا الاستنتاج مع التوزع الوبائي المعروف عالمياً لسرطان عنق الرحم، كما يتشابه مع النسب المُبلغ عنها في دراسات حديثة أخرى [4]. وعلى الرغم من أن السرطان الغدي (Adenocarcinoma) لم يشكل سوى 12.6% من الحالات في دراستنا، إلا أن الأدلة السابقة تشير إلى أن هذا النمط النسيجي قد يرتبط بإنذار اسوء . فقد أظهر دراسة أخرى ان السرطان الغدي يرتبط بنتائج بقيا أسوأ مقارنة بسرطان الخلايا الحرشفية، مما يشير إلى سلوك بيولوجي أكثر عدوانية لهذا النمط النسيجي [28,4].

برز المرض في مراحله المتقدمة كمنبئ مستقل للنكس في نموذجنا متعدد المتغيرات (بنسبة أرجحية مصححة = 2.46). وتتوافق هذه النتيجة مع الأدبيات العلمية الحالية، كما تدعم العلاقة الراسخة بين مرحلة الورم والنتائج السريرية للأورام. حيث أثبت تحليل تلوي حديث أن المراحل المتقدمة وفقاً لتصنيف الاتحاد الدولي لطب النساء والتوليد (FIGO) تزيد من خطر النكس، مما يبرز الأثر الإنذاري السيئ للغزو الموضعي الواسع والانتشار النقائل عند

التشخيص [22]. وبالتالي، كون ما يقارب نصف مريضاتنا بمرض في المرحلة الثالثة والرابعة (FIGO III-IV) قد يفسر جزئياً عبء النكس المرتفع الملاحظ في هذه الدراسة.

ومن المثير للاهتمام، ارتباط الجراحة الأولية بشكل مستقل بزيادة احتمالية النكس (بنسبة أرجحية مصححة = 8.90).

ورغم أن الجراحة تُعتبر عموماً حجر الأساس في العلاج للمريضات اللواتي تم اختيارهن بدقة [4]، إلا أنه ينبغي تفسير هذه النتيجة بحذر شديد. فبسبب الطبيعة الراجعة للدراسة، لا يمكن استبعاد تأثير العوامل المربكة المتبقية أو انحياز الاختيار العلاجي. إذ قد يختلف المرضى الذين تم اختيارهم للجراحة عن المرضى غير الجراحيين من حيث خصائص المرض، أو مسارات العلاج، أو المتغيرات الإنذارية غير المقاسة التي لم يتم توثيقها بالكامل في قاعدة البيانات المتاحة. وبناءً على ذلك، لا يمكننا تفسير هذا الارتباط الملاحظ كدليل على أن الجراحة بحد ذاتها تزيد من خطر النكس.

وبالمثل، ارتبط استخدام العلاج الموجّه bevacizumab بشكل مستقل بحدوث النكس في التحليل متعدد المتغيرات.

ومع ذلك، يترتب علينا ان نفسر هذه النتيجة ، إذ لا تعني بالضرورة أن bevacizumab يؤدي إلى نتائج أسوأ. ففي الممارسة السريرية الاعتيادية يُستخدم هذا العلاج غالباً لدى المرضى المصابين بمرض ناكس أو مستمر أو منتشر أو ذوي الخطورة المرتفعة [20].

ولذلك فمن المرجح أن تعكس هذه العلاقة ما يُعرف بالانحياز الناجم عن الاستطباب (Confounding by Indication)، حيث يكون المرضى الذين يتلقون العلاج الموجّه أكثر عرضة للنكس منذ البداية بسبب سوء إنذارهم الأساسي. ويدعم هذا التفسير ما أظهرته دراسة GOG-240 والدراسات الواقعية اللاحقة، والتي بيّنت تحسناً في البقيا لدى المرضى الذين تلقوا نظم علاجية تتضمن bevacizumab، رغم امتلاكهم خصائص مرضية أكثر تقدماً وشدة [20,24].

وعكست أنماط العلاج في دراستنا بصورة عامة الاستراتيجيات العلاجية المستخدمة حالياً لسرطان عنق الرحم. فقد خضع نحو ثلثي المرضى للتدخل الجراحي، وكان الاستئصال الكلي للرحم مع الاستئصال الثنائي للمبيضين والبوقين (TAH + BSO) الإجراء الجراحي الأكثر استخداماً. كما مثّل نظام Paclitaxel and carboplatin النظام الكيميائي الأكثر استخداماً بين المرضى. وتتوافق هذه النتائج مع الممارسات العلاجية الحالية الموصوفة في التجارب السريرية والدراسات الرصدية الواقعية التي تناولت نتائج علاج سرطان عنق الرحم [29,20].

تقدم هذه الدراسة بيانات واقعية مهمة حول أنماط النكس والعوامل المتنبئة به لدى مريضات سرطان عنق الرحم اللواتي تلقين العلاج في أكبر مركز لعلاج الأورام في سوريا[30]. ومع

ذلك، يجب الإقرار بعدة محدوديات للدراسة. فقد تؤدي الطبيعة التقهقرية للدراسة إلى حدوث انحياز معلوماتي، كما تحد من القدرة على استنتاج علاقات سببية مباشرة. إضافة إلى ذلك، حالت بيانات المتابعة غير المكتملة دون استخدام تحاليل البقاء المعتمدة على الزمن، مثل نموذج كوكس للانحدار النسبي للمخاطر (Cox Proportional Hazards Regression). وأخيراً، فإن اقتصار الدراسة على مركز واحد قد يحد من إمكانية تعميم النتائج على مجتمعات سكانية أخرى.

وعلى الرغم من هذه المحدوديات، فإن نتائجنا تضيف دليلاً إقليمياً مهماً حول نكس سرطان عنق الرحم، وتدعم الأدلة المتزايدة التي تؤكد أهمية مرحلة الورم والعبء الورمي وضرورة المتابعة الدقيقة بعد العلاج في تحديد مآل المرضى ونتائجهم السريرية.

6) الخاتمة :

في الختام، أرست هذه الدراسة أول معيار وبائي واقعي وشامل لأنماط نكس سرطان عنق الرحم والعوامل التنبؤية المرتبطة به في سوريا، مستندةً إلى بيانات وطنية مرجعية من مستشفى البيروني الجامعي. إن تسجيل معدل نكس إجمالي قدره 31.3%، مع تركز 76.3% من هذه الحالات بشكل متسارع خلال أول عامين من انتهاء العلاج، يؤكد الطبيعة البيولوجية العدوانية للمرض في عينتنا، ويبرر الحاجة الماسة لتكثيف بروتوكولات المراقبة السريرية والإشعاعية خلال هذه الفترة الحرجة .

كما يثبت البحث أن الحوض يظل الموقع التشريحي الأكثر عرضة للفشل العلاجي الموضعي (41.6%)، وهو مآل يرتبط ارتباطاً وثيقاً بضخامة الكتلة الورمية الأساسية (متوسط حجم 4.5 سم) والمراحل التشخيصية المتقدمة (FIGO III-IV 49.5%).

علاوة على ذلك، نجح نموذج الانحدار متعدد المتغيرات في تقييم واستكشاف دور المرحلة المتقدمة كعامل خطورة مستقل للنكس ,مع توضيح التأثير الكبير لانحياز الاختيار العلاجي والانحياز بالاستطباب في تفسير معدلات الخطورة المرتفعة المرافقة للجراحة والعلاجات الموجهة. في المحصلة، يمنح استكشاف وتقييم هذه المحددات السريرية الكوادر الطبية المحلية أدلة واقعية بالغة الأهمية لتحسين تصنيف خطورة المريضات، وإعادة صياغة بروتوكولات المتابعة الدورية، وتحسين توجيه القرارات العلاجية ضمن النظم الصحية محدودة الموارد.

7)التوصيات :

استناداً إلى نتائج هذه الدراسة، وإلى الأدلة المتوافرة حول واقع التحري والكشف المبكر عن سرطان عنق الرحم لدى النساء السوريات، نوصي بما يلي:

1. تعزيز برامج التوعية والتحري عن سرطان عنق الرحم

أظهرت نتائج الدراسة أن ما يقارب نصف المريضات قدمن في مراحل متقدمة من المرض (FIGO III–IV)، الأمر الذي يؤكد الأهمية المحورية للتشخيص المبكر في تحسين النتائج العلاجية والحد من معدلات النكس. كما تدعم هذه التوصية نتائج دراستنا السابقة حول التحري عن سرطان عنق الرحم لدى النساء السوريات، والتي أظهرت انخفاض معدلات إجراء لطاخة عنق الرحم (Pap smear) ووجود العديد من العوائق التي تحد من الإقبال على الفحص، بما في ذلك نقص الوعي الصحي والخوف والخجل الاجتماعي. لذلك يُوصى بتعزيز برامج التثقيف الصحي المجتمعي، وإطلاق برامج وطنية منظمة للتحري والكشف المبكر عن سرطان عنق الرحم، بما يسهم في تشخيص المرض في مراحله المبكرة وتحسين الإنذار على المدى البعيد.

2. تكثيف المتابعة خلال أول سنتين بعد انتهاء العلاج

نظراً لأن 76.3% من حالات النكس في دراستنا حدثت خلال أول سنتين بعد انتهاء العلاج الأولي، فإن هذه الفترة تمثل المرحلة الأعلى خطورة لحدوث النكس. وعليه، يُوصى بتطبيق برامج متابعة سريرية منتظمة ومكثفة خلال هذه الفترة الحرجة، بما يتيح الكشف المبكر عن النكس وتحسين فرص التدخل العلاجي في الوقت المناسب.

