الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

الشعبة الهضمية

دور الايكو عبر التنظير في التشخيص والتقييم المرحلي البدئي والثانوي لأورام البنكرياس

رسالة مقدمة لنيل درجة الدكتوراه في أمراض الجهاز الهضمي

إعداد

د. لمه ياسين غنيمه

بإشراف

د. أيمن فهد علي ، أستاذ مساعد في كلية الطب البشري جامعة دمشق

دمشق ٢٠٢٤

شكر وتقدير

أتقدم بأسمى معاني الشكر والتقدير والامتنان لأصحاب الفضل والمنة وأعبر عن أعلى درجات الحب لكل من بذل مثقال ذرة من دعم أو عطاء أو توجيه وأخص بالذكر

إلى من أحاطني برعايته الالهية ويسر لي السبل رغم وعورتها إلى من كان معي ومجيباً لدعائي

ربي الغفور الودود

إلى قدوتي ومعلمي ومن تمنيت أن أخطي على خطاه في الدنيا وأرافقه في الجنة

سيدي وحبيبي رسول الله صل عليك الله وسلم

إلى من حملتني تسعاً ورعتني وربتني وماتزال كذلك إلى منبع الحب والحنان إلى منبع العطاء

أمي الحبيبة

إلى من ساندني ودعمني أيدني ورعاني وكان ومازال سندي وقوتي ومستشاري وحبيبي

أبي الحبيب

إلى من كان عوناً وسنداً علمياً لم يبخل علي بجهده أو عطاءه إلى منبع العطاء الهضمي

أستاذ الغالي أ.د.أيمن علي

إلى جميع أساتذتي الأفاضل الكرام من كان لهم فضل علي في العلم والمعرفة والدعم والمساندة فضلكم لا ينسى جزاكم الله عني كل خير .

إلى إخوتي وأحبتي من لا يهنأ يومي إلا بوجودهم وأولادهم دمتم لي خير أسرة .

إلى جميع أصدقائي رفقاء دربي وإلى أهلي جميعاً القريب منهم والبعيد جمعنا الله بكم جميعاً على الخير والسعادة.

فهرس المحتويات

اسم المقطع أو الفقرة	رقم الصفحة
القسم النظري	١
١. مقدمة	٢
٢. الوبائيات وعوامل الخطوة	٢
٣. المميزات النسيجية والجزيئية	٥
٤. التظاهرات السريرية والأعراض	٧
٥. المقاربة التشخيصية	٨
٥.١. تقنيات التشخيص والتصوير	٨
٥.٢. أساسيات التشخيص والتصوير والتقييم المرحلي حسب NCCN 2024	٩
٥.٣. الايكو التنظيري في التقييم المرحلي لأورام البنكرياس	١٤
٥.٤. تقنيات EUS	١٥
٥.٤.١. كشف سرطان البنكرياس	١٥
٥.٤.٢. تشخيص سرطان البنكرياس	١٨
٥.٤.٣. الرشافة بالابرة الدقيقة EUS–FNA مع استخدام مشعرات الحمض النووي DNA	٢٠
٥.٥. الايكو عبر التنظير في التقييم المرحلي لسرطان البنكرياس	٢١
٥.٦. دقة EUS	٢٣
٥.٦.١. التقييم المرحلي حسب TNM	٢٣
٥.٦.٢. الغزو الوعائي	٢٤

٥.٧. المقارنة بين EUS والطرائق التصويرية الأخرى	٢٥
٥.٧.١. الطبقي المحوري الحلزوني	٢٥
٥.٧.٢. الطبقي المحوري متعدد الكواشف مع المادة الظليلة	٢٦
٥.٧.٣. المرنان	٢٦
٥.٨. المشعرات المصلية	٢٧
٦. التحري	٢٨
٧. تحديد المرحلة	٢٨
٨. معايير الاستئصال الجراحي بعد العلاج الكيماوي السابق للجراحةNeuadjuvant حسب NCCN 2024	٣١
٨.١. المتابعة بعد العلاج السابق للجراحة Neuadjuvant	٣١
٩. العلاج	٣٢
٩.١. القابل للاستئصال والحدي	٣٢
٩.٢. المرض المتقدم موضعياً	٣٥
٩.٣. المرض المنتقل	٣٦
٩.٤. العلاج الداعم	٣٧
القسم العملي	٤٠
الملخص باللغة العربية	٤١
الملخص باللغة الانكليزية	٤٤
١. مقدمة	٤٧
٢. مشكلة البحث	٤٨
٣. تساؤلات البحث	٤٩

٤. فرضيات البحث	٤٩
٥. مسلمات البحث	٤٩
٦. أهداف البحث	٥٠
٧. أهمية البحث	٥٠
٨. مبررات البحث	٥٠
٩. تعاريف عملية في الدراسة	٥١
١٠.تصميم البحث وطرائقه	٥٢
١١.الاستبيانات الخاصة بجمع البيانات	٦٢
١٢.النتائج	٦٦
١٣.المناقشة	٩٧
١٤.الخلاصة والاستنتاجات	١٠٤
١٥.محددات البحث	١٠٥
المراجع	١٠٦

فهرس الوسائل الايضاحية

قائمة الجداول

رقم الجدول	اسم الجدول	رقم الصفحة
الجدول رقم ١	مواصفات الطبقي المحوري حسب NCCN 2024	١٠
الجدول رقم ٢	مواصفات المرنان حسب NCCN 2024	١١
الجدول رقم ٣	تقرير للتقييم الشعاعي حسب NCCN 2024	١٢
الجدول رقم ٤	تصنيف التحديد المرحلي حسب TNM لأورام البنكرياس حسب AJCC	٢٤
الجدول رقم ٥	التصنيف حسب القابلية للجراحة وفقاً لـ IAP و MDACC	٢٩
الجدول رقم ٦	تحديد القابلية للاستئصال حسب NCCN 2024	٣٠
الجدول رقم ٧	التعليمات الناظمة لعلاج أورام البنكرياس حسب المؤلفين	٣٨
الجدول رقم ٨	تعريف التوافق	٦٠
الجدول رقم ٩	استبيان لجمع البيانات ماقبل الجراحة	٦٢
الجدول رقم ١٠	استبيان لجمع البيانات أثناء الجراحة	٦٥
الجدول رقم ١١	تشخيص الحالة حسب EUS	٦٦
الجدول رقم ١٢	السبب وراء كون النتائج غير حاسمة	٦٧
الجدول رقم ١٣	استطباب الاجراء	٦٨
الجدول رقم ١٤	نوع الوعاء المرتشح	٧١
الجدول رقم ١٥	الارتشاح الوعائي حسب موقع الورم	٧٢
الجدول رقم ١٦	التشارك في الارتشاح الوعائي بين الأوعية المرتشحة	٧٢

الجدول رقم ١٧	المجموعات العقدية المصابة حسب EUS	٧٤
الجدول رقم ١٨	التشارك في الاصابات العقدية	٧٥
الجدول رقم ١٩	المجموعات العقدية المصابة حسب موقع الورم بناء على موجودات EUS	٧٦
الجدول رقم ٢٠	ملخص التوافق بين EUS و CT	٨١
الجدول رقم ٢١	دراسة التوافق بين EUS و CT	٨٢
الجدول رقم ٢٢	تفسير قيم كابا	٨٣
الجدول رقم ٢٣	جدول ٢*٢ الارتشاح الوعائي في EUS * الارتشاح الوعائي حسب CT	٨٣
الجدول رقم ٢٤	اختبار كابا لدراسة التوافق في الارتشاح الوعائي بين EUS و CT	٨٣
الجدول رقم ٢٥	جدول ٢*٢ لدراسة الاصابة العقدية في EUS * الاصابة العقدية حسب CT	٨٤
الجدول رقم ٢٦	اختبار كابا لدراسة التوافق في الاصابة العقدية بين EUS و CT	٨٤
الجدول رقم ٢٧	جدول ٢*٢ لدراسة القابلية للجراحة على EUS * القابلية للجراحة على CT	٨٤
الجدول رقم ٢٨	اختبار كابا لدراسة التوافق في القابلية للجراحة الجذرية EUS و CT	٨٤
الجدول رقم ٢٩	ملخص لمقارنة التوافق بين الجراحة والطبقي مع الجراحة وEUS	٨٨
الجدول رقم ٣٠	دراسة التوافق بين الجراحة وكل من CT و EUS	٨٩
الجدول رقم ٣١	جدول ٢*٢ لدراسة التوافق في الارتشاح الوعائي بين الجراحة وEUS	٩٠
الجدول رقم ٣٢	اختبار كابا لدراسة التوافق في الارتشاح الوعائي بين الجراحة وEUS	٩١
الجدول رقم ٣٣	جدول ٢*٢ لدراسة التوافق في الارتشاح الوعائي بين الجراحة وCT	٩١
الجدول رقم ٣٤	اختبار كابا لدراسة التوافق في الارتشاح الوعائي بين الجراحة وCT	٩١
الجدول رقم ٣٥	جدول ٢*٢ لدراسة التوافق في الاصابة العقدية بين الجراحة وEUS	٩٢

الجدول رقم ٣٦	اختبار كابا لدراسة التوافق في الاصابة العقدية بين الجراحة وEUS	٩٢
الجدول رقم ٣٧	جدول ٢*٢ لدراسة التوافق في الاصابة العقدية بين الجراحة وCT	٩٢
الجدول رقم ٣٨	اختبار كابا لدراسة التوافق في الاصابة العقدية بين الجراحة وCT	٩٣
الجدول رقم ٣٩	جدول ٢*٢ لدراسة التوافق في القابلية للجراحة الجذرية بين الجراحة وEUS	٩٣
الجدول رقم ٤٠	اختبار كابا لدراسة التوافق في القابلية للجراحة الجذرية بين الجراحة وEUS	٩٣
الجدول رقم ٤١	جدول ٢*٢ لدراسة التوافق في القابلية للجراحة الجذرية بين الجراحة وCT	٩٤
الجدول رقم ٤٢	اختبار كابا لدراسة التوافق في القابلية للجراحة الجذرية بين الجراحة و CT	٩٥
الجدول رقم ٤٣	معايير الدقة لكل من CT و EUS	٩٥
الجدول رقم ٤٤	معايير الدقة لكل من CT و EUS مقارنة بالجراحة كمعيار ذهبي ومقارنتها مع الدراسات السابقة	٩٩
الجدول رقم ٤٥	دراسة التوافق بين EUS و CT ومقارنة النتائج مع الدراسة المرجعية	١٠٠
الجدول رقم ٤٦	ملخص التوافقات المدروسة وأهميتها الاحصائية	١٠٤
الجدول رقم ٤٧	الاستنتاجات النهائية	١٠٥