3. اعتماد متابعة أكثر دقة للمريضات ذوات المراحل المتقدمة

بما أن المراحل المتقدمة من المرض كانت مرتبطة بشكل مستقل بزيادة خطر حدوث النكس، يُوصى باعتبار المريضات المشخصات في المراحل المتقدمة ضمن الفئات عالية الخطورة التي تتطلب متابعة أكثر قرباً وتقييماً دورياً أكثر دقة مقارنة بالمريضات في المراحل المبكرة.

4. تعزيز دور الفريق الطبي متعدد التخصصات

يُوصى بمناقشة حالات سرطان عنق الرحم بشكل روتيني ضمن مجلس أورام متعدد التخصصات يضم اختصاصيي الأورام النسائية والأورام الطبية والأشعة العلاجية والتشريح المرضي والأشعة التشخيصية، وذلك بهدف تحسين عملية اتخاذ القرار العلاجي، وضمان اختيار الخطة العلاجية الأنسب لكل مريضة، وتحقيق أفضل النتائج السريرية الممكنة.

5. تطوير أنظمة تتبع ومتابعة المريضات

يُوصى بإنشاء قواعد بيانات إلكترونية وأنظمة منظمة لتتبع المريضات بعد انتهاء العلاج، بما يسهم في الحد من فقدان المتابعة، وتحسين استمرارية الرعاية الطبية، وتعزيز القدرة على الكشف المبكر عن حالات النكس وتوثيق نتائج العلاج على المدى الطويل.

6. إجراء دراسات مستقبلية متعددة المراكز

توجد حاجة إلى إجراء دراسات مستقبلية متعددة المراكز تعتمد بروتوكولات موحدة لجمع البيانات والمتابعة، وذلك للتحقق من عوامل الخطورة المرتبطة بالنكس وتأكيد نتائج هذه الدراسة على عينات أكبر وأكثر تمثيلاً للمجتمع السوري.

7. دراسة العلاقة بين الخيارات العلاجية والنكس بشكل أكثر عمقاً

نظراً لارتباط الجراحة الأولية والعلاج الموجّه بزيادة احتمالية حدوث النكس في نموذج الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات، ومع الأخذ بعين الاعتبار احتمال وجود انحياز الاختيار والعوامل المربكة المتبقية، فإن هناك حاجة إلى دراسات مستقبلية مصممة بصورة أفضل لتوضيح هذه العلاقة وتحديد التأثير الحقيقي للخيارات العلاجية المختلفة على خطر النكس.

8. تحسين استراتيجيات السيطرة الموضعية على المرض

نظراً لأن الحوض كان الموقع الأكثر شيوعاً لحدوث النكس في هذه الدراسة، حيث مثّل 41.6% من إجمالي حالات النكس، يُوصى بإيلاء اهتمام أكبر لاستراتيجيات تحسين السيطرة الموضعية على المرض. ويشمل ذلك الالتزام بالبروتوكولات العلاجية المبنية على الدليل العلمي، وتحسين تطبيق المعالجة الشعاعية وفق المعايير المعتمدة، وضمان الاختيار الأمثل للمرضى المرشحين للتداخل الجراحي، بما قد يسهم في خفض معدلات النكس الحوضي وتحسين النتائج على المدى الطويل.

THEORETICAL PART

1)Gynecological Cancers:

Gynecological cancers are defined as a group of malignant tumors that originate and develop within the organs of the female reproductive system. Anatomically and clinically, they encompass cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, fallopian tube cancer, vulvar and vaginal cancers, as well as gestational trophoblastic tumors. These malignancies represent a complex health and therapeutic challenge globally. Their incidence rates and geographical distribution are influenced by numerous demographic and socioeconomic variables, the efficiency of screening and early detection programs, and the accessibility to specialized gynecological oncology care centers [1].

Uterine Cancer:

Globally, uterine cancer is classified as the sixth most common cancer among females, accounting for more than 4.3% of all diagnosed cancer cases in women. It ranks thirteenth among the leading causes of cancer-related mortality, representing approximately 2.2% of female cancer deaths. This malignancy originates in the uterine body, and its incidence rates are closely linked to advancing age, as well as various hormonal, behavioral, and lifestyle factors. Future epidemiological projections indicate a continuous rise in its global disease burden over the coming decades, driven by population growth and aging societies.

Ovarian Cancer:

Ovarian cancer ranks as the seventh most frequently diagnosed cancer among females, accounting for 3.4% of all gynecological malignancies, and is the sixth leading cause of cancer-related mortality, representing 4.8% of total female cancer deaths globally. This tumor is characterized as the most lethal and carries the poorest prognosis among all gynecological malignancies; the five-year relative survival rate for all stages combined is only approximately 50%. This low survival rate is

primarily attributed to the absence of effective population-based screening programs and the difficulty of diagnosing the disease in its early stages, which frequently leads to detection at advanced, invasive stages after the neoplastic cells have metastasized beyond the ovary. A sharp global increase in both incidence and mortality rates is projected by the year 2050 [2,3].

Cervical Cancer:

Cervical cancer is classified as one of the most common and critical gynecological malignancies among women globally. This malignant tumor originates from the cells lining the cervix and is causally linked to persistent viral infection with high-risk strains of the Human Papillomavirus (HPV), particularly genotypes 16 and 18. A defining characteristic of this malignancy is its relatively prolonged precancerous phase, during which cervical cells evolve slowly through varying degrees of dysplasia. This slow progression provides medical professionals with a golden window of opportunity for secondary prevention and early detection utilizing routine Papanicolaou (Pap) smears and molecular HPV screening assays [4].

2) Global and Local Epidemiology of Cervical Cancer:

Based on the latest epidemiological data published by the World Health Organization and the International Agency for Research on Cancer (IARC) for the year 2022, cervical cancer ranks as the fourth most common cancer and the fourth leading cause of cancer-related mortality among women worldwide. Approximately 661,021 new cases were recorded, and the disease accounted for an estimated 348,189 deaths in the same year [3]. Future epidemiological projections from the Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) indicate that the overall global cancer burden (across all tumor types) is expected to rise to 35 million new cases by the year 2050, driven by population growth and advancing global life expectancy [5].

3) Cervical Cancer in Developing Countries:

The epidemiological distribution of cervical cancer reveals a striking and disproportionate disparity in disease burden between developed and developing countries. Low- and middle-income countries (LMICs) bear the overwhelming majority of this burden, accounting for more than 85% of all incident cases and approximately 90% of cervical cancer–related deaths worldwide [6]. This markedly elevated mortality rate is largely attributable to the limited availability of organized screening programs, the absence of national human papillomavirus (HPV) vaccination programs, and delayed clinical diagnosis. In many LMICs, most patients present with symptomatic disease at advanced clinical stages, resulting in a substantially higher mortality-to-incidence ratio compared with high-income countries, where organized screening and widespread HPV vaccination have reduced both incidence and mortality by more than half [7].

4) Age Distribution of Cervical Cancer:

The incidence of cervical cancer is closely and consistently associated with age. The disease is rarely diagnosed in women younger than 20 years, while incidence rates begin to rise progressively after the age of 30 [8]. Global epidemiological data indicate that the peak incidence occurs biologically between 35 and 55 years of age, corresponding primarily to the fourth and fifth decades of life [8,9]. This characteristic age distribution reflects the slow natural history of HPV-induced cervical carcinogenesis, whereby persistent viral infection typically requires approximately 10 to 20 years for premalignant lesions to progress into invasive carcinoma through penetration of the epithelial basement membrane [9].

5) Cervical Cancer in Syria

Epidemiological data on cervical cancer in Syria provide important national insights into the disease burden. The report issued in March 2023 by the HPV Information Centre, a collaborative project between the Catalan Institute of Oncology (ICO) and the International Agency for Research on Cancer (IARC), serves as a key national reference for estimating the burden of cervical cancer in the country. According to this report:

• Approximately 7.37 million women aged 15 years and older in Syria are at risk of developing cervical cancer.
• An estimated 215 new cases are diagnosed annually, with approximately 137 deaths attributed to the disease each year.
• The crude incidence rate is 2.46 per 100,000 women, while the age-standardized incidence rate (ASR) is 2.84 per 100,000 women.
• The crude mortality rate is 1.57 per 100,000 women, whereas the age-standardized mortality rate (ASR) is 1.87 per 100,000 women.
• Cervical cancer ranks as the 11th most common cancer among women overall in Syria and the 10th most common cancer among women aged 15–44 years [10].

6) Preventive Strategies and Early Screening Programs in Syria:

Preventive Policies and Cervical Cancer Screening Programs in Syria Cervical cancer is a largely preventable malignancy through effective implementation of human papillomavirus (HPV) vaccination and organized screening programs. However, the application of these preventive strategies remains limited in Syria. According to reports from the Global HPV Information Centre (ICO/IARC), HPV vaccination has not yet been incorporated into the national immunization program, and no comprehensive nationwide population-based cervical cancer screening program has been implemented. Although national

recommendations advocate the use of Papanicolaou (Pap) smear testing for women in appropriate age groups, screening coverage remains considerably below internationally recommended levels. Consequently, early detection in Syria relies predominantly on opportunistic screening rather than structured invitation-based population screening programs [10,7].

These observations are further supported by a recent Syrian study conducted by Ataya et al., which demonstrated low cervical cancer screening rates among Syrian women, with the majority of participants reporting that they had never undergone a Pap smear examination. The study also identified several important barriers to screening uptake, including inadequate knowledge of cervical cancer and its preventive measures, fear of the examination, social embarrassment, and various economic and logistical constraints [11].

Collectively, these findings highlight a substantial gap between preventive recommendations and their practical implementation. This gap may contribute to delayed diagnosis and a higher proportion of cases being detected at advanced stages, ultimately leading to poorer treatment outcomes and increased recurrence rates

7) Risk Factors for the Development of Cervical Cancer in Syria:

Cervical cancer arises from a complex and dynamic interaction between the primary viral oncogene and multiple host co-factors related to lifestyle and reproductive history. These factors facilitate viral transmission, promote persistent infection within cervical cells, and impair localized immune responses [9]. The most prominent risk factors are summarized below:

- Human Papillomavirus (HPV) Infection:

This represents the essential and definitive causative agent for the pathogenesis of the disease. Approximately 99.7% of cervical cancer cases are causally linked to persistent infection with high-risk HPV (hr-HPV) strains, predominantly genotypes 16 and 18 [12].

- Smoking:

Operating as a potent co-factor, tobacco-derived carcinogens (such as cotinine) are secreted into the cervical mucus. This causes direct DNA damage and suppresses local cell-mediated immunity, thereby hindering the clearance of the virus and doubling the risk of developing squamous cell carcinoma [13].

- Sexual Behavior and Early Debut:

Having multiple sexual partners and an early onset of sexual activity (under the age of 20) are strongly correlated with an increased probability of viral exposure. During adolescence, cells within the cervical "transformation zone" exhibit high physiological activity, rendering them highly susceptible to viral-induced genetic alterations [9].

- Immunosuppression:

Immunological deficiency poses a critical barrier to viral clearance. Consequently, the incidence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) increases substantially, and the risk of recurrence doubles among women living with Human Immunodeficiency Virus (HIV) or those receiving immunosuppressive therapies [14].

- High Parity:

Frequent pregnancies (more than 7 full-term births) are associated with an elevated risk of oncogenesis. This is driven by sustained hormonal alterations and recurrent mechanical trauma to the transformation zone during childbirth, which facilitates the integration of the viral genome into the host cells [15].

- Use of Oral Contraceptives:

Prolonged utilization of combined oral contraceptives for more than 5 years increases the risk of cervical cancer. The viral genome contains hormone-responsive elements that are stimulated by sex steroids, subsequently upregulating the expression of viral oncoproteins. Notably, this elevated risk gradually declines following the cessation of use [16].

8)Precancerous Lesions of the Cervix:

Cervical cancer does not develop abruptly; instead, it progresses through a gradual sequence of precancerous histological changes affecting the cervical squamous epithelium without penetrating the basement membrane. These alterations are defined as Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) and represent the immediate precursors to the development of invasive cervical cancer.

Histologically, CIN lesions are classified into three grades based on the depth of cellular atypia within the epithelial thickness:

CIN 1 (Mild Dysplasia): Cellular changes are confined to the lower third of the squamous epithelium and are frequently associated with transient HPV infections. These lesions exhibit a high rate of spontaneous regression; thus, clinical management in most cases is limited to routine follow-up.

CIN 2 (Moderate Dysplasia): Atypical cellular changes extend to the lower two-thirds of the epithelium. These lesions carry a higher risk of disease progression compared to CIN 1, necessitating careful clinical evaluation and an appropriate management or surveillance strategy based on the patient's age and lesion characteristics.

CIN 3 (Severe Dysplasia / Carcinoma in Situ):

Cellular alterations span more than two-thirds of the epithelial thickness and may encompass the entire epithelium without breaking through the basement membrane. This stage represents the highest grade of precancerous lesions and is associated with a high risk of transformation into invasive cancer if left untreated [2].

Cytologically, the Bethesda System is utilized to classify Papanicolaou (Pap) smear results, dividing squamous intraepithelial lesions into two primary categories:

Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL):

Encompasses cellular changes associated with HPV infection and lesions histologically corresponding to CIN 1. It is characterized by a low probability of progression to invasive carcinoma.

High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL):

Encompasses lesions histologically corresponding to CIN 2 and CIN 3. These are considered high-risk lesions that mandate further evaluation via colposcopy and directed biopsies when indicated, aiming for early detection and prevention of invasive cancer progression [17].

9)Histological and Pathological Classification of Cervical Cancer:

According to its cellular origin and the World Health Organization (WHO) pathological criteria, cervical cancer is classified into two primary histological subtypes, in addition to other rare variants [2]:

- Squamous Cell Carcinoma (SCC):

Squamous cell carcinoma is by far the most prevalent histological subtype, accounting for 70% to 80% of all diagnosed cases globally. This malignancy originates from the stratified squamous epithelial cells of the ectocervix and is strongly associated with persistent infection with HPV genotype 16.

- Adenocarcinoma (ADC):

Adenocarcinoma represents the second most common histological subtype, comprising approximately 10% to 15% of recorded cases worldwide. It arises from the mucus-secreting glandular cells lining the endocervical canal and is tightly linked to HPV genotype 18, as well as HPV genotype 16.

- Rare Histological Subtypes:

These encompass mixed adenosquamous carcinoma, highly aggressive small-cell and large-cell neuroendocrine carcinomas, and undifferentiated carcinoma

10)Clinical Staging and Evaluation (FIGO Staging):

Staging of cervical cancer is a critical pillar for formulating the therapeutic plan and estimating survival prognosis. Modern clinical practice relies on the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system (FIGO 2018 Staging), which introduced a significant methodological shift by incorporating lymph node status into the staging assessment:

- Stage I: The carcinoma is strictly confined and anatomically limited to the cervix uteri.
- Stage II: The carcinoma invades beyond the uterus into the parametrium or the upper two-thirds of the vagina, but has not extended to the pelvic sidewall or the lower third of the vagina.
- Stage III: The carcinoma involves the lower third of the vagina, extends to the pelvic sidewall, causes ureteral obstruction resulting in hydronephrosis, or involves the regional pelvic or para-aortic lymph nodes (Stage IIIC).
    1. Stage IIIC is further subclassified into:
    2. Stage IIIC1: Metastasis to pelvic lymph nodes only.
    3. Stage IIIC2: Metastasis to para-aortic lymph nodes.

4. Stage IV: Represents advanced, macroscopically disseminated disease; the tumor invades the mucosa of the bladder or rectum (Stage IVA), or spreads to distant organs outside the pelvic cavity, such as the lungs, liver, or bones (Stage IVB). [18,19]

11) Clinical Manifestations and Diagnostic Tools: Clinical Manifestations:

Silent Early Stage:

Cervical cancer remains completely asymptomatic and clinically silent during its early stages.

It is frequently detected incidentally through routine screening programs, such as Papanicolaou (Pap) smears.

- Abnormal Vaginal Bleeding:

This is the most common and earliest clinical symptom prompting patients to seek medical consultation.

It characteristically presents as postcoital bleeding, intermenstrual bleeding, continuous menorrhagia, or postmenopausal bleeding.

This hemorrhage results from the extreme fragility of the newly formed neovascular vessels supplying the growing tumor mass.

- Abnormal Vaginal Discharge:

Patients frequently experience persistent watery, mucoid, or blood-tinged vaginal discharge.

In advanced stages, this discharge develops a highly foul odor due to tissue necrosis and secondary bacterial infections within the tumor.

- Pelvic and Lower Back Pain:

These are classic manifestations of locally advanced or recurrent disease.

The pain originates from direct malignant invasion into adjacent pelvic organs, the pelvic sidewall, or neural plexuses.

It may also arise from ureteral compression by the tumor, leading to urinary obstruction and hydronephrosis.

Diagnostic Tools:

- Histopathological Biopsy and Evaluation:

Histological examination of a tissue biopsy remains the absolute gold standard and the definitive method to confirm malignancy, accurately establish the histological subtype, and determine the grade of cellular differentiation.

Specimens are obtained via colposcopically directed biopsy, endocervical curettage (ECC), or cervical conization.

- Magnetic Resonance Imaging (MRI):

MRI is the preferred and most accurate modality for evaluating the true volume and maximum diameter of the local tumor.

It excels in precisely determining the depth of stromal invasion and assessing parametrial involvement.

- Computed Tomography (CT):

CT is primarily utilized to evaluate the extent of regional pelvic and para-aortic lymphadenopathy, as well as to detect distant metastatic disease within the abdominal and thoracic cavities.

- Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT):

This represents a highly precise hybrid diagnostic and metabolic imaging modality that evaluates the metabolic activity of neoplastic cells via glucose consumption tracking.

It demonstrates superior sensitivity and specificity for detecting deep and distant nodal metastases, as well as tracking and identifying local and systemic recurrences with high accuracy [4].

12) Therapeutic Modalities for Cervical Cancer:

- Surgical Intervention for Early-Stage Disease:

Surgical resection represents the cornerstone and standard of care for managing early-stage cervical cancer (FIGO IA–IB2). Traditionally, this approach relies on radical hysterectomy combined with bilateral pelvic lymphadenectomy.

However, results from a recent randomized Phase III clinical trial demonstrated a significant therapeutic shift toward de-escalating surgical radicality. The trial established that simple hysterectomy with pelvic lymphadenectomy is a therapeutically safe and non-inferior option compared to radical hysterectomy in low-risk patients. This approach significantly reduces urinary complications, vaginal dryness, and vaginal shortening, thereby improving overall and sexual quality of life [8].

- Postoperative Adjuvant Therapy:

Following radical surgery, the course of adjuvant treatment is determined based on the evaluation of pathological risk factors in the resected specimen. Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) is strongly recommended for patients presenting with high-risk factors (such as positive surgical margins, parametrial invasion, or pelvic lymph node metastasis) to mitigate local and systemic recurrence.

Retrospective observational studies indicate that the administration of CCRT achieves significantly superior progression-free survival (PFS) rates compared to sequential chemoradiotherapy (SCRT) protocols, despite being associated with increased, transient hematological (such as leukopenia) and gastrointestinal toxicities [20].