قائمة الأشكال والصور

رقم الشكل أو الصورة	اسم الشكل	رقم الصفحة
الصورة رقم ١	أشيع الأعراض والعلامات لورم البنكرياس حسب التوضع	١٨
الصورة رقم ٢	آفة كتلية صلدة ضمن رأس البنكرياس	٥٤
الصورة رقم ٣	آفة كتلية صلدة كبيرة ضمن رأس البنكرياس ترتشح بالوريد المساريقي العلوي	٥٤
الصورة رقم ٤	برانشيم بنكرياسي سليم (الرأس)	٥٥
الصورة رقم ٥	برانشيم بنكرياسي سليم (الجسم والذيل)	٥٥
الصورة رقم ٦	برانشيم بنكرياسي مصاب (علامات التهاب بنكرياس مزمن ، تكلسات برانسيمية)	٥٥
الصورة رقم ٧	برانشيم بنكرياسي مصاب (علامات التهاب بنكرياس مزمن ، تكلسات قنوية)	٥٥
الصورة رقم ٨	كتلة رأس بنكرياس توسع القناة البنكرياسية وترتشح بالوريد المساريقي العلوي	٥٥
الصورة رقم ٩	كتلة رأس بنكرياس مميزة عن البرانشيم البنكرياسي المجاور	٥٥
الصورة رقم ١٠	توسع في القناة البنكرياسية	٥٦
الصورة رقم ١١	توسع في القناة البنكرياسية مابعد الكتلة	٥٦
الصورة رقم ١٢	توسع القناة الجامعة مع امتداد الورم ضمنها	٥٦
الصورة رقم ١٣	توسع القناة الجامعة مع امتداد الورم ضمنها	٥٦
الصورة رقم ١٤	توسع المرارة وامتلاءها بالطين الصفراوي	٥٧

الصورة رقم ١٥	كمية قليلة من السائل الحر (حبن)	٥٧
الصورة رقم ١٦	ورم بنكرياس يرتشح في الوعاء المجاور	٥٨
الصورة رقم ١٧	ورم بنكرياس يشوه الوعاء المجاور ويغيب الحدود الفاصلة بينه وبين الوعاء	٥٨
الصورة رقم ١٨	ورم بنكرياس يغيب الحدود الفاصلة بينه وبين الوعاء	٥٨
الصورة رقم ١٩	ورم بنكرياس يشوه وريد الباب ويغيب الحدود الفاصلة معه	٥٨
الصورة رقم ٢٠	ورم بنكرياس يمتد ضمن لمعة وريد الباب	٥٨
الصورة رقم ٢١	ورم بنكرياس يمتد ضمن لمعة وريد الباب ويشوه حوافه	٥٨
الصورة رقم ٢٢	عقدة لمفاوية مشتبهة	٥٩
الصورة رقم ٢٣	عقدة لمفاوية ارتكاسية	٥٩
الصورة رقم ٢٤	EUS–FNA من كتلة بنكرياس	٥٩
الصورة رقم ٢٥	EUS–FNA من كتلة بنكرياس	٥٩
الشكل رقم ١	مخطط مختصر للدراسة	٦١
الشكل رقم ٢	تشخيص الحالة حسب EUS	٦٧
الشكل رقم ٣	موقع الورم حسب EUS	٦٩
الشكل رقم ٤	أبعاد الورم حسب EUS	٦٩
الشكل رقم ٥	شيوع الارتشاح الوعائي والاصابات العقدية حسب EUS	٧٠
الشكل رقم ٦	أشيع الأوعية المرتشحة حسب EUS	٧٠
الشكل رقم ٧	شيوع الاصابة العقدية حسب EUS	٧٤
الشكل رقم ٨	أشيع المجموعات العقدية المصابة حسب EUS	٧٥
الشكل رقم ٩	تصنيف TNM حسب موجودات EUS	٧٧
الشكل رقم ١٠	النقائل ونوعها حسب موجودات EUS	٧٧

الشكل رقم ١١	شيوع الارتشاح في وريد الباب عند مرضى الحبن المكتشف بالـEUS	٧٨
الشكل رقم ١٢	القابلية للجراحة حسب EUS	٧٩
الشكل رقم ١٣	التوافق في التشخيص والحجم بين EUS و CT	٧٩
الشكل رقم ١٤	التوافق في الارتشاح الوعائي بين EUS و CT	٨٠
الشكل رقم ١٥	التوافق في الاصابة العقدية بين EUS و CT	٨٠
الشكل رقم ١٦	التوافق في تحديد القابلية للجراحة الجذرية بين EUS و CT	٨١
الشكل رقم ١٧	القابلية للجراحة بعد الفتح	٨٥
الشكل رقم ١٨	مقارنة التوافق بين الجراحة والطبقي و الجراحة وEUS	٨٥
الشكل رقم ١٩	مقارنة التوافق في التشخيص بين الجراحة والطبقي مع التوافق بين الجراحة و EUS	٨٦
الشكل رقم ٢٠	مقارنة التوافق في الاصابة العقدية بين الجراحة والطبقي مع الجراحة وEUS	٨٦
الشكل رقم ٢١	مقارنة التوافق في الارتشاح الوعائي بين الجراحة والطبقي مع الجراحة و EUS	٨٧
الشكل رقم ٢٢	مقارنة التوافق في النقائل بين الجراحة والطبقي مع الجراحة و EUS	٨٧
الشكل رقم ٢٣	المرضى المجرى لهم EUS–FNA	٩٦
الشكل رقم ٢٤	أسباب عدم اجراء الخزعة	٩٦

مصطلحات

الاختصار	الاسم كامل	المعنى
BMI	Body Mass Index	مشعر كتلة الجسم
HR	Hazard Ratio	نسبة الخطر
RR	Relative Risk	الخطر النسبي
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	شبكة السرطان المشتركة العالمية
PDAC	Pancreatic Duct AdenoCarcinoma	الكارسينوما الغدية القنوية البنكرياسية
IPMN	Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms	التنشوءات المخاطية الحليمية داخل قنوية
MRCP	Magnetic Resonance cholangiopancreatography	تصوير البنكرياس والطرق الصفراوية بالرنين المغناطيسي
PET-CT	Positron Emission Tomography/ Computed Tomography	التصوير المقطعي بالاصدار البوزيتروني / التصوير المقطعي المحوسب
MIP	Maximum intensity Projection	تقنية الشدة العظمى
MDCT	Multidetector Computed Tomography	التصوير المقطعي المحوسب متعدد الكواشف
MRI	Magnetic Resonance Imaging	التصوير بالرنين المغناطيسي
EUS	Endoscopic UltraSound	أمواج فوق الصوتية بالتنظير الايكو التنظيري
EUS-FNA	Endoscopic UltraSound-Fine Needle Aspiration	الارشافة بالإبرة الدقيقة بتوجيه الايكو التنظيري
CE-EUS	Contrast Enhanced Endoscopic Ultrasound	الايكو التنظيري مع استخدام مواد الحقن

عسر تنسج عالي الدرجة	High Grade Dysplasia	**HGD**
تنشؤ كيسي مخاطي	Mucinous cyst Neoplasm	**MCN**
التألق بالمكان	Fluorescence In Situ Hybridization	**FISH**
الجمعية الأمريكية المشتركة للسرطان	American Joint Committee on Cancer	**AJCC**
التصوير المقطعي الحوسب مع الحقن	Contrast Enhanced–Multidetector Computed Tomography	**CE–MDCT**
مركز أندرسون للسرطان	MD– Anderson Cancer Center	**MDACC**
جمعية أمراض البنكرياس العالمية	International Association of Pancreatology	**IAP**
الجذع الزلاقي	Celiac Axis	**CA**
الشريان المساريقي العلوي	Superior Mesenteric Artery	**SMA**
الشريان الكبدي الأصلي	Common Hepatic Artery	**CHA**
وريد الباب	Portal Vein	**PV**
مجموعة الدراسة الأوربية لسرطان البنكرياس	European Study Group for Pancreatic Cancer	**ESPAC**
الباكليتاكسيل ذو الجزيئات الدقيقة المرتبطة بالألبومين	Nanoparticle albumin – bound Paclitaxel	**Nab– Paclitaxel**
فاصلة الثقة	Confidence interval	**CI**
قيمة P	P–value	**P**
5–Fluorouracil Folinic Acide(Leucovorine) Irinotecan Oxaliplatin	Modified FOLFIRINOX	**mFOLFIRINOX**
مجموعة الأورام الشرقية التعاونية	Eastern Cooperative Oncology Group	**ECOG**

القسم النظري

سرطان البنكرياس

١. مقدمة Introduction:

مازال سرطان البنكرياس خباثة عالية الوفيات وسيكون السبب الثاني لوفيات السرطان في الولايات المتحدة الأمريكية في ٢٠ للـ٣٠ سنة القادمة . معدل البقيا عند التشخيص١٠% في الولايات المتحدة الأمريكية لأن ٨٠-٨٥% من المرضى يراجعون بمرض غير قابل للاستئصال أو نقائلي[١، ٢]. ويبقى سيء الانذار حتى عند الجزء الصغير من المرضى الذين يشخص لديهم ورم موضع وقابل للاستئصال حيث أن ٢٠% منهم فقط يعيشون لـ ٥ سنوات بعد الجراحة الاستئصالية. خلال العقود الماضية حدث تقدم في طرق التشخيص والتدبير قبل الجراحة وفي تقنيات المعالجة الشعاعية والعلاجات الجهازية للمرض المتقدم لكنها جميعاً أحدثت اضافة طفيفة على تطور نتائج المرضى. نحتاج لاستراتيجيات جديدة لمسح المرضى عاليي الخطورة لكشف الورم في مراحل باكرة لتحسين النتائج السريرية بشكل هام. وهنا سنناقش التطورات الأخيرة في سرطان البنكرياس اعتماداً على الوبائيات وعوامل الخطورة والفيزيولوجية المرضية والتشخيص والعلاج وسوف نذكر الاتجاهات المستقبلية خلال السنوات القادمة.