- Management of Advanced and Recurrent Disease:

In locally advanced disease (FIGO Stage IIB–IVA), concurrent chemoradiotherapy (CCRT) utilizing weekly cisplatin as a radiosensitizer remains the gold standard and primary treatment modality for local disease control [21].

For patients presenting with persistent, metastatic, or recurrent disease outside the pelvic cavity, doublet platinum-based systemic chemotherapy—specifically the paclitaxel and carboplatin protocol—serves as the therapeutic backbone [22].

A randomized Phase III clinical trial marked a genuine therapeutic revolution by proving that adding bevacizumab—an anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) targeted monoclonal antibody—to standard chemotherapy significantly improves overall survival and reduces mortality rates [23].

This clinical benefit is further supported by a real-world epidemiological study published in Syria at Al-Bairouni University Hospital in Damascus (the national reference center for oncology in Syria) [24,25]. The study demonstrated that incorporating bevacizumab into first-line platinum-plus-paclitaxel chemotherapy in a resource-limited Syrian healthcare setting yields excellent response rates and a notable median progression-free survival (PFS) of 10.1 months [24].

13) Prognosis, Survival, and Recurrence Patterns:

- Recurrence Definition and Patterns:

Cervical cancer recurrence is defined as the emergence and return of clinical, radiological, or pathological evidence of the disease following the achievement of a complete clinical response to the primary therapeutic protocol, and after a minimum period of 6 consecutive months of complete disease-free survival.

Anatomically and geographically, recurrence patterns are classified into three clinical categories that differ in their management options and subsequent survival prognoses:

1)Local / Central Pelvic Recurrence: The return of the tumor within the center of the pelvic cavity, specifically at the vaginal vault, the cervical

remnant, or tissues adjacent to the bladder and rectum. This represents the pattern most amenable to salvage surgical interventions with curative intent.

2)Regional / Pelvic Recurrence: The return of the disease within the pelvic lymph nodes, the pelvic sidewall, or the parametrium.

3)Distant / Systemic Recurrence: The return of the disease outside the boundaries of the pelvic cavity due to hematogenous or distant lymphatic dissemination to organs such as the lungs, liver, bones, or extra-pelvic lymph nodes. This pattern carries a poor clinical prognosis and necessitates palliative systemic management [26].

- Timing of Recurrence:

The chronological timing of recurrence serves as a critical prognostic predictor. Recurrence is chronologically classified into:

1) Early Recurrence: The return of the disease within the first two years (24 months) following the completion of primary therapy. Early recurrence represents the most prevalent pattern; a study by Thongkhao et al. (2022) indicates that approximately 75% of all cervical cancer recurrences are detected clinically and radiologically during this critical window [3]. This accelerated biological pattern reflects the continuous proliferation of residual microscopic tumor cells that evaded surgical resection or initial radiation sterilization. Consequently, early recurrence is associated with an extremely poor clinical prognosis and brief post-recurrence survival (PRS), with a documented median PRS of only 8.4 months [21].
2) Late Recurrence: The return of the disease more than 3 to 5 years after the completion of primary therapy. This represents a relatively rare clinical pattern linked biologically to the awakening of latent neoplastic cells (tumor dormancy). It carries a status of a relatively better prognosis and a higher amenable potential for curative salvage therapies [26].

PRACTICAL PART

1)Significance of the Study:

The clinical significance of this research stems fundamentally from its profound originality within the regional oncological literature. To our knowledge, this is the first comprehensive Syrian retrospective cohort study dedicated exclusively to evaluating the incidence, anatomical patterns, and independent predictive factors of cervical cancer recurrence. Historically, real-world data regarding the clinical and histological behavior of gynecological malignancies in Syria has been exceedingly sparse, creating a critical gap in evidence-based local practice.

Crucially, this study derives its robust validity from its setting: Al-Bairouni University Hospital. As the primary national oncology referral center in Syria, Al-Bairouni manages approximately 60% of the entire country's cancer burden [30].

Consequently, the cohort analyzed in this study is not merely a localized sample, but rather a highly diverse, nationwide cross-section comprising patients from all Syrian governorates. By providing the first real-world baseline data on the aggressive clinical presentation, massive anatomical tumor bulk, and dominant histological subtypes characteristic of the Syrian population, this study establishes an unprecedented national benchmark. Ultimately, identifying exact predictors of recurrence within this specific demographic provides essential evidence for clinicians and policymakers to tailor post-treatment surveillance protocols, optimize resource allocation, and implement targeted interventions in a resource-stratified healthcare system.

2)Methods:

This observational, single-center, retrospective cohort study was conducted at Al-Bairouni University Hospital, the largest tertiary oncology referral center in Syria. The study included patients diagnosed with cervical cancer who received treatment at the hospital between January 2018 and December 2023.

Study Population and Data Collection:

Patients were identified through a review of archived paper-based medical records available at Al-Bairouni University Hospital. The study included patients with histopathologically confirmed cervical cancer who received treatment and/or follow-up during the study period.

Data were retrospectively collected using a standardized data extraction form. Variables collected included demographic characteristics, marital status, smoking status, histological subtype, tumor grade, FIGO stage, tumor size, treatment characteristics, recurrence status, timing of recurrence, and recurrence site.

After manual extraction from the paper medical records, data were entered into structured electronic forms using Google Forms and subsequently exported to Google Sheets for data cleaning, organization, and preparation prior to statistical analysis.

Definition of Recurrence:

Recurrence was defined as documented clinical, radiological, and/or pathological evidence of disease reappearance following completion of primary treatment.

3)Statistical Analysis:

Statistical analyses were performed using an appropriate statistical software package.

Continuous variables were summarized as mean ± standard deviation (SD) or median with interquartile range (IQR), as appropriate. Categorical variables were presented as frequencies and percentages.

Missing data were present for several variables; therefore, percentages were calculated using the number of patients with available data for each variable.

Because complete follow-up time data were not consistently available in the medical records, recurrence could not be analyzed as a time-to-event outcome. Consequently, Cox proportional hazards regression was not performed. Instead, recurrence was analyzed as a binary outcome (presence versus absence of recurrence), and binary logistic regression was used to identify factors independently associated with recurrence.

Variables included in the multivariable model were selected based on their clinical relevance and previously reported associations with cervical cancer recurrence. The final model included primary surgery, targeted therapy, and stage group. Adjusted odds ratios (aORs) with 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated, and a two-sided p-value of less than 0.05 was considered statically significant.

4)Results:

This observational, single-center, retrospective cohort study included patients diagnosed with cervical tumor who were treated at Al-Bairouni Hospital between 2018 and 2023. A total of 230 patients were identified from the hospital’s medical record archives. Missing data were present

for several variables; therefore, percentages were calculated using the number of patients with available data for each variable.

Patients Characteristics:

A total of 230 patients were diagnosed with cervical cancer. The mean age was 52.19 ± 12.26 years. Among them, 206 patients (96.3%) were married, while 41 patients (22.3%) were smokers.

Two main histological subtypes of cervical cancer were identified. Squamous cell carcinoma (SCC) was the most prevalent subtype (185 cases, 83.3%), followed by Adenocarcinoma (28 cases, 12.6%), other subtypes identified in 9 patients (4.1%) **Figure 1**. Regarding tumor grade, grade II tumors were the most common (89 cases, 47.8%), followed by grade III (73 cases, 39.2%), and grade I (24 cases, 12.9%). According to the FIGO staging system, the most frequently observed stage was stage III (62 cases, 33.7%), followed by stage II (52 cases, 28.3%). Advanced-stage disease, defined as FIGO stage III-IV, was observed in 91 patients (49.5%). The median tumor size was 4.5 cm (IQR = 3). Detailed demographic and clinicopathological characteristics are presented in **Table 1**.

Treatment:

A total of 142 patients (65.1%) underwent surgical treatment. Among these, 110 patients (87.3%) underwent total abdominal hysterectomy (TAH) with bilateral salpingo-oophorectomy (BSO), while 11 patients (8.7%) underwent hysterectomy only. In addition, 165 patients received chemotherapy (97.1%). The most commonly administered regimen was paclitaxel (Taxol) combined with carboplatin, which was used in 102 patients (65%), followed by cisplatin only (20 cases, 12.7%). The median of chemotherapy cycles was 6 (IQR = 2). Furthermore, 149 patients (69%) received radiotherapy, and 27 patients received targeted

therapy using Avastin/Bevacizumab regimen (12.5%). Treatment characteristics of the study population are summarized in **Table 3**.

Recurrence:

Tumor recurrence was observed in 72 patients (31.3%). The mean age at recurrence was 50.98 ± 9.51 years. Among patients who experienced recurrence, 55 patients (76.3%) developed recurrence within two years of the initial treatment **Figure 4**. The pelvis was the most common site of recurrence (30 cases, 41.6%), followed by the vaginal vault (16 cases, 22.2%) and lymph nodes (15 cases, 20.8%). Detailed information regarding recurrence sites is presented in **Table 4**.

Binary Logistic Regression for Recurrence

Because complete follow-up time data were not consistently available in the medical records, recurrence was analyzed as a binary outcome rather than a time-to-event outcome; therefore, binary logistic regression was used instead of Cox regression. To reduce the number of variables included in the model, clinically relevant predictors previously associated with recurrence in the literature were selected. The final model included primary surgery, targeted therapy, and stage group. After adjustment, primary surgery, targeted therapy, and stage group 2 were significantly associated with higher odds of recurrence. Primary surgery was associated with increased odds of recurrence (adjusted OR = 8.90, $p < 0.001$), as was targeted therapy (adjusted OR = 16.94, $p < 0.001$). Patients in stage group 2 also had higher odds of recurrence compared with stage group 1 (adjusted OR = 2.46, $p = 0.020$), suggesting that these selected variables were independently associated with recurrence in this cohort **Table 5.** The distribution of recurrence according to stage group, primary surgery, and targeted therapy is illustrated in **Figure 5.**

Table 1. demographic and clinicopathological **c**haracteristics of patients with cervical cancer (n = 230).