٢. الوبائيات وعوامل الخطورة Epidemiology and risk factors

اعتماداً على جمعية الأمريكية للسرطان فإن ٥٦٠٠٠ حالة جديدة من سرطان البنكرياس شخصت في الولايات الأمريكية في ٢٠١٩ مع ٤٥٠٠٠ حالة وفاة تقريباً وذلك يضع سرطان البنكرياس في المرتبة الثالثة بعد سرطان الرئة وسرطان المستقيم والكولون[١]. وهو السبب السابع المؤدي لوفيات السرطان في كل من الرجال والنساء عالمياً بالاعتماد على تقرير GLOBOCAN 2018 الذي وجد ٤٥٩٠٠٠حالة جديدة و ٤٣٢٠٠٠ حالة وفاة[٣]. ومن المتوقع أن يتقدم على سرطان الثدي كسبب ثالث لوفيات السرطان في الاتحاد الأوربي. ويشكل بناء على أبحاث السرطان في المملكة المتحدة السبب العاشر الأشيع للسرطان في المملكة المتحدة وقد

زاد وقوعه حوالي ١٠% خلال ١٠ سنوات الماضية. تبين في دراسة العبء العالمي من الأمراض في ٢٠١٧– وهو جهد عالمي لتوصيف العبء العالمي من الأمراض من ١٩٩٠ حتى ٢٠١٧ ويضم ١٩٥ دولة وإقليم – زيادة في عدد الحالات الكلية ٢–٣ أضعاف والوفيات من سرطان البنكرياس بمعدل أعلى بـ٣ أضعاف وذلك في الدول ذات المؤشرات الاجتماعية الديموغرافية الأعلى تم قياسها حسب المعدلات الخصوبة والتعليم والدخل[٤]. يشخص معظم المرضى بعمر متقدم بمتوسط عمر ٧١ سنة عند التشخيص وفقط ٢٠% يشخصون قبل[٥، ٦]. أقرت مجموعات عديدة تأثير العديد من العوامل والحالة الاجتماعية ومستوى التأمين على النتائج في المرضى المشخص لهم سرطان[٧–١٠]. عوامل الخطر القابلة للتعديل المرافقة لتطور سرطان البنكرياس هي البدانة والسكري نمط٢ والتدخين. وأظهرت دراسة حشدية كبيرة في المعاهد الوطنية للصحة أن المرضى زائدي الوزن والبدينين (ممن مشعر كتلة الجسم لديهم BMI ≤ ٣٠ كغ/م٢) لديهم أهبة أعلى لتطور هذا السرطان مقارنة ممن لديهم مشعر كتلة الجسم BMI ضمن الطبيعي مع معدل خطر HR بين ١.١٥ و ١.٥٣[١١]. وقد ربط الارتشاح الشحمي في البنكرياس بتطور التنشؤات ضمن الظهارة pancreatic intraepithelial neoplasias وهي نواة لتطور الكارسينوما الغدية القنوية البنكرياسية[١٢]. أظهرت دراسة تقييم السرطان بين الشباب البالغين في الولايات المتحدة الأمريكية ارتفاع غير متناسب في وقوع خباثات عديدة متعلقة بالبدانة وتتضمن سرطان البنكرياس بأعمار مابين ٢٥ و ٤٩ سنة[١٣]. ومع ذلك واعتمادا على المعهد الوطني لأبحاث السرطان لم تشاهد هذه النتيجة في المملكة المتحدة . ولطالما ارتبط السكري مع تطور سرطان البنكرياس مع خطر نسبي جمعي ٢.١ رغم أنه اعتقد أن سرطان البنكرياس هو عامل لتطور السكري[١٤، ١٥]. حوالي ١% فقط من المرضى فوق ٥٠سنة مع سكري حديث العهد طوروا الداء السكري بشكل مرافق لسرطان البنكرياس[١٦]. وبشكل مشابه المرضى الذين تم تشخيص داء سكري لديهم من مدة أقل من سنة لديهم خطر نسبي ٥.٤ ضعف لتطور سرطان بنكرياس مقارنة بزيادة ١.٥ ضعف في الخطر عند مرضى داء سكري طويل الأمد[١٦]. تقترح هذه البيانات أن السكري حديث العهد قد يكون عامل خطر مهم ومنذر لسرطان البنكرياس .تقترح التقديرات أيضاً أن المدخنين أكثر أهبة لتطور سرطان البنكرياس أعلى بمرتين من نظائرهم غير المدخنين. ولكن بالمقارنة مع

الخباثات الأخرى المرتبطة بالتدخين لم يتم حتى الآن تحديد علامة جينية فريدة لسرطان البنكرياس المرتبط بالتدخين[١٧]. أظهر كل من التحقيق الأوربي المرتقب للسرطان والدراسة الوطنية أن المرضى ذوي الدرجة العالية على مؤشر نمط الحياة الصحي (الذي يدمج التدخين والكحول والفعالية الفيزيائية والسمنة والحمية) لديهم خطر أقل لتطور سرطان البنكرياس بشكل مستقل عن الاقلاع عن تدخين السجائر[١٨]. ولسوء الحظ يستمر معدل حدوث المتلازمة الاستقلابية بالزيادة لاسيما في الدول ذات المستوى الاجتماعي الاقتصادي الأعلى الذي قد يساعدنا في تفسير الزيادة العالمية في الوقوع والوفيات الناجمة عن هذا السرطان رغم المعدلات الأقل من التدخين في هذه الجمهرة من السكان[٤]. يقدر ٥-١٠% فقط من سرطان البنكرياس انه مرتبط بعوامل وراثية[١٩].عرفت العديد من المتلازمات الورمية العائلية التي تترافق مع زيادة خطر تطور سرطان البنكرياس. ينتج عن متلازمة بوتزجيكير الناجمة عن طفرة في المورثة المثبطة للورم STK11 (التي تعرف أيضاً بـ LKB1) زيادة ٣٥% في خطر تطور سرطان البنكرياس[٢٠]. بشكل مشابه تترافق متلازمة سرطان الثدي_المبيض الوراثية التي غالباً ما تترافق بطفرات في *BRCA1* أو *BRCA2* مع زيادة تطور سرطان البنكرياس. رغم أن الخطر في المرضى الحاملين للطفرة*BRCA1* صغير نسبياً (الخطر النسبي [RR]٢.٨% مقابل١.٣%في عموم الشعب) أما طفرات *BRCA2* هي أشيع عامل خطر موروث في سرطان البنكرياس مع خطر نسبي RR ٣.٥ لتطور السرطان[١٩، ٢١].

تترافق الطفرات على الخلايا الجنسية في *CDKN2A* (الورم الميلانيني متعدد الشامات اللانمطي العائلي) مع زيادة ١٧% في خطر تطور سرطان البنكرياس[٢٢]. أيضاً تترافق طفرات الخلايا الجنسية في الجينات الضرورية للاستجابة لأذية DNA (مثل: ATM) واصلاح الـ DNA (مثل MLH و MSH2 و MSH6 المشاهدة في متلازمة لينش و PALB2) مع زيادة خطر تطور هذا النوع من السرطان[٢٠]. لمرضى متلازمة لينش زيادة في خطر تطور سرطان البنكرياس حوالي ٨.٦ ضعف بحلول عمر ٧٠ سنة مقارنة مع عموم الشعب. ومن المعروف جيداً أن التهاب البنكرياس المزمن عامل خطر لتطور سرطان البنكرياس بخطر ٤٠% خلال فترة الحياة لمرضى المتلازمات التهاب البنكرياس الوراثية التي تترافق مع طفرات على *SPINK1*

و*PRSS1*[٢٠]. أظهرت دراسة على ٣٠٠٠ مريض أن ٥.٢% من مرضى سرطان البنكرياس ممن ليس لديهم قصة عائلية لهذا السرطان لديهم على الأقل واحدة من التبدلات الجينية المعروفة بمقدمات سرطان البنكرياس الوراثي مقارنة مع ٧.٩% لمرضى لديهم قصة عائلية ايجابية[٢٥]. تقود هذه الموجودات لتحديث التوصيات من الجمعية الأمريكية للأورام السريرية وكذلك NCCN لاقتراح فحص جينات الخلايا الجنسية لكل المرضى المشخصيين سرطان بنكرياس.

٣. المميزات النسيجية والجزيئية Histological and molecular characteristics

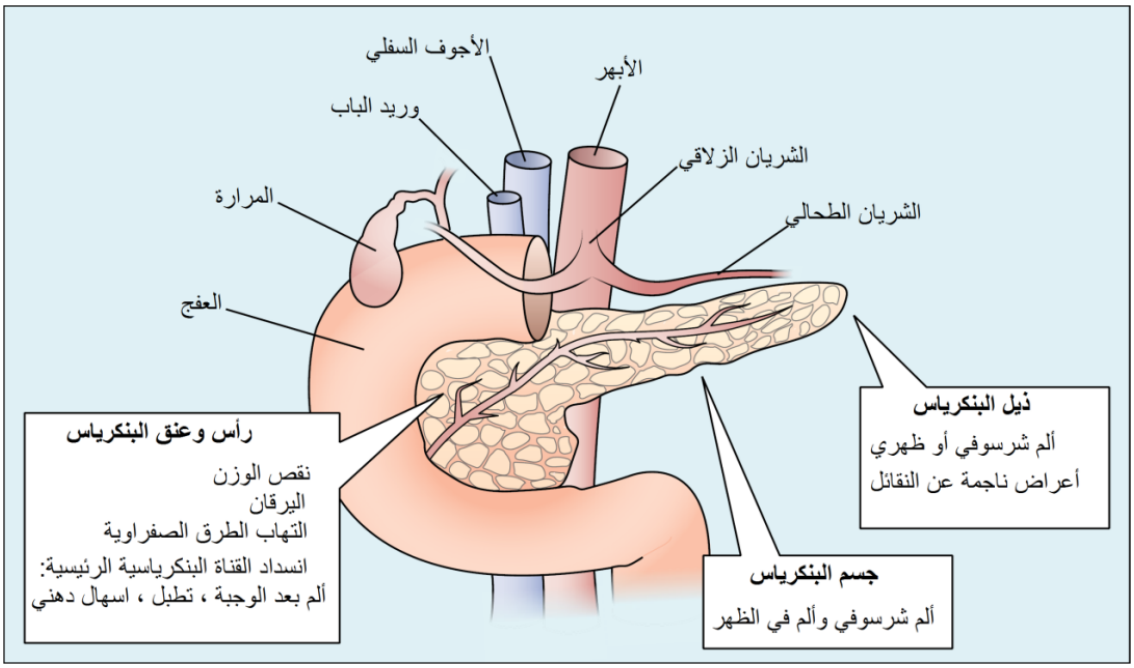
تتميز معظم سرطانات البنكرياس ككارسينوما غدية قنوية PDAC ductal adenocarcinoma وتتظاهر كخباثة على الجزء خارجي الافراز في البنكرياس بينما يتظاهر جزء قليل من سرطان البنكرياس كأورام غدية صماوية. وتنشأ معظم الكارسينومات الغدية القنوية من آفات بدئية سابقة (نويات) تسمى تنشؤات داخل الظهارة البنكرياسية التي تترقى تدريجياً من خلال اكتساب تعديلات جينية وتجتمع في تطوير كارسينوما غدية قنوية صريحة. جزء صغير من الكارسينوما الغدية القنوية ينشأ من تنشؤات كيسية مثل التشؤات المخاطية الحليمية داخل القنوية Intraductal Papillary Musinous Neoplasms (IPMN) لكن عادة ما يوجد IPMN بشكل مشارك للكارسينوما الغدية القنوية وقد يكون له توقيع جيني خاص يقترح تطور مختلف[٢٦]. سنشرح المميزات الجزيئية في ترقي التنشؤات ضمن الظهارة البنكرياسية من الدرجة ١ و ٢ إلى كارسينوما غدية قنوية بشكل جيد . تتميز كل من التنشؤات ضمن الظهارة البنكرياسية من الدرجة ١و ٢ بطفرات نقطية على المورثة الورمية KRAS (توجد في حوالي ٩٠% من الكارسينوما الغدية القنوية) لاسيما ضمن الشيفرة الجينية ١٢ codon 12 مما يؤدي إلى إشارات تأسيسية نازلة عبر سبل RAS و PI3K–AKT وتطور دورة الخلية اللاحقة وزيادة عيوشية أو مواتية الخلية. قصر القسيم الطرفي Telomere هو التظاهر المميز للتنشؤات ضمن الظهارة البنكرياسية من الدرجة ١ وربما تهيأ الخلايا باتجاه تطور طفرات ضمن الصبغيات الغير مستقرة[٢٧].