Variable (n)	Frequency / Mean ± SD	Median (IQR)
Age – years	52.1 ± 12.26	52 (17)
Marital status (214)		
Married	206 (96.3%)	
Nonmarried	8 (3.7%)	
Smoking status (184)		
Smoker	41 (22.3%)	
Nonsmoker	143 (77.7%)	
Cervical Cancer subtype (222)		
SCC	185 (83.3%)	
ADC	28 (12.6%)	
Other	9 (4.1%)	
Tumor Grade (186)		
Grade I	24 (12.9%)	
Grade II	89 (47.8%)	
Grade III	73 (39.2%)	
FIGO stage (184)		
stage I	41 (22.3%)	

Variable (n)	Frequency / Mean ± SD	Median (IQR)
stage ll	52 (28.3%)	
stage III	62 (33.7%)	
stage IV	29 (15.8%)	
Stage Group (184)		
Low Stage	93 (50.5%)	
High Stage	91 (49.5%)	
Tumor size – cm	4.77 ± 2.43	4.5 (3)

SCC: Squamous Cell Carcinoma, ADC: Adenocarcinoma.

Table 2. Distribution of Patients Across Syrian Governorates.

Variable (n)	Frequency / Mean ± SD	Median (IQR)
Idlib	3 (1.3%)	
Aleppo	33 (14.7%)	
Damascus	73 (32.6%)	
Daraa	7 (3.1%)	
Deir ez-Zor	10 (4.5%)	
Hama	5 (2.2%)	
Al-Hasakah	7 (3.1%)	

Variable (n)	Frequency / Mean ± SD	Median (IQR)
Homs	23 (10.3%)	
Latakia	3 (1.3%)	
Quneitra	3 (1.3%)	
Raqqa	6 (2.7%)	
Rif Dimashq	45 (20.1%)	
Al-Suwayda	5 (2.2%)	
Tartus	1 (0.4%)	

Table 3. Treatment Characteristics of Patients with Cervical Cancer.

Variable (n)	Frequency / Mean ± SD	Median (IQR)			
Surgical Treatment (218)					
No	76 (34.9%)				
Yes	142 (65.1%)				
Type of Surgical Treatment (216)					
TAH + BSO	110 (87.3%)				
TAH	11 (8.7%)				
Other	5 (4%)				

Variable (n)	Frequency / Mean ± SD	Median (IQR)			
Chemotherapy (170)					
No	5 (2.9%)				
Yes	165 (97.1%)				
Type of Chemotherapy (157)					
Paclitaxel (Taxol) + Carboplatin	102 (65%)				
Cisplatin only	20 (12.7%)				
Carboplatin only	11 (7%)				
Other	24 (15.3%)				
Radiotherapy (216)					
No	67 (31%)				
Yes	49 (69%)				
Targeted Therapy (216)					
No	189 (87.5%)				
Yes	27 (12.5%)				

TAH: Total Abdominal Hysterectomy, BSO: Bilateral Salpingo-Oophorectomy.

Table 4. Distribution of Recurrence Sites Among Patients with Recurrent Cervical Cancer.

Variable (n)	Frequency / Mean ± SD	Median (IQR)
Site of Recurrence (72)		
Pelvis	30 (41.6%)	
Vaginal Vault	16 (22.2%)	
Lymph Nodes	15 (20.8%)	
Lung	9 (12.5%)	
Liver	7 (9.7%)	
Peritoneum	6 (8.3%)	
Other	6 (8.3%)	

Table 5. Binary Logistic Regression Analysis of Factors Associated with Recurrence.

Variable	Unadjusted OR	Unadjusted 95% CI	Unadjusted p	Adjusted OR	Adjusted 95% CI	Adjusted p
Primary surgery	4.36	2.00, 9.49	<0.001	8.9	3.30, 23.97	<0.001
Targeted therapy	9.68	3.10, 30.24	<0.001	16.94	4.29, 66.94	<0.001
Stage group	1.53	0.82, 2.87	0.183	2.46	1.15, 5.26	0.020

OR = odds ratio; CI = confidence interval. Reference categories: Primary Surgery (No), Targeted Therapy (No), Stage Group (Low).

Figure 1. Distribution of Histologic Subtypes Among Cervical Cancer Patients.

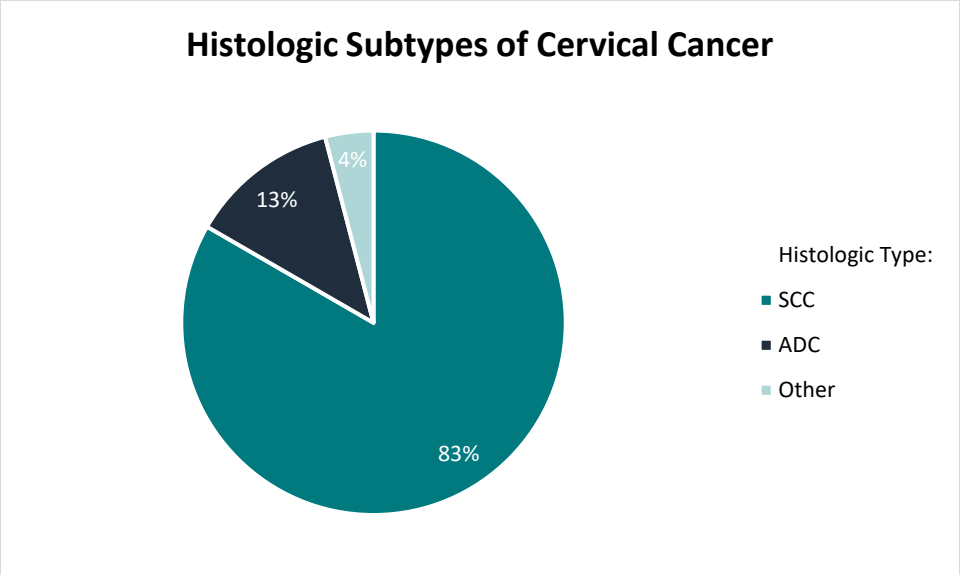


Figure 2. Distribution of Patients Across Syrian Governorates.

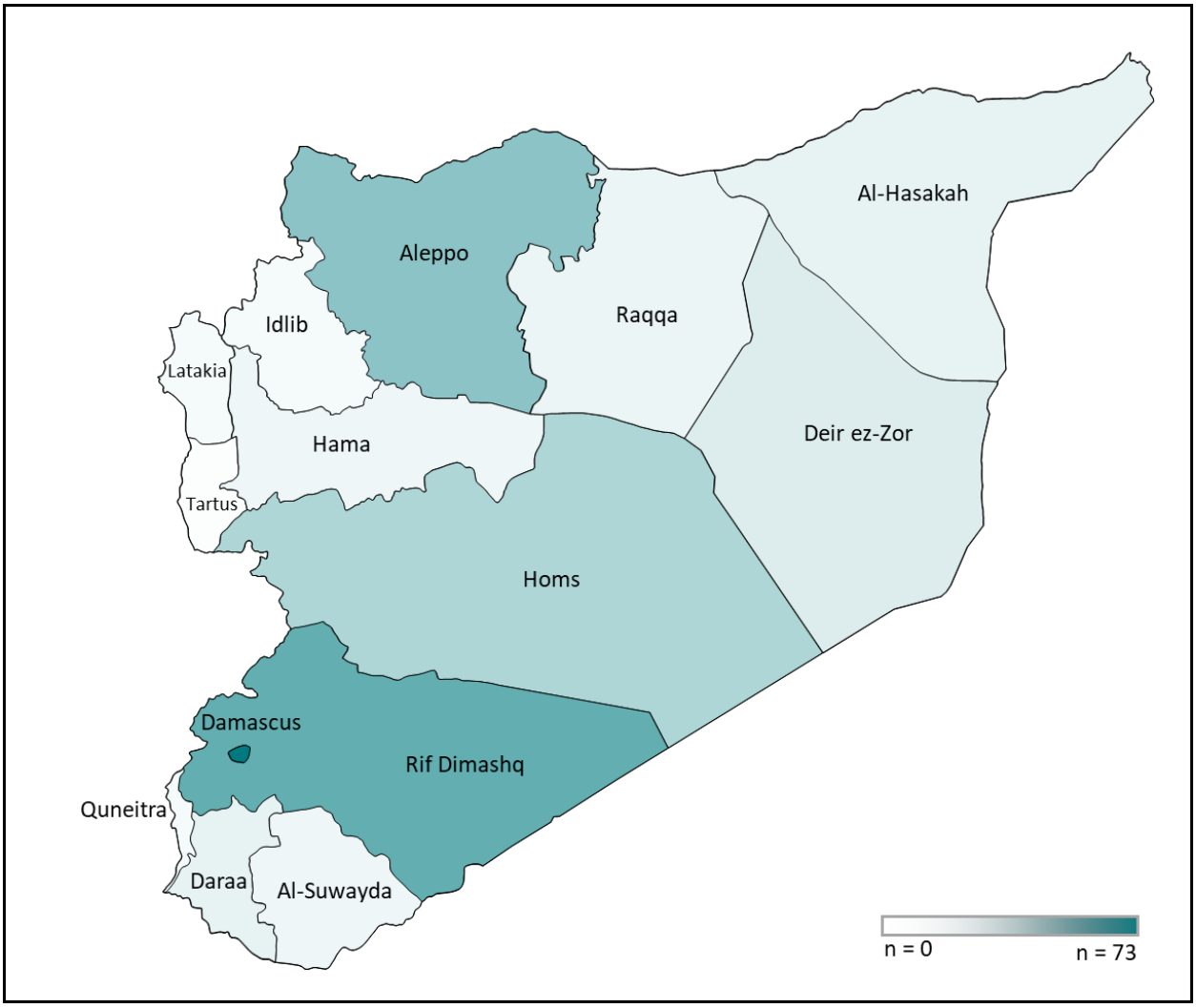
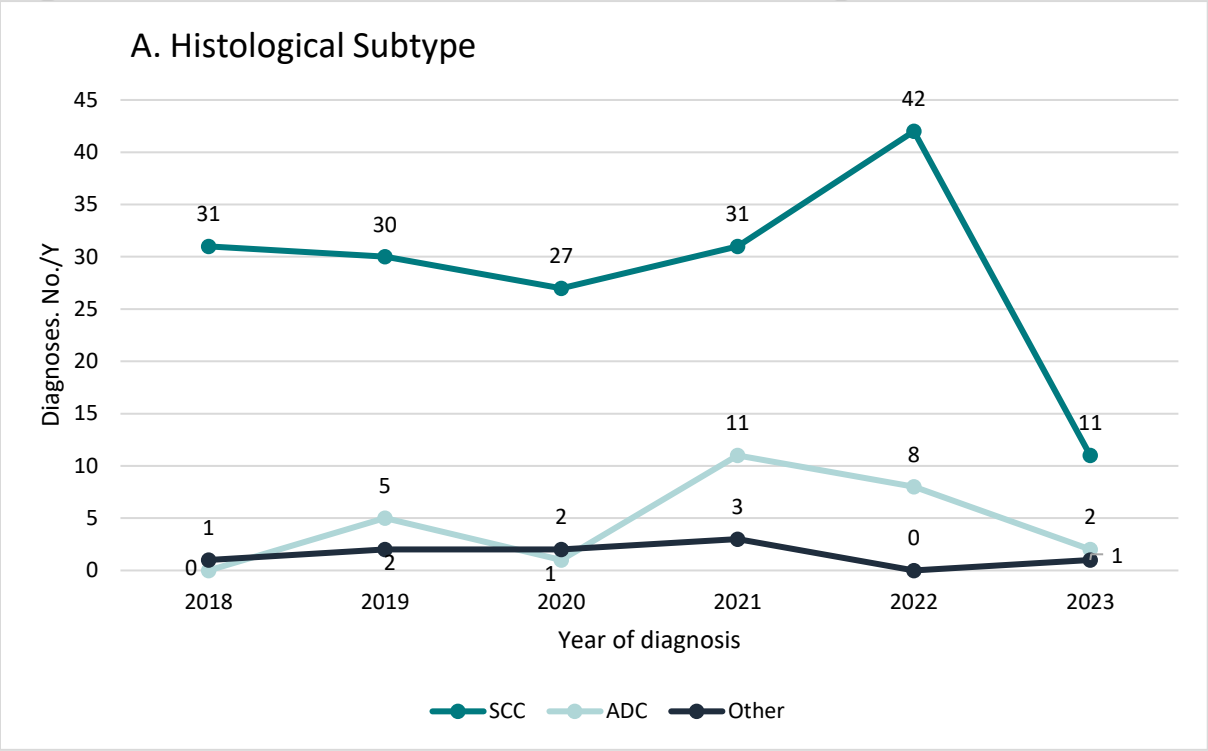
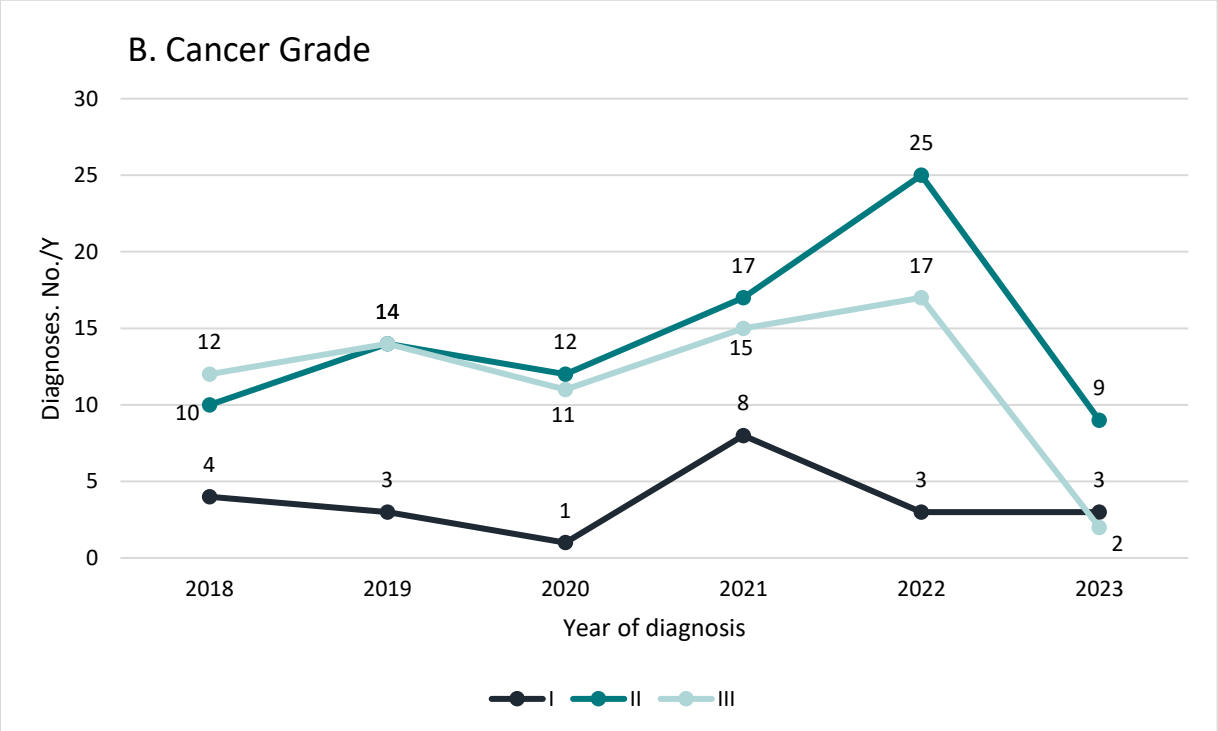

Al-Hasakah
Aleppo
Raqqa
Idlib
Latakia
Deir ez-Zor
Hama
Tartus
Homs
Damascus
Rif Dimashq
Quneitra
Daraa
Al-Suwayda
n = 0
n = 73

Figure 3. Annual Trends in Cervical Cancer Diagnoses, 2018-2023.





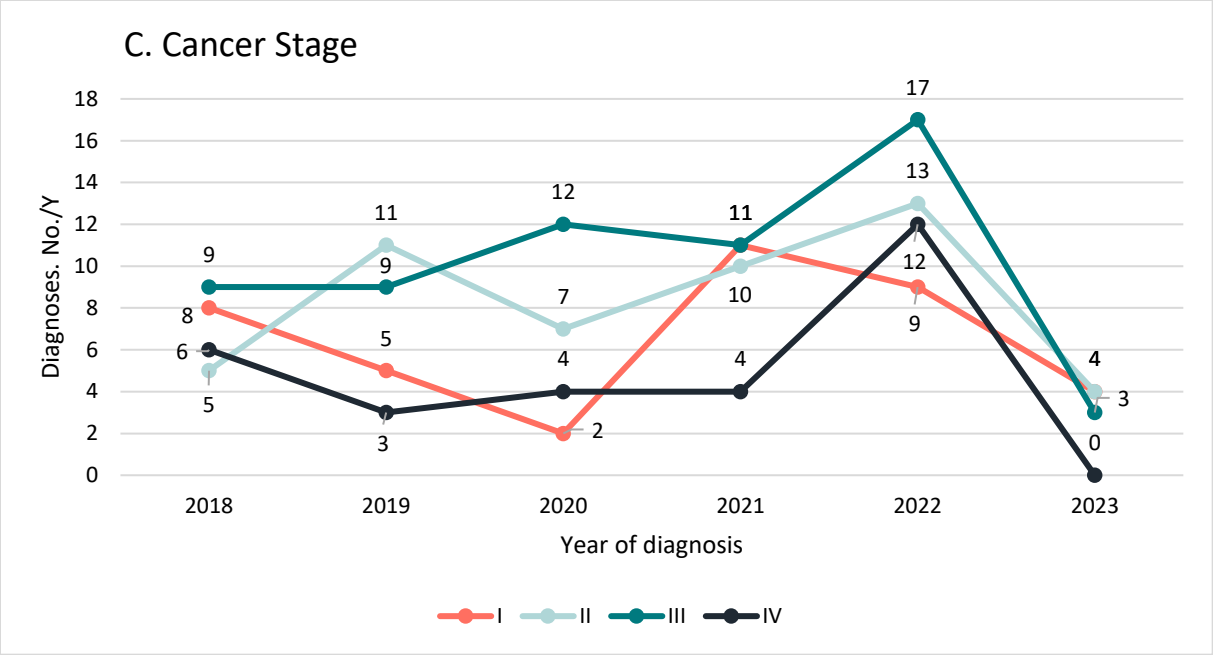


Figure 4. Recurrence Rate Over Follow-Up Among Syrian Patients with Cervical Cancer.