تترافق تنشؤات البنكرياس ضمن الظهارة لاسيما الدرجة ٢ مع تعطيل اثنان من المثبطات المعتمدة على الكيناز الحلقية *CDKN2A* (وبروتينها المرمز p16) و*CDKN1A* (وبروتينها المرمز p21)، تتضمن العلامات المميزة للمراحل التالية من عملية التسرطن التي تتظاهر كتنشؤات ضمن الظهار البنكرياسية من الدرجة ٣ و ٤ طفرات في المورثة المثبطة للورم TP53 التي شوهدت في ٥٠-٧٠% من الكارسينومات الغدية القنوية كذلك طفرات معطلة في *SMAD4* التي تشاهد في ٦٠-٩٠% من هذه الخباثات[٢٨]. وقد سهلت التطورات الجينومية تصنيف سرطان البنكرياس إلى تحت مجموعات اعتماداً على التوقيعات الجزيئية المتباينة. في عمل سابق وباستخدام تنميط التعبير الجيني لعينات من كارسينومات غدية قنوية بنكرياسية بدئية بالتوازي مع خطوط الخلايا فأرية تم تمييز ثلاث أنماط فرعية جزيئية من المرض تختلف في نتائجها السريرية وهي الكلاسيكية والشبيه باللحمة المتوسطية وشبيه بالافراز الخارجي[٢٩]. وبعمل اضافي استخدم التشريح الدقيق للعينات لفصل السدى أو اللحمة والبنكرياس الطبيعية عن الكارسينوما الغدية القنوية وتم بذلك تمييز نمطين جزيئيين: الكلاسيكي والشبيه بالقاعدي[٣٠]. يماثل النمط الشبيه بالقاعدي سريرياً وجزيئياً الأنماط القاعدية المشاهدة في الأورام الصلبة مثل سرطان الثدي والمثانة. ويعتمد مخطط آخر للتصنيف على التحليل الجيني لـ ٤٥٦ من عينات الكارسينوما الغدية القنوية التي تصنف الورم إلى أربعة أنماط وهي الشائك وسليف البنكرياس والمناعي و المتمايز بشكل شاذ داخلي وخارجي الافراز[٣١]. يقترح تحليل مقطعي أن شائك والشبيه بالقاعدة والشبيه باللحمة المتوسطية متشابهين جزيئياً ومن المحتمل أن تمثل نفس المجموعة من الكارسينومات الغدية القنوية. وتتشابه هذه الأورام أيضاً بالنتائج السريرية ومؤشرات الانذار السيء وهي أسوء في استجابتها للعلاج الكيماوي مقارنة بالأنماط سليفة البنكرياس أو الكلاسيكي. وأخيراً تم اجراء تحليل جزيئي لـ ٣٠٩ من الكارسينومات الغدية القنوية المستأصلة وأثبتت وجود الأنماط سليفة البنكرياس والشبيه بالقاعدة والشائك والشبيه باللحمة المتوسطية[٣٢].ولكن هذه الدراسة ميزت بشكل اضافي البيئة الدقيقة للورم وعرفت ثلاثة أنماط فرعية اضافية وهي الصلدة (المكونة للنسيج الليفي) والمناعي الكلاسيكي وذو السدى المفعل[٣٢]. ما تزال الآثار

السريرية لهذا العمل في مراحلها الباكرة لتقييم ونحتاج لدراسات إضافية لتساعدنا في ترجمة هذه البيانات الجزيئية لوضع الانذار ومناقشة العلاج.

٤. التظاهرات السريرية والأعراض Presentation and symptoms

بما يتوافق مع حقيقة أن جزء قليل من المرضى يشخصون بورم بنكرياس قابل للاستئصال الجراحي فإن المرض يسبب أعراض قليلة قبل أن يتطور لمرحلة متقدمة. لسوء الحظ المرضى العرضيين لديهم شكايات غير نوعية مثل ألم شرسوفي أو ظهري أو غثيان أو تطبل أو حس امتلاء أو تبدلات في قوام البراز وغالباً ما تنسب هذه الأعراض لأسباب سليمة أخرى الأمر الذي يؤخر التشخيص[٣٣، ٣٤]. يمكن للتظاهرات السريرية أن تحدث بتواتر أعلى عند التشخيص وتتضمن الألم البطني(٤٠-٦٠%) واضطراب وظائف الكبد(~٥٠%) واليرقان(~٣٠%) والسكري حديث العهد(١٣-٢٠%) وعسرة الهضم(~٢٠%) والغثيان والاقياء(~١٦%) والألم الظهري(~١٢%) ونقص الوزن(~١٠%)[٣٥]. وتعتمد تظاهرات المرض أيضاً توضع الورم ضمن البنكرياس (الصورة١).



الصورة ١: أشيع الأعراض والعلامات لورم البنكرياس حسب التوضع

حوالي ٦٠-٧٠% من أورام البنكرياس تنشأ على حساب الرأس أو العنق و أكثر ما تسبب انسداد صفراوي الذي يؤدي إلى التظاهرة النموذجية للمريض وهي اليرقان الغير مؤلم. القيمة التنبؤية الايجابية لليرقان في تشخيص سرطان البنكرياس تتراوح بين ٤ و١٣%[٣٥]. بينما تميل أورام الجسم لغزو التراكيب الوعائية المجاورة والتي تتضمن الزلاقي والكبدي والمساريقي العلوي بالاضافة إلى وريد الباب من الشائع احداثه لألم في الظهر عند التشخيص. أما أورام ذيل البنكرياس يمكن أن تنمو لاحجام كبيرة قبل أن تتظاهر وذلك لقلة المجاورات مما يؤدي إلى تشخيصها بمراحل متقدمة. وتتضمن التظاهرات الأخرى انسداد مخرج المعدة أو انسداد الأمعاء أو نقص الوزن أو القهم أو الاكتئاب أو السكري حديث العهد أو الخثار الوريدي. وقد يؤدي الانسداد الورمي الخبيث للقناة البنكرياسية أعراض ناجمة عن القصور خارجي الافراز (الألم البطني مابعد الوجبة والتطبل وزيادة الحركات المعوية وفي الحالات الشديدة الاسهال الدهني) وسوء امتصاص الدسم (الفيتامينات المنحلة في الدسم بما فيها فيتامين د) والتهاب البنكرياس بحالات قليلة.

٥. المقاربة التشخيصية diagnostic evaluation

٥.١.تقنيات التشخيص والتصوير Diagnostic techniques and imaging:

التصوير البدئي الموصى به لتشخيص دقيق وسريع لسرطان البنكرياس هو الطبقي المحوري متعدد الكواشف multidetector وعائي ثنائي الطور برتوكول بنكرياس الذي له حساسية لا تقل عن٩٠%[٣٦، ٣٧]. تظهر أورام البنكرياس بشكل نموذجي ناقصة الكثافة نسبة للبرانشيم البنكرياسي ويسمح التصوير ثنائي الطور بإظهار التراكيب الوعائية الناحية من أجل تحديد المرحلة والقابلية للاستئصال. ويعتبر التصوير بالرنين المغناطيسي وسيلة بديلة يمكنها تقديم معلومات عن تقييم الطرق الصفراوية (مثال: الرنين المغناطيسي للطرق الصفراوية الراجع MRCP) وله حساسية أعلى لكشف الآفات الكبدية[٣٨]. ويستخدم التصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر التنظير بكثرة كوسيلة اضافية لتقييم العقد اللمفاوية الناحية وعلاقة الورم بالأوعية القريبة[٣٩، ٤٠]. ويبدو الرشف بالإبرة الدقيقة أثناء اجراء التصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر التنظير آمن وطريقة جيدة للحصول على اثبات نسيجي. يجب عدم تأخير التوجه المباشر للعلاج

الجهازي أو الاستئصال الجراحي في حال فشلت الخزعات المتكررة في اثبات الخباثة. وفي الحالات التي يؤدي فيها الارتشاح الورمي لانسداد صفراوي فإن تصوير الطرق الصفراوية والبنكرياسية الراجع التنظيري يسمح بوضع دعامة صفراوية ويحمل بحد ذاته حساسية ونوعية تصل ٩٠% في تشخيص سرطان البنكرياس[٤١].ولكن من غير الموصى به تصريف الطرق الصفراوية في المرضى المتوجهين للجراحة لأنه يزيد الاختلاطات[٤]. لا يستطب PET–CT بشكل روتيني في التقييم التشخيصي لسرطان البنكرياس ولكن يجب أن يقترح في مرضى عاليي الخطورة لوجود داء نقائلي خفي مثل ارتفاع تراكيز CA19–9 بما لا يتناسب مع مرحلة الورم المتوقعة.

٢.٥.أساسيات التشخيص والتصوير والتقييم المرحلي حسب NCCN 2024

:PRINCIPLES OF DIAGNOSIS, IMAGING, AND STAGING

يجب أن يكون قرار التشخيص والتدبير متعمد على مقاربة متعددة الاختصاصات في مراكز عالية الخبرة في الدراسات التصويرية لتحديد الامتداد الورمي ويجب أن يتم الاستئصال في مؤسسة لديها عدد كبير من حالات أورام البنكرياس الجراحية سنوياً(على الأقل ١٥–٢٠ حالة)[٤٢]. يجب اجراء تقنية تصويرية عالية الدقة عند التشخيص البدئي (حتى لو كان تصوير الطبقي المحوري القياسي متاحاً) ويفضل خلال ٤ أسابيع من الجراحة والمتابعة بالعلاج الكيماوي **neoadjuvant** لتقدم مرحلة مناسبة وتقييم مناسب للقابلية للاستئصال الجراحي. ويجب اجراء التصوير قبل اجراء تداخل على الطرق الصفراوية ووضع دعامة فيها إن أمكن ذلك ، وإن من المفضل استخدام تصوير مع مادة ظليلة مالم يكن هناك مضاد استطباب[٤٢]. يجب أن يتضمن التصوير طبقي محوري للبطن برتوكول بنكرياس (وهو المفضل) أو مرنان مع مادة تباين(ظليلة). يفضل اجراء طبقي محوري متعدد الكواشف وعائي باستخدام مقاطع رقيقة تحت مليمترية بمقاطع محورية باستخدام برتوكول بنكرياسي ثنائي الطور مع أخذ صور بالطور البنكرياسي وطور وريد الباب بعد حقن المادة الظليلة وهذا يعتبر الأداة الأفضل لتصوير البنكرياس ويمكن أن توسع نطاق الفحص ليشمل الصدر والحوض وذلك لوضع تقييم مرحلي كامل. ويفضل اعادة

التشكيل متعددة المحاور التي تسمح برؤية جيدة للعلاقة بين الورم البدئي والأوعية المساريقية وكشف النقائل المليمترية الصغيرة[٤٢].