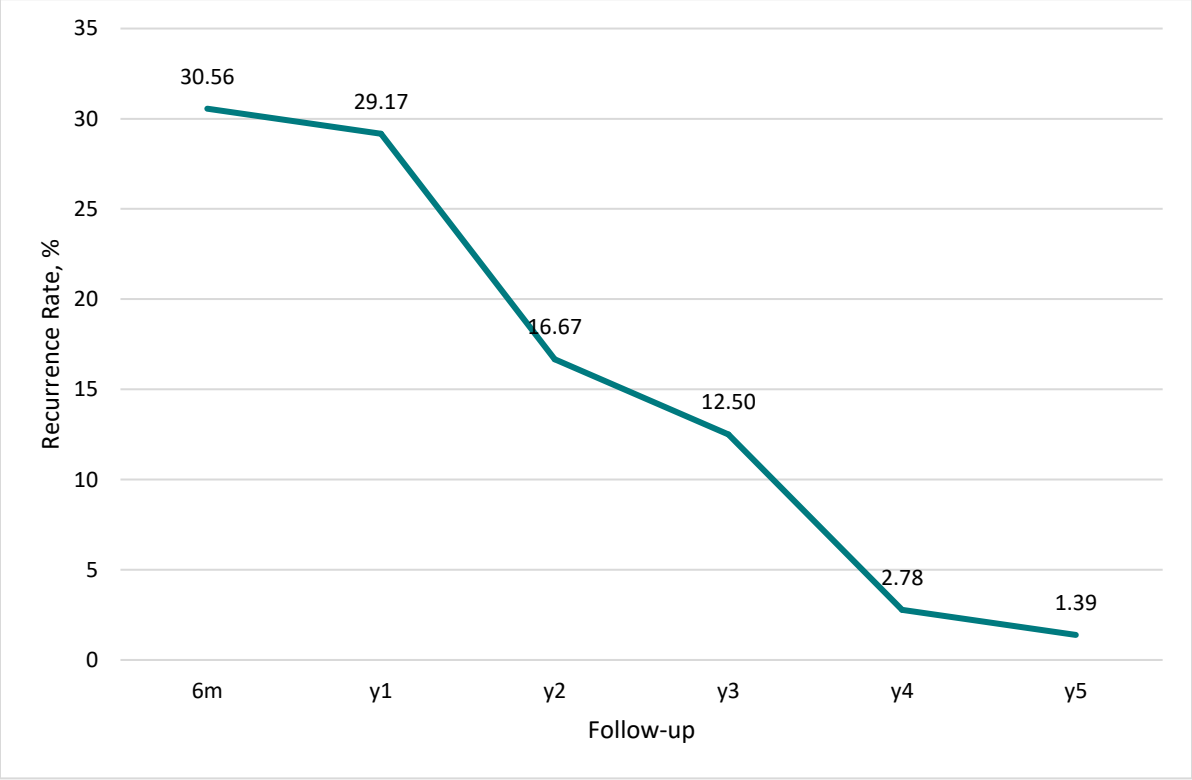
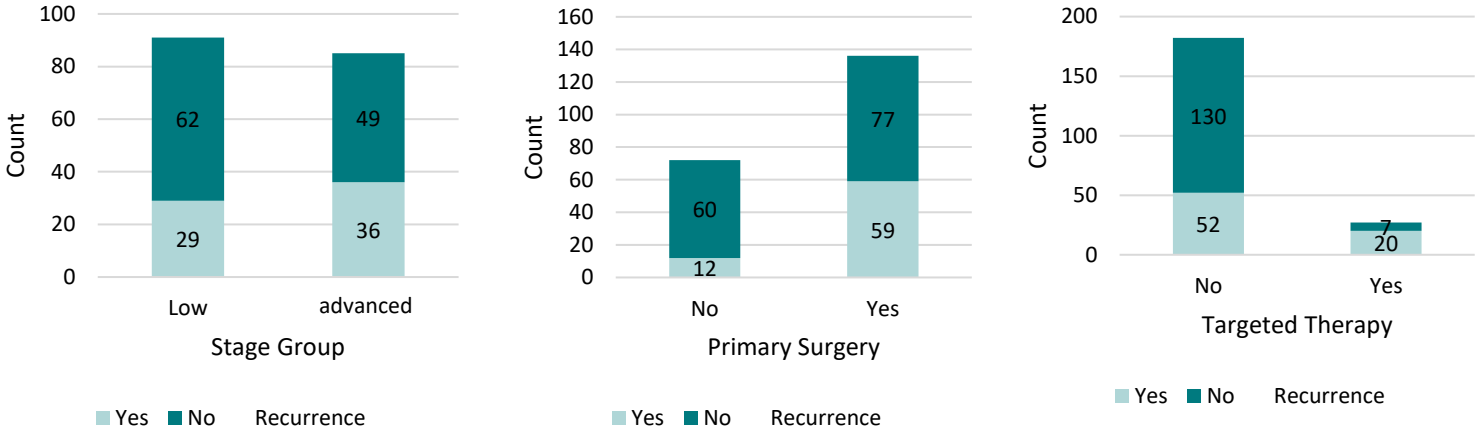


Figure 5. Distribution of Recurrence According to FIGO Stage Group, Primary Surgery Status, and Targeted Therapy Use in Patients with Cervical Cancer.



5)Discussion:

Tumor recurrence remains one of the major challenges in the management of cervical cancer despite advances in surgical techniques, radiotherapy, chemotherapy, and targeted therapies. In the present study, recurrence was observed in 31.3% of patients. This rate was considerably higher than the 8.5% recurrence rate reported by Li et al. in a large Chinese cohort study involving 4,358 patients [4], but lower than the 65% recurrence rate reported by Ali et al. in a Pakistani cohort [8]. These differences may be explained by variations in patient selection, stage distribution, treatment approaches, and follow-up duration across studies [4, 8]. Notably, almost half of our patients presented with advanced-stage disease (FIGO III–IV), which likely contributed to the relatively high recurrence rate observed.

Regarding the timing of recurrence, 76.3% of recurrent cases in our cohort occurred within the first two years following treatment. This finding is highly consistent with previous studies demonstrating that the majority of cervical cancer recurrences develop during the first two

years after primary treatment. Recent literature reported that recurrence most commonly occurs within the early post-treatment period [21], while Li et al. reported a median time to recurrence of 15.5 months, further emphasizing the critical importance of intensive surveillance during the first two years after treatment completion [8].
The anatomical pattern of recurrence observed in our study also aligns with previously published evidence[4] .

The pelvis represented the most common site of recurrence, accounting for 41.6% of all recurrent cases. Similarly, Campuzano et al. reported that central pelvic recurrence represented approximately 41.7% of recurrences [26], while Zhang et al. demonstrated that locoregional relapse remains the predominant pattern of treatment failure in cervical cancer patients. The predominance of pelvic recurrence highlights the persistent challenge of achieving durable local disease control despite multimodal treatment strategies.
Tumor burden may partially explain the observed recurrence pattern in our cohort. The median tumor size was 4.5 cm, exceeding the 4 cm threshold that has repeatedly been associated with poorer oncological outcomes. A recent meta-analysis by Hou et al. demonstrated that tumors larger than 4 cm were associated with significantly increased odds of recurrence (OR = 2.49) [27], supporting the role of tumor size as an important prognostic factor in cervical cancer.
Histologically, squamous cell carcinoma (SCC) was the predominant subtype in our cohort, accounting for 83.3% of cases. This finding is consistent with the established epidemiological distribution of cervical cancer worldwide and closely resembles the proportions reported in other contemporary studies [4].

Although adenocarcinoma represented only 12.6% of cases in our study, previous evidence suggests that glandular histology may be associated with less favorable outcomes. Chen et al. reported that adenocarcinoma was associated with inferior survival outcomes compared with SCC, suggesting a potentially more aggressive biological behavior [28,4].
Advanced-stage disease emerged as an independent predictor of

recurrence in our multivariable model (adjusted OR = 2.46). This finding is consistent with the current literature and further supports the well-established relationship between tumor stage and oncological outcomes. A recent meta-analysis demonstrated that advanced FIGO stage significantly increases the risk of recurrence, highlighting the adverse prognostic impact of extensive local invasion and metastatic spread at diagnosis [22].

The fact that nearly half of our patients presented with FIGO stage III–IV disease may therefore partially explain the substantial recurrence burden observed in this cohort.
Interestingly, primary surgery was independently associated with increased odds of recurrence (adjusted OR = 8.90).

Although surgery is generally considered a cornerstone of treatment for appropriately selected patients [4], this result should be interpreted cautiously. Because of the retrospective nature of the study, residual confounding and treatment-selection bias cannot be excluded. Patients selected for surgery may have differed from non-surgical patients in terms of disease characteristics, treatment pathways, or unmeasured prognostic variables that were not fully captured in the available dataset. Therefore, the observed association should not be interpreted as evidence that surgery itself increases recurrence risk.
Similarly, targeted therapy with bevacizumab was independently associated with recurrence in our multivariable analysis (adjusted OR = 16.94).

However, this finding should be interpreted cautiously and does not necessarily indicate a detrimental effect of bevacizumab itself. In routine clinical practice, bevacizumab is generally reserved for patients with recurrent, persistent, metastatic, or otherwise high-risk disease. [20].

Therefore, the observed association likely reflects confounding by indication, whereby patients receiving targeted therapy inherently have a poorer baseline prognosis and a higher risk of recurrence.

This interpretation is supported by the GOG-240 trial and subsequent real-world studies, which demonstrated improved survival outcomes among patients treated with bevacizumab-containing regimens despite their more advanced disease characteristics [20,24].
Treatment patterns in our cohort generally reflected contemporary management strategies for cervical cancer.

Surgical treatment was performed in approximately two-thirds of patients, with total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy being the most commonly utilized procedure. Furthermore, paclitaxel combined with carboplatin represented the most frequently administered chemotherapy regimen. These findings are consistent with current therapeutic practices reported in both clinical trials and real-world observational studies evaluating cervical cancer treatment outcomes [20,29].
The present study provides important real-world data regarding recurrence patterns and predictors of recurrence among cervical cancer patients treated at Al-Bairouni University Hospital, the largest oncology referral center in Syria [30].

Nevertheless, several limitations should be acknowledged. The retrospective design may introduce information bias and limits the ability to establish causal relationships. In addition, incomplete follow-up data prevented the use of time-to-event analyses such as Cox proportional hazards regression.

Finally, the single-center nature of the study may limit the generalizability of the findings to other populations.
Despite these limitations, our findings contribute valuable regional evidence regarding cervical cancer recurrence and support the growing body of literature emphasizing the importance of tumor stage, tumor burden, and close post-treatment surveillance in determining patient outcomes.

6)Conclusion:

In conclusion, this study establishes the first comprehensive, real-world epidemiological benchmark for cervical cancer recurrence patterns and predictors in Syria, utilizing nationwide data from Al-Bairouni University Hospital. The documented overall recurrence rate of 31.3% and the aggressive temporal failure pattern wherein 76.3% of recurrences manifest within the first 24 months post-treatment highlight the high-risk nature of this cohort and reinforce the critical necessity for heavily front-loaded post-treatment surveillance protocols. Locoregional pelvic failure remains the primary pathway of treatment failure (41.6%), an anatomical predilection fundamentally driven by massive baseline tumor burden (median size of 4.5 cm) and advanced FIGO staging (49.5% Stage III–IV). Furthermore, multivariable modeling successfully explored advanced stage as a significant predictor of recurrence, while demonstrating the profound impact of confounding by indication regarding surgical intervention and targeted systemic therapies. Ultimately, evaluating these clinical parameters within this specific demographic provides Syrian clinicians with vital, context-specific evidence to optimize patient risk-stratification, refine follow-up strategies, and guide therapeutic decision-making in resource-limited oncology settings.

7)Recommendations:

Based on the findings of the present study, as well as the available evidence regarding cervical cancer screening practices among Syrian women, we recommend the following:

1. Strengthening Cervical Cancer Awareness and Screening Programs

The findings of this study demonstrated that nearly half of the patients presented with advanced-stage disease (FIGO III–IV), highlighting the

critical importance of early detection. This recommendation is further supported by the findings of our previous study on cervical cancer screening among Syrian women, which revealed low uptake of Pap smear testing and identified multiple barriers to screening, including limited awareness, fear, and social embarrassment. Therefore, enhancing public health education initiatives and implementing organized national cervical cancer screening programs are strongly recommended.

2. Intensifying Follow-up During the First Two Years After Treatment

Since 76.3% of recurrence cases in our cohort occurred within the first two years following completion of primary treatment, this period represents the highest-risk interval for disease recurrence. Accordingly, regular and intensive follow-up programs should be implemented during this critical period to facilitate early detection of recurrence and improve opportunities for timely therapeutic intervention.

3. Closer Surveillance of Patients with Advanced-Stage Disease

Given that advanced-stage disease was independently associated with an increased risk of recurrence, patients presenting with advanced FIGO stages should be considered a high-risk group requiring closer surveillance and more comprehensive periodic assessment following treatment.

4. Strengthening the Role of the Multidisciplinary Team

Cervical cancer cases should be routinely discussed within a multidisciplinary tumor board involving gynecologic oncologists, medical oncologists, radiation oncologists, pathologists, and radiologists. Such an approach may optimize treatment planning, improve clinical decision-making, and enhance patient outcomes.

5. Developing Patient Tracking and Follow-up Systems

The establishment of electronic databases and structured patient-tracking systems is recommended to improve post-treatment follow-up, reduce loss to follow-up, and facilitate earlier identification of recurrent disease.

6. Conducting Future Multicenter Studies

Further multicenter studies employing standardized follow-up protocols are needed to validate the recurrence risk factors identified in this study and to assess the generalizability of these findings across broader patient populations.

7. Further Investigation of the Relationship Between Treatment Modalities and Recurrence

Although primary surgery and targeted therapy were associated with increased odds of recurrence in the multivariable analysis, the potential influence of selection bias and residual confounding should be considered when interpreting these findings. Therefore, future prospective studies are warranted to further investigate these associations and clarify the true impact of different treatment modalities on recurrence risk.

8. Improving Local Disease Control Strategies

Given that the pelvis represented the most common site of recurrence in this cohort, accounting for 41.6% of recurrent cases, efforts aimed at improving local disease control should be prioritized. Adherence to evidence-based treatment protocols, optimization of radiotherapy delivery, and appropriate patient selection for surgical management may contribute to reducing pelvic recurrence and improving long-term oncological outcomes.

REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours. 5th ed. Vol. 4. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.

2. Filho AM, Laversanne M, Ferlay J, Colombet M, Piñeros M, Znaor A, et al. Global burden of gynaecological cancers in 2022 and projections to 2050. J Glob Health. 2024;14:04155.

3. Rejaibi S, Ferrari A, et al. Global burden, trends, and endometrial and ovarian cancer mortality attributable to high body-mass index in 1990–2023. Cancers. 2024;18(1):157.

4. Ali B. Evaluation of the Frequency and Patterns of Cervical Cancer Recurrence After Treatment Using 18F-FDG PET-CT: A Cross-Sectional Study. Health Sci Rep. 2025;8(11):e71566.

5. American Cancer Society. Global Cancer Statistics 2024: Cancer cases expected to rise to 35 million worldwide by 2050. Atlanta: American Cancer Society; 2024.

6. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer worldwide in 2020: a collaborative systematic analysis. Lancet Glob Health. 2020;8(2):e191-e203.

7. World Health Organization. Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. Geneva: World Health Organization; 2020.

8. Li J, Liu G, Luo J, Yan S, Ye P, Wang J, et al. Cervical cancer prognosis and related risk factors for patients with cervical cancer: a long-term retrospective cohort study. Sci Rep. 2022;12(1):13994.

9. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2007;370(9590):890-907.

10. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the Syrian Arab Republic. Summary Report 10 March 2023. Barcelona: ICO/IARC HPV Information Centre; 2023.

11. Ataya J, Alotaki B, Alhammadi K, Homsi TA, Abboud W, Sahlieh H. Knowledge, attitudes, and practices regarding cervical cancer screening among women in Damascus, Syria: A cross-sectional study. Women's Health. 2026;22:17455057261443140.

12. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003;348(6):518-527.

13. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. Cancer Causes Control. 2003;14(9):805-814.

14. Massad LS, Xie X, D'Souza G, et al. Incidence of cervical precancers among HIV-seropositive women. Am J Obstet Gynecol. 2015;212(5):606.e1-606.e8.

15. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. Lancet. 2002;359(9312):1093-1101.

16. International Agency for Research on Cancer. Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 91. Lyon: IARC Press; 2007.

17.Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory

Notes. 3rd ed. Cham: Springer; 2015.

[18] Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma

of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2019;145(1):129-135.

[19] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cervical Cancer, Version 2025. Plymouth Meeting: NCCN; 2025.

[20] Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in

advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014;370(8):734–743.

[21] Thongkhao P, Janmunee N, Tangkananan A. Prognostic factors for post-recurrence survival among patients with locally

advanced cervical cancer who received concurrent chemoradiation. Rep Pract Oncol Radiother. 2022;27(4):615–623.

[22] Hou W, Ma Y, Sun S, Gao Y, Ling J, Shi R. Predictive factors for postoperative recurrence in early cervical cancer

patients: a meta-analysis. Front Surg. 2025;12:1588558.

[23] Tanigawa T, Takeshima N, Ishikawa H, Nishio S, Usami T, Yamawaki T, et al. Paclitaxel-carboplatin and bevacizumab

combination with maintenance bevacizumab therapy for metastatic, recurrent, and persistent uterine cervical cancer: an

open-label multicenter phase II trial (JGOG1079). Gynecologic Oncology. 2022;165(3):413–419.

[24] Mohamad B, Saifo M. Real-world evaluation of bevacizumab plus platinum and paclitaxel for advanced cervical cancer: a

single-arm study from Syria. Ecancermedicalscience. 2026;20:2066.

[25] Manachi M, et al. Oncology services and hospital capacities during the Syrian crisis: Al-Bairouni University Hospital as a

case study. Lancet Glob Health. 2022;10:e11656653.

[26] Moreira ASL, Cunha TM, Esteves S. Cervical cancer recurrence – can we predict the type of recurrence?. Diagn Interv

Radiol. 2020;26(5):403–410.

27. Wang R, Chen X, Gao C. To investigate the efficacy of 125I seed implantation in the treatment regimen of pelvic recurrence after early cervical cancer surgery and to analyse prognostic factors. Sci Rep. 2021;11(1):11421.

28. Chen F, Chen L, Zhang Y, Shi L, Xu H, Song T. Survival Comparison Between Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma for Radiotherapy-Treated Patients with Stage IIB-IVA Cervical Cancer. Front Oncol. 2022;12:895122.

29. Ma Y, Shi S. The impact of sequential chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy on prognosis in adjuvant treatment after radical hysterectomy for cervical cancer. World J Surg Oncol. 2025;23(1):54.

30. Al-Bitar A, Al-Jojo F, Marawi Z, Kadri M, Awak MA, Al-Ahmad R, et al. Epidemiology of head and neck cancers in Syria: An analysis from the national oncology center. J Clin Oncol. 2026;44(16_suppl):e18122.