الجدول رقم (١) مواصفات التصوير المقطعي المحوسب حسب NCCN 2024 [٤٢]	
المتغير	**التفاصيل**
نوع التصوير	الحلزوني (يفضل الماسح متعدد الشرائح ٦٤ أو أكثر)
سماكة المقاطع	يمكن استخدام أقل ثخانة(<٣مم)، الأفضل تحت الميليميتر(٠.٥-١مم) إذا كان متاح
الفواصل	مماثل لثخانة الشرائح (بدون فجوات)
المادة الظليلة الفموية	مادة ظليلة معتدلة (قد تعطي المادة الظليلة الايجابية حل وسط بين الصور ثلاثية الأبعاد 3D وتقنية الشدة العظمى maximum intensity projection MIP
المادة الظليلة الوريدية	مواد ظليلة تحوي على اليود (يفضل التراكيز العالية >٣٠٠ مغ/ل) بسرعة حقن ٣-٥ مل/ثا. التراكيز الأخفض يمكن أن تستخدم في حال استخدام الأنظمة منخفضة Kv
توقيت التصوير	طور البرانشيم البنكرياسي عند الثانية ٤٠-٥٠ ثانية وطور وريد الباب عند الثانية ٦٥-٧٠ بعد حقن المادة الظليلة
عرض واعادة تركيب الصور	صور محورية ومع اعادة التكيب متعددة الشائح (في صور اكليلية و per institutional Preference وسهمية) بفواصل ٢-٣ مم لإعادة التركيب . صور ثلاثية الأبعاد 3D أو MIP ميليمترية السماكة الحجمية للتقييم الوعائي (الشرايين والأوردة)

المرنان : أشيع طريقة كثيرة الاستخدام كأداة لحل مشكلة، لاسيما في حال وجود بؤر كبدية غير محسومة على الطبقي أو في حال الشك بأورام البنكرياس ولم تشاهد على الطبقي أو عندما لا يمكن إجراء طبقي محوري مع مادة ظليلة (مثل التحسس الشديد على المادة الظليلة اليودية الوريدية)[٤٢]. إن تفضيل

إجراء MDCT كتصوير الأساسي في العديد من المشافي ومراكز التصوير يعود بشكل أساسي للتكلفة العالية عدم توافر MRI بشكل واسع مقارنة مع CT.

الجدول رقم (٢) مواصفات المرنان حسب NCCN 2024 [٤٢]

التسلسل	الخطة	سماكة الشرائح
T2-weighted single-shot fast spin echo (SSFSE)	اكليلي +/- محوري	<٦مم
T1-weighted in-phase and opposed-phase gradient echo (GRE)	محوري	<٦مم
T2-weighted fat-suppressed fast spin echo (FSE)	محوري	<٦مم
Diffusion-weighted imaging (DWI)	محوري	<٦مم
Pre and dynamic post IV contrast administration (gadoliniumd) 3D T1-weighted fat-suppressed gradient echo (in pancreatic, portal venous, and equilibrium phases)	محوري	الثخانة الأقل ٢-٣ مم (٤-٦ مم في حال (overlapping
T2-weighted magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) (preferably 3D, fast relaxation fast spin-echo sequence [FRFSE])	اكليلي	<٣مم

يجب أن يتخذ قرار القابلية للجراحة من قبل فريق متعدد الاختصاصات من خلال مقابلات ونقاشات حول نتائج التصوير والتقييم المرحلي الكامل . ويفضل استخدام قالب تقرير شعاعي خاص للتأكد من التقييم الكامل وقراءة الصور ضمن البرتوكول الأمثل للتقييم المرحلي الأمر الذي يسهل ويحسن اتخاذ القرار[٤٢].

الجدول رقم (٣) تقرير للتقييم الشعاعي حسب NCCN 2024[٤٢]			
التقييم الشكلي			
الظهور في طور البرانشيم البنكرياسي	o ناقص الاشارة	o سوي الاشارة	o عالي الاشارة
القياس(الأعظمي في الصور المحورية بالسينتيميتر)	o قابل للقياس	o غير قابل للقياس o (سوي الاشارة)	o
التوضع	رأس/محجن (أيمن الوريد المساريقي العلوي SMV)	عنق(أمامياً بالنسبة للوريد المساريقي العلوي SMV وملتقى وريد الباب)	جسم وذيل (أيسر الوريد المساريقي العلوي SMV)
تضيق في القناة البنكرياسية أو انقطاع فيها مع أو بدون توسع تالي	o موجود	o غير موجود	
انقطاع في الشجرة الصفراوية مع أو بدون توسع فوقها	o موجود	o غير موجود	
التقييم الوعائي			
التماس مع الشريان المساريقي العلوي	o موجود	o غائب	
درجة التماس مع الأنسجة الصلبة والرخوة	o ≥ ١٨٠	o < ١٨٠	
ارتشاح الشحم المحيط بالشريان	o ≥ ١٨٠	o < ١٨٠	
تضيق وعائي بؤري أو عدم انتظام الحواف	o موجود	o غائب	
امتداد نحو الفرع الأول للشريان المساريقي العلوي	o موجود	o غائب	

التماس مع الجذع الزلاقي	o موجود	o غائب
درجة التماس مع الأنسجة الصلبة والرخوة	o ≥ ١٨٠	o < ١٨٠
ارتشاح الشحم المحيط بالشريان	o ≥ ١٨٠	o < ١٨٠
تضيق وعائي بؤري أو عدم انتظام الحواف	o موجود	o غائب
التماس مع الشريان الكبدي الأصلي	o موجود	o غائب
درجة التماس مع الأنسجة الصلبة والرخوة	o ≥ ١٨٠	o < ١٨٠
ارتشاح الشحم المحيط بالشريان	o ≥ ١٨٠	o < ١٨٠
تضيق وعائي بؤري أو عدم انتظام الحواف	o موجود	o غائب
الامتداد إلى الجذع الزلاقي	o موجود	o غائب
الامتداد إلى التفرع الأيمن / الأيسر للشريان الكبدي	o موجود	o غائب
وجود تغاير تشريحي شرياني	o موجود	o غائب
تشريح متغاير	oشريان كبدي أيمن اضافي	oغياب الشريان الكبدي الأيمن
	oاستبدال الشريان الكبدي الأصلي	oغير ذلك (شريان غائب أو اضافي)
التماس مع الوعاء الشاذ	o موجود	o غائب
درجة التماس مع الأنسجة الصلبة والرخوة	o ≥ ١٨٠	o < ١٨٠
ارتشاح الشحم المحيط بالشريان	o ≥ ١٨٠	o < ١٨٠
تضيق وعائي بؤري أو عدم انتظام الحواف	o موجود	o غائب
التقييم الوريدي		
التماس مع وريد الباب الأصلي	o موجود	o غائب
درجة التماس مع الأنسجة الصلبة والرخوة	o ≥ ١٨٠	o < ١٨٠
ارتشاح الشحم المحيط بالوريد	o ≥ ١٨٠	o < ١٨٠

تضيق وعائي بؤري أو عدم انتظام الحواف (منظر قطرة الدمع)	o موجود	o غائب
التماس مع الوريد المساريقي العلوي	o موجود	o غائب
درجة التماس مع الأنسجة الصلبة والرخوة	o ≥ ١٨٠	o < ١٨٠
ارتشاح الشحم المحيط بالوريد	o ≥ ١٨٠	o < ١٨٠
تضيق وعائي بؤري أو عدم انتظام الحواف (منظر قطرة الدمع)	o موجود	o غائب
الامتداد	o موجود	o غائب
غير ذلك		
الخثار ضمن الوريد (ورمي ، خثرة خفيفة)	o موجود • وريد الباب • الويد المساريقي العلوي • الوريد الطحالي	o غائب
مفاغرات وعائية	o موجود • حول رأس البنكرياس • سرة الكبد • جذر المساريقا • الربع العلوي الأيسر	o غائب

٣.٥.الايكو عبر التنظير في أورام البنكرياس Endoscopic UltraSound in Pancreatic Cancer

يتفوق الايكو التنظيري على الطبقي المحوري والمرنان في كشف الآفات البنكرياسية الصلبة <٢-٣سم[٤٣، ٤٤]. نشرت إحدى الدراسات عن أورام البنكرياس الأقل من ١٥مم أن EUS كشف١٠٠% من الحالات (٩٥% بفاصلة ثقة ٥٤-١٠٠) مقارنة مع ٦٧% (٩٥% بفاصلة ثقة ٢٢-٩٦) للطبقي المحوري

الحلزوني ثنائي الطور[٤٤، ٤٥]. قارنت دراسة مستقبلية متعددة المراكز بين EUS وMRI في مسح أورام البنكرياس عند ١٣٩ مريض عاليي الخطورة (<١٠ أضعاف الخطورة لورم البنكرياس) ووجدت آفتين صلبتين (متوسط القياس ٩مم) كشفتا فقط بالـ EUS (احداها سرطان بنكرياس مرحلة١ والأخرى تنشؤ ضمن الظهارة البنكرياسية متعدد البؤر)[٤٤]. وفي مسوح للتقييم المرحلي ماقبل الجراحة لأورام البنكرياس لتحديد التدبير اللاحق اعتماداً على القابلية للاستئصال الجراحي وذلك بناء على تقييم الارتشاح الوعائي (شرياني ووريدي) والنقائل البعيدة التي تتضمن اصابة العقد الزلاقية وجد أن حساسية EUS ٧٣% ونوعيته٩٠% في كشف الارتشاح الوعائي[٤٤].

تقترح الموجودات التالية وجود ارتشاح وعائي

- وجود مفاغرات وعائي غزيرة حول البنكرياس في منطقة الكتلة التي تسد وعاء طبيعي كبير
- امتداد الورم ضمن لمعة الوعاء
- حواف وعاء غير طبيعية أو عدم انتظام في الجدار مع غياب أو فقدان سطح التماس (المنطقة البينية) بين الوعاء والبرانشيم[٤٤، ٤٦].

٥.٤.تقنيات الايكو عبر التنظير Endoscopic UltraSound Techniques:

بوجود EUS–FNA من كتل البنكرياس أصبح للـ EUS أهمية كبيرة في تشخيص وتدبير PDAC، وسنستعرض استخدام EUS في كشف وتشخيص والتقييم المرحلي لأورام البنكرياس وسنتطرق للتقنيات الحديثة المساعدة مثل الEUS مع استخدام مواد التباين والايلاستوغرافي ومشعرات DNA.

٥.٤.١. كشف سرطان البنكرياس Detection Pancreatic Cancer

يعتبر EUS التصوير الأكثر حساسية ماقبل الجراحة في كشف الآفات البنكرياسية الخبيثة بحساسية ٨٧%–١٠٠%. وهو يتفوق على الايكو عبر جدار البطن (الحساسية ٦٤%–٩٠%)

والطبقي المحوري (الحساسية ٦٦%-٨٦%) في كشف الكتل البنكرياسية[٣٩، ٥٠-٥٤]. ويبدو أن EUS يتفوق على الطبقي المحوري العادي والمتعدد الكواشف[٣٩، ٥٠]حيث وجد DeWitt أن حساسية EUS ٩٨% مقارنة ب٨٦% للـ MDCT في كشف PDAC. بينما تظهر المقارنة بين EUS والـMRI نتائج متضاربة فبعض الدراسات أظهرت تفوق EUS[٥٣] والبعض الآخر أظهر تفوقMRI[٥٥].يستخدم EUS بشكل خاص في كشف الأورام الصغيرة الغير مكشوفة بالطرق التصويرية الأخرى[٥٠، ٥٢، ٥٣] في كشف الأورام ≥٣ سم قطراً وجد أن حساسية EUS ٩٣% مقابل ٥٣% للطبقي و٦٧% للمرنان[٥٣]. يبدو أنه مع مقاطع ذات سماكة أقل والتأكيد على الزمن من حقن المادة الظليلة واعادة التركيب أصبح بإمكان الطبقي برتوكول البنكرياس كشف الكتل البنكرياسية الأصغر التي لم تكن تشاهد في الطبقي المحوري العادي أو ثنائي الطور وحيد الكاشف[٣٩]. يجب اجراء EUS عند جميع مرضى اليرقان الانسدادي أو أي توسع غير مفسر في القناة الجامعة أو البنكرياسية مشاهد على الـ CT أو MRI دون مشاهدة آفة بنكرياسية لكشف أية آفة ورمية ولنفي الأسباب الأخرى غير الورمية[٥٠]. قد يفشل EUS في كشف كتلة بنكرياس حقيقة في مرضى التهاب البنكرياس المزمن أو في الكارسينوما المرتشحة بشكل منتشر أو في الانقسام المسيطر بطني/ظهري أو حال وجود هجمة التهاب بنكرياس حاد حديثة (< ٤ أسابيع)[٥٦]. وجد في دراسة ضمت ٨٠ مريض بشك PDAC مع EUS طبيعي أنه لم يتطور ورم بنكرياس عند أي مريض أظهر لديه EUS بنكرياس طبيعي وذلك خلال فترة المتابعة ٢٤ شهر[57]. لذلك كان وجود بنكرياس طبيعي على EUS أساسي لنفي واستبعاد PDAC رغم المتابعة ويجب اجراء طرق تصويرية أخرى في حال التهاب البنكرياس المزمن لأنه يقلل من امكانية الرؤية أو التباين بين المناطق[٥٠].كما أن الصدى الصوتي الذي تتركه الدعامة (Stent) البنكرياسية أو الصفراوية أيضاً يتداخل مع الرؤية وكشف الكتل البنكرياسية الصغيرة[٥٠]. بالنقيض لذلك لم يجد Ranney أي اختلاف في التشخيص كتلة بنكرياس أو صعوبة تكنيكية في اجراء EUS-FNA بوجود دعامة صفراوية (بلاستيكية أو

معدنية)[٥٨]. ويمكن استخدام EUS مع مادة تباين contrast enhanced EUS (CE-EUS) للتمييز بين الآفات السليمة والخبيثة. وفي هذا الاجراء تعطى مادة التباين أثناء EUS وهي عبارة عن كرات ميكروية يمكن كشفها في الأوعية الدقيقة للورم البنكرياسي أثناء الفحص الحي المباشر real-time. تظهر الكارسينوما الغدية ناقصة التعزيزة مقارنة مع الأورام الغدية الصماوية أو التهاب البنكرياس المزمن شبيه الورم (الورم الكاذب) التي تظهر مساوية أو عالية التعزيز. وهناك العديد من مواد التباين المتاحة والتي تتضمن مواد الجيل الأول Levovist والجيل الثاني مثل Sonovue و Sonazoid [٥٠]. وفي تحليل تلوي ضم ١١٣٩ حساسية CE-EUS في التشخيص التفريقي للكارسينوما الغدية البنكرياسية ٩٤% ونوعيته ٨٩% وقد وجدت هذه الدراسة أن الآفات ناقصة التعزيز بالـCE-EUS مشعر تنبؤ حساس ودقيق للكارسينوما الغدية[٥٩].استخدام CE-EUS الروتيني في الولايات المتحدة الأمريكية محدود بسبب التكلفة العالية وعدم توافر مواد التباين والخبراء باستخدام هذا التكنيك[٥٠]. يوجد تكنيك آخر يستخدم لتمييز الكتل السليمة من الخبيثة هو قياس مرونة الأنسجة الايلاستوغرافي باستخدام EUS (EUS elastography) هذا التكنيك يقيس قساوة الأنسجة أثناء التقييم المباشر الحي real-time ويعتمد على القاعدة التي تقول أن النسج القاسية أقل قابلية للانضغاط مقارنة مع النسخ الرخوة[٦٠].ويبدو أن النسج الورمية الخبيثة عادة أكثر قساوة من النسج السليمة المحيطة لذا فإن قياس قساوتها يمكن أن يميزها عن السليمة. وفي تحليلين تلويين حديثين وجد أن الحساسية عالية تبلغ ٩٥-٩٧% ولكن النوعية منخفضة ٦٧-٧٦% للتشخيص التفريقي بين كتل البنكرياس الصلبة[٦١، ٦٢]. وقد يضيف الايلاستوغرافي Elastography معلومات اضافية على EUS تزيد من فعالية EUS-FNA وتقدم للمنظر تقنية تجعله يأخذ الخزعة من مناطق هدفية[٦١]. تتضمن محددات هذا التكنيك قلة التوافر وصعوبة التحكم بضغط الأنسجة من قبل المنظر مما قد يسبب تشويش حركي وعدم وجود قيم حدية واضحة للقساوة في كتل البنكرياس[٦٢]. ويمكن مشاركة قياس المرونة Elastography مع استخدام مواد الحقن CE- EUS في نفس الاجراء .

شارك Săftoiu الدوبلر الوعائي مع قياس القساوة elastography بالفحص المباشر الحي في ٢١ مريض التهاب بنكرياس مزمن و٣٣ مريض PDAC ووجد أن الحساسية والنوعية والدقة المقدمة بكلا الفحصين لتشخيص التفريقي لكتل البنكرياس الصلبة التي تقترح كارسينوما غدية هي ٧٥.٨% و٩٥.٢% و٨٣.٣% على التوالي، مع قيمة تنبؤية ايجابية وسلبية ٩٦.٢% و٧١.٤% على التوالي[٦٣].

٥.٤.٢. تشخيص سرطان البنكرياس Diagnosis Pancreatic Cancer

يعتبر الرشف بالابرة الدقيقة أول الطرق الموصوفة في ١٩٩١ وهي المفضلة حالياً في الحصول على العينات من كتل بنكرياس وقد حلت محل الخزعات المأخوذة جراحياً والمأخذة بتوجيه الايكو عبر جدار البطن أو الطبقي المحوري بشكل واسع[٦٤]. يجرى EUS–FNA باستخدام المنظار ذو المسح الخطي الذي يسمح فيه وجود الحساس على الرأس البعيد برؤية الابرة أثناء الفحص الحي المباشر real–time عند تحديد المكان الهدف. يجب أن يجرى أولاً EUS–FNA من مواقع النقائل من PDAC (حبن أو ضخامات عقدية خبيثة أو عقيدات الثربية أو الآفات الكبدية المشتبهة). في حال كان ذلك سلبي يمكن عندها أخذ عينة من الورم المشتبه أو من الضخامات العقدية الناحية[٥٠]. للEUS–FNA دقة ممتازة حيث أظهر تحليلان تلويان أن الحساسية لتشخيص الخباثة معتمدة على الخلايا ٨٥% و٨٩% ونوعية ٩٨% و٩٩% على التوالي[٦٥، ٦٦]. لذا تجرى EUS— FNA بشكل روتيني للمرضى الغير قابلين للجراحة عندما تكون متاحة لكن استخدامها في المرضى القابلين للجراحة ما يزال موضع جدل في حال عدم التخطيط لإعطاء علاج سابق للجراحة neoadjuvant therapy[٥٠]. وهو اجراء آمن بشكل عام حيث أظهرت مراجعة منهجية ضمت ٨٢٤٦ مريض لديهم آفات بنكرياسية حدوث اختلاطات في ٦٠مريض (٠.٨٢%). حدث التهاب

بنكرياس في ٨٢٤٦/٣٦ كان في ٧٥% من الحالات خفيف ومريض واحد توفي بسبب التهاب بنكرياس شديد حيث قدر معدل الوفيات المرتبطة بالتهاب البنكرياس ٢.٧٨%، والمعدل الكلي للألم والنزف والحرارة والانتان ٠.٢٣% و ٠.١٠% و ٠.٠٨% و ٠.٠٢ % على التوالي[٦٧]. والانتشار البريتواني للخلايا الورمية التالي للـ EUS-FNA ٢.٢% لكنه يبدو أنه أقل من مثيله في الطبقي (١٦.٣%)[٦٨]. لم تزد EUS-FNA من خطر حدوث الانتشار البريتواني للورم في مرضى أورام البنكرياس حيث تم مقارنة ١٦١ مريض خضعوا للERCP لوحده مع ٥٦ مريض خضعوا أيضاً للـ EUS-FNA[٦٩]. وقد قارن Beane البقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس في مرضى PDAC الذين خضعوا لاستئصال بنكرياس قاصي ولم يجد فارق بين ١٧٩ مرضى خضعوا لـ EUS-FNA و ٥٩ مريض لم يخضعوا لـ EUS-FNA[٧٠]. بلإضافة لذلك تم تقييم النكس المعدي/البريتواني بعد اجراء EUS-FNA ماقبل الجراحة في دراسة حديثة ضمت ٢٥٦ مرضى شخصوا تنشؤات بنكرياسية وخضعوا للجراحة بهدف الشفاء لم يشاهد أن EUS-FNA تترافق مع زيادة في الانتشار على مسار الابرة[٧١]. ورغم الدقة الممتازة والمعدل المنخفض للاختلاطات الكبرى لا يزال للـ EUS-FNA العديد من المحددات ، أولاً رغم الحساسية العالية إلا أن له قيمة تنبؤية سلبية محدودة في أورام البنكرياس٥٥-٦٥%[٥٠، ٦٣]،لذلك الرشافة السلبية أو غير المشخصة لا تنفي احتمال الخباثة بشكل كامل. ثانياً يخفض وجود التهاب بنكرياس مزمن من دقة التشخيص باستخدام EUS-FNA[٧٢، ٧٣]، حيث أن وجود التهاب بنكرياس مزمن قد يمنع من تفسير موجودات الرشافة البنكرياسية الخلوية حيث يقلل من حساسية EUS-FNA[٧٤]. ثالثاً للـ EUS-FNA ايجابية كاذبة بمعدل ١.١% غالباً تكون عند مرضى التهاب بنكرياس مزمن[٧٥]. وجود مشرح مرضي خبير بقراءة الرشافة الخلوية بالقرب من المنظر أيضاً يؤثر على دقة EUS-FNA[٦٦، ٧٦]. وجد في تحليل تلوي حديث ضم ٣٤ دراسة و٣٦٤٤ مريض أن التقييم السريع بجانب المنظّر تؤثر بشكل كبير على دقة EUS-FNA في تشخيص كتل البنكرياس[٦٦]. وقد تم تقييم العدد الأفضل لمرات الدخول في EUS-FNA في

دراستين[٧٦، ٧٧] أظهرتا أن العدد الأقل للعبورات هو ٥-٧ مرات في كتل البنكرياس قد يقدم الفائدة التشخيصية الأكبر، هذه المعلومات قد تقدم دليل مساعد للمنظر في إجراء EUS-FNA فعال في حال عدم وجود مشرح مرضي قريب من المنظر أثناء الاجراء. ويوجد العديد من الابر التجارية متاحة حالياً تتراوح قياساتها بين ١٩-٢٥ غوج gauge (G)، وقد وجد في تحليل تلوي ضم ١٢٩٢ مريض لديهم آفات بنكرياسية صلبة أن الابر ذات القياس٢٥ G أكثر حساسية لكن نوعية متماثلة مع الابرة ذات القياس٢٢G [78]. وفي تحليل تلوي آخر وجد أن الابرة ذات القياس ٢٥G لها فائدة في الحصول على عبورات كافية مقارنة مع الابر ذات القياس ٢٢G بدون اختلاف في عدد المرات العبور أو الاختلاطات[٧٩]. وقد ترافقت الابرة ذات القياس ٢٥G بفشل تكنيكي أقل مقارنة مع الابرة 22G عند أخذ عينة من رأس البنكرياس أو الناتئ المحجني لذا يجب أن تستخدم كخط أول في هؤلاء المرضى[٨٠، ٨١]. وبسبب الصلابة المتأصلة نادراً ما تستخدم الابر ذات القياس ١٩G في العفج لكن صنع حديثاً ابرة من نيتينول nitinol لتعزز المرونة وتتجاوز هذه المحددات (Flex 19, Boston Scientific Natick, MA)، ضم أول تقرير عن هذه الابرة ٣٨ مريض ٣٢ منهم لديهم ورم في الرأس /الناتئ المحجني وقد تم اجراء الـ EUS-FNA عبر جدار العفج وأدى ذلك لأخذ عينات كافية للفحص الخلوي عند ٣٢ مريض بدون أي فشل في الاجراء أو اختلاطات خاصة بالإجراء[٨٢].

٥.٤.٣. الايكو عبر التنظير مع الرشافة بالإبرة الدقيقة EUS-FNA مع استخدام مشعرات الحمض النووي EUS-FNA with using DNA Markers:

لتحسين القيمة التشخيصية للـ EUS-FNA في كتل البنكرياس تم دراسة الجينات غير الطبيعية في عينات EUS-FNA وكان المشعر الأكثر دراسة هو K-ras. وجد في دراسة مستقبلية ضمت ٣٩٤ مريض لديهم كتل بنكرياس أن مشاركة الفحص الخلوي وتحليل طفرة K-ras يزيد من

حساسية EUS–FNA من٨٧% إلى ٩٣% والدقة من ٨٩% لى ٩٤%[٨٣]. وقد قيم تحليل تلوي لـ٨ دراسات مستقبلية (٩٣١مريض) دقة تحليل طفرة K–ras في تشخيص PDAC ووجد أن حساسيته ٧٧% ونوعيته٩٣%. تتحسن الحساسية بمشاركته مع EUS–FNA من ٨١% إلى ٨٩% لكنه يخفض النوعية من ٩٧% إلى ٩٢% في تشخيص PDAC وقد انخفض معدل السلبية الكاذبة ٥٦% وزاد معدل الايجابية الكاذبة ١١%[٨٤]. يزيد اضافة الطفرات الجسمية الأخرى p53 و p16 لطفرة K–ras من حساسية الكشف للـ PDAC لتصل إلى ١٠٠% من الحالات عندما تكون الرشافة غير حاسمة[٨٥]. وقد تم دراسة فائدة الكشف عن كروموزومات غير طبيعية بتقنية التألق في المكان fluorescence in situ hybridization (FISH) في الكشف عن سرطان البنكرياس. بالمشاركة مع الفحص الخلوي يمكن استخدام FISH لكشف تعدد الكروموزومات ٣ و ٧ و١٧ وكشف 9P21 وحسن ذلك من حساسية EUS–FNA من ٦١% إلى ٨٥%[٨٦]. في الوقت الحاضر ونظراً للدقة العالية للـ FNA القياسي مع التكلفة العالية للاختبارات الجينية وعدم توافرها سيقتصر استخدامها مع EUS–FNA على مراكز البحث وفي الحالات التي يكون فيها الفحص الخلوي للعينات غير حاسم[٥٠].

٥.٥. الايكو عبر التنظير والتقييم المرحلي لسرطان البنكرياس EUS and Pancreatic Cancer Staging:

عند الاشتباه بأورام خبيثة على البنكرياس يجب تحديد مرحلتها بناء على أحدث تصنيف للـ TNM حسب اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان American Joint Committee on cancer (AJCC) ، وتعبر T عن امتداد الورم الموضعي و N عن الاصابات العقدية و Mعن النقائل البعيدة، حيث T1 أو T2هو ورم محدود ضمن البنكرياس فإذا كان الورم أقل من٢ سم فهو T1 وإذا كان أكبر فهو T2، أما إذا كانت

الآفة ممتدة خارج البنكرياس فهي إما T3 أو T4. الورم الممتد باتجاه الشريان المساريقي العلوي أو باتجاه الجذع الزلاقي هو T4 أما الورم الممتد باتجاه العناصر الأخرى المحيطة متل وريد الباب والحليمة وجدار العفج دون ارتشاح في الشرايين المذكورة سابقاً فهو T3.ومن الهام التمييز بين T3 وT4هام جداً حيث يجعل الارتشاح في الشرايين (الزلاقي أو المساريقي العلوي) الورم غير قابل للجراحة الشافية. وتتراوح دقة الـEUS في تحديد المرحلة T بين ٦٣% و٩٤%[٣٩، ٥٠، ٥١، ٥٣، ٥٤، ٨٧، ٨٨]. ويمكن تصنيف النقائل العقدية N إلى N0 لا يوجد اصابات عقدية و N1 وجود ضخامات عقدية ايجابية سواء حول البنكرياس أو كبدية معدية أو زلاقية . وتتراوح دقة EUS في تحديد الاصابات العقدية من ٤١% إلى ٨٦%[٣٩، ٥٠، ٥١، ٥٣، ٥٤، ٨٩، ٩٠].

وتتضمن المظاهر التالية تقترح عقدة لمفاوية خبيثة القطر الأكبر من ١سم والعقدة ناقصة الصدى بشدة والحواف الحادة والشكل المدور ،في حال انطبق على العقدة المشاهدة الصفات الأربعة جميعها فإنها خبيثة بمعدل ٨٠% -١٠٠%[٩١، ٩٢]. وإن حساسية الـ EUS وحده في تشخيص النقائل العقدية في كارسينوما البنكرياس الغدية PDAC ٢٨-٩٢%[٤٩، ٥٣، ٨٩، ٩٣-٩٦]. لكن الحساسية في معظم التقارير أقل من ٦٥%. العقد اللمفاوية التي لا تنطبق عليها الصفات الأربعة مجتمعة قد تشخص خطأً على أنها سليمة[٥٠، ٩٧].

نوعية EUS لوحده في تشخيص النقائل العقدية لسرطان البنكرياس PDAC ٢٦-١٠٠%[٤٩، ٥٣، ٨٩، ٩٣-٩٦]

لكن معظم التقارير للنوعية أعلى من ٧٠%. ومن المفترض أن اضافة EUS-FNA للعقد اللمفاوية المشتبهة قد يزيد من النوعية لكن هناك معلومات قليلة متوفرة حول الفائدة المضافة للEUS-FNA على EUS لوحده. قد لا يكون من الضروري إجراء روتيني للـ EUS-FNA من العقد اللمفاوية ماحول سرطان البنكرياس في الرأس حيث أن هذه العقد ستستأصل كاملاً أثناء الجراحة، أما وجود نقائل عقدية حول الزلاقي قد يلغي الجراحة لذا يجب المسح المفصل لهذه المنطقة في أثناء التقييم بالEUS ماقبل الجراحة[٥٠].يتفوق الطبقي المحوري CT والمرنان MRI على EUS في كشف النقائل البعيدة غير العقدية وذلك بسبب القيود التشريحية للجهاز الهضمي الطبيعي والنطاق المحدود للتصوير بالأمواج فوق الصوتية EUS[٥٠]. يمكن بالـEUS رؤية الكبد الأيسر والفص المذنب بالكامل عند معظم المرضى لكن قد لا يمكننا رؤية كامل الفص

الكبدي الأيمن لذا من الواضح أنه لا يمكن للEUS أن يحل محل الطرق التصويرية الأخرى في تحديد النقائل الكبدية لكنه قد يكملها[٥٠]. ويمكن للEUS أن يكشف ويأخذ عينة من آفات كبدية صغيرة لم تشاهد بالطرق التصويرية الأخرى[٩٨، ٩٩]. تتراوح حساسية EUS–FNA الكتلة الكبدية السليمة والخبيثة بين ٨٢%و ٩٤%[٩٨، ١٠٠] وإن تشخيص بقائل كبدية من سرطان بنكرياس عادة يلغي الجراحة[١٠٠]. وقد يكشف EUS حبن ويمكنه أخذ عينة منه سواء شخص سابقاً أو لم يشخص بطرق تصويرية أخرى[١٠١، ١٠٢]. يترافق كشف الحبن أو النقائل الكبدية بواسطة EUS–FNA مع بقيا سيئة بعد التشخيص[١٠٣]، لذلك يجب إجراء فحص روتيني للحيز حول المعدة و العفج بحثاً عن حبن في كل تقييم مرحلي لكتلة بنكرياس.

٥.٦. دقة الايكو التنظيري EUS Accuracy:

لقد نشرت دراسات عديدة حول دقة EUS في التقييم المرحلي حسب TNM وكشف الارتشاح الوعائي[١٠٤]. وكانت النتائج متنوعة بشدة بعض الدراسات أظهرت تفوق الطرق التصويرية الأخرى والبعض لاحظ تشابه حتى بعض النتائج أظهرت تفوق EUS[١٠٥]. وتتدخل العديد من العوامل مثل خبرة المنظر الفاحص ومعلوماته عن الورم من الطرائق التشخيصية الأخرى في تحديد دقة EUS[١٠٦]. على ما يبدو لا يتدخل نوع المنظار في دقة الاجراء حيث أن كل من المنظار ذو المسح المحوري أو الخطي لهما نفس الفعالية غير أن الخطي يتفوق في قدرته على الحصول على رشافة أو خزعة بالابرة الناعمة FNA و FNB[٥٢].

٥.٦.١. التقييم المرحلي حسب TNM TNM Staging :

تتنوع نتائج الدراسات بشدة حول تقييم دقة EUS في تحديد المرحلة T من ٦٣–٩٤% والمرحلة N من ٤٤–٨٢% [٣٩، ٥٤، ١٠٦، ١٠٧]. يصعب إجراء دراسات المقارنة لتقييم المرحلةT بسبب تبدل التعاريف مع الزمن ومثال على ذلك دراستين اعتمدتا التعاريف الأقدم لنظام التصنيف TNM وأظهرتا دقة EUS ٦٣% و٦٧% في تحديد T و٦٧% و٤٤ % في تحديد N [٣٩، ٤٩].

الجدول رقم (٤) تصنيف التحديد المرحلي حسب TNM لأورام البنكرياس حسب(AJCC) [٤٢]

الورم البدئي T	**العقد الناحية N**
Tx: الورم لا يمكن تقيمه T0: لا يوجد دليل على الورم البدئي Tis: كارسينوما في المكان و تتضمن التنشؤات داخل الظهارة HGD IPMN مع HGD MCN مع HGD T1: ورم يقيس ≥٢ سم T1a: ≥٠.٥ سم T1b: >٠.٥ سم و< ١سم T1c: من ١سم إلى ٢سم كحد أقصى T2: >٢ سم و ≥ ٤سم T3: >٤سم T4: ورم يرتشح في الجذع الزلاقي أو الشريان المساريقي العلوي أو الشريان الكبدي الأصلي بغض النظر عن الحجم.	Nx: لا يمكن تقييم العقد N0: لا يوجد نقائل عقدية ناحية N1: نقائل إلى ١ إلى ٣ مجموعات عقدية N2: نقائل إلى ≤ ٤ مجموعات عقدية
نقائل بعيدة M	
M0: لا يوجد نقائل بعيدة M1: نقائل بعيدة	
المجموعات الانذارية حسب AJCC	

	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stage III	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Any N	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

٢.٦.٥. الغزو الوعائي Vascular invasion:

تتغير حساسية EUS في كشف الارتشاح الوعائي بشدة بين الدراسات وهي ضمن المجال من ٥٠-١٠٠% [٤٠]. في تحليل تلوي ل٢٩ دراسة تبين أن للEUS نوعية عالية ٩٠% لكنه ذو حساسية متوسطة ٧٣% لكشف الارتشاح الوعائي[٤٠]وقد يكون غير دقيق في نفي الارتشاح الوعائي مع الأورام البنكرياسية الصغيرة[٤٠]رغم أن ال EUS يتفوق على الطبقي المحوري والايكو عبر جدار

البطن في كشف الارتشاح الوعائي للأورام الأقل من ٣ سم[١٠٨، ١٠٩].وكذلك تختلف دقة EUS حسب الوعاء المدروس حيث أن دقة كشف الارتشاح ضمن الشريان والوريد المساريقي العلوي أقل من ميثلتها في كشف الارتشاح ضمن وريد الباب أو الوريد الطحالي. [٥١، ١٠٦، ١١٠]

٥.٧. المقارنة بين EUS الطرائق التصويرية الأخرى comparison of EUS with Other Imaging techniques

قارنت العديد من الدراسات بين EUS والطبقي المحوري الحلزونيCT والطبقي المحوري متعدد الكواشف (MDCT) والمرنانMRI في التشخيص البدئي مع/أو التقييم المرحلي لأورام البنكرياس[١٠٥، ١١١]. رغم صعوبة مقارنة البيانات بشكل مباشر بسبب اختلاف معايير الادخال والمعايير المرجعية. اختيار التصوير المناسب للتقييم المرحلي لمرضى سرطان البنكرياس يجب أن يأخذ بعين الاعتبار دقة الإجراء حسب الدراسات والخبرة الناحية.

٥.٧.١. الطبقي المحوري الحلزوني Helical CT

قارنت العديد من الدراسات دقةEUS وCT الحلزوني في تحديد القابلية للاستئصال الجراحي[٣٩، ٤٣، ٤٩، ١١٢، ١١٣]، رغم كون هذه الدراسات متغايرة بشكل كبير ومعظمها تحوي أخطاء ضمن طرائق الدراسة حيث وضحت مراجعة منهجية هذه الهفوات وقد ضمت١١ دراسة مع ٦٧٨[٤٣]، كانت المحددات الأهم والأكثر تواتراً قلة التسلسل المتعاقب للمرضى والانحياز الحاصل في اختيار المريض للجراحة التي قد تؤثر على صحة ودقة النتائج. وقد اقترحت الدراسات القديمة التي ضمنت ضمن هذه المراجعة تفوق EUS علىCT في التقييم المرحلي وتقييم الارتشاح الوعائي. ورغم أن الدراسات اللاحقة وجدت أن الطبقي المحوري الحلزوني أكثر دقة من EUS في تحديد مرحلة T (٧٣%مقابل٦٣%) وأنهما متساويان في تحديد مرحلة N (٦٢%-٦٣% مقابل ٦٥%-٦٩%). كما

تساوى كل من EUS وCT في تقييم الارتشاح الوعائي، نحتاج دراسات اضافية قبل وضع استنتاج نهائي حاسم.

٥.٧.٢. الطبقي المحوري متعدد الكواشف مع مادة ظليلة Contrast-enhanced multidetector CT (CE-MDCT)

يقدم الطبقي المحوري متعدد الكواشف صور ذات دقة أكبر مع طورين شرياني ووريدي في فترة زمنية قصيرة[٤٩] [١١٤] وقد تطور الطبقي المحوري متعدد الكواشف مع مادة ظليلةCE-MDCT ليصبح قادراً على تقييم القناة البنكرياسية الرئيسية وكشف الأورام الصغيرة[١١٥]. قارنت قلة من الدراسات بين EUS وCE-MDCT في كشف أورام البنكرياس وتقييمها المرحلي. وقد وجد تقرير لـ٨٠ مريض خضعوا للتقييم بالEUS من أجل سرطان بنكرياس أنEUS متفوق علىCE-MDCT في كشف الورم (بحساسية ٩٨% مقابل ٨٦%) وفي التقييم المرحلي لـ T البدئي (بدقة ٦٧% مقابل ٤١%) لكنه مماثل للطبقي في التقييم المرحلي للعقد (بدقة ٤٤% مقابل ٤٧%)[٣٩]. خضع ٥٣ مريض للجراحة وجد أن ٢٥ مريض فقط قابلين للجراحة. وقد وجد أنEUS و CE-MDCT قادرين على تحديد ٨٨ و٩٢% من المرضى القابلين للجراحة بشكل حقيقي. من ٢٨ مريض غير جراحي بعد الفتح، كشف EUS و CE-MDCT ٦٨و ٦٤% منهم بشكل حقيقي.

٥.٧.٣. المرنان MRI

تقترح الدراسات التي قارنت بين EUS وMRI أن EUS أكثر حساسية في كشف الأورام الصغيرة بينما يقدم معلومات مكملة في تقدير القابلية للجراحة[٤٩، ٥٣، ٨٧، ١١٦]. في دراسة رجعية ركزت على ٦٣ مريض سرطان بنكرياس خضعوا لكلا الفحصين وتم استخدام النتائج الجراحية كمعيار ذهبي[٨٧]، كان ٣٦ مريض(٥٧%) قابلين للجراحة، وبدت حساسية EUS و MRIفي كشف القابلية للجراحة١٦% و٧٣% على التوالي. وتبين أن كلا من EUS وMRI كشف القابلية للجراحة في

١٨ مريض ، وجد أن ١٦ مريض منهم (٨٩%) قابلين للجراحة عند الفتح الجراحي. وكلاهما توقع القابلية للجراحة في ١٧ مريض، وجد أن ١٣ منهم (٧٦%)غير قابل للجراحة عند الفتح الجراحي. وفي دراسة مستقبلية ضمت ٤٨ مريض تم تقييمهم المرحلي بالـEUS و MRI قبل الجراحة وجد أن الترابط بين EUS و MRI معتدل أو مقبول fair (كابا ٠.٤٢) مع توافق في تحديد مرحلة الورم في ٧٤%[١١٧]. كان تقييم المرحلي باستخدام EUS أقل في ١٣ مريض (٢٧%) بينما بالمرنان كان أقل في ١٢ مريض (٢٥%). فقط مريض واحد لديه تقييم أعلى بالEUS ولم يشاهد أي مريض ذو تقييم أعلى بالمرنان. وكان المرنان أكثر قدرة على تقرير النقائل البعيدة والارتشاح الوعائي الشرياني.

٨.٥. المشعرات المصلية Serum biomarkers

إن CA19-9 مشعر مصلي مثبت وموثق مع سرطان البنكرياس وله حساسية مابين ٧٩-٨١% ونوعية ٨٢-٩٠% في تشخيص المرض عند المرضى العرضيين[١١٨]. بينما CEA و CA125 مشعرات مصلية غير نوعية يمكن أن ترتفع في مرضى سرطان البنكرياس. وللقياسات المتتالية لـ CA19-9 دور هام في مراقبة الاستجابة للعلاج الكيماوي السابق أو في حالات النقائل وهو عادة انعكاس باكر للاستجابة التصويرية[١١٩، ١٢٠]. ارتفاع CA19-9 ماقبل الجراحة يمكن أن يساعد في تحديد الجراحات التي يغلب أنها ستؤدي إلى استئصال تام مع R0 (حواف استئصال مجهرية سلبية) ويمكن أن تتوقع البقيا طويلة الأمد بعد الاستئصال[١١٨، ١٢١]. يمكن أن تقدم تراكيز CA19-9 قيمة تنبؤية في سرطان البنكرياس الجراحي[١٢٢، ١٢٣]. ومن المهم معرفة أن CA19-9 يمكن أن يرتفع في الانسداد الصفراوي ويعتبر من أبرز المحددات في هذه الحالة[١٢٤].

٦. التحري Screening :

لا يوجد في الوقت الحاضر توصيات للمسح وتحري سرطان البنكرياس عند البالغين غير العرضيين بسبب انخفاض الوقوع في عموم الجمهرة. ولكن هناك فائدة من اجراء المسح عند مرضى غير عرضيين عاليي الخطورة[١٢٥، ١٢٦]. في دراسة متعددة المؤسسات في الولايات المتحدة الأمريكية تم مسح ٢٢٥ شخص غير عرضي مع خطورة عالية لسرطان البنكرياس باستخدام التصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر التنظير EUS أو CT أو MRI[١٢٦]. وتم كشف ٨٥ مريض وكانت EUS و MRI كلاهما أكثر حساسية من CT في كشف أمريكية مشتركة لالالشذوذات. وفي عام ٢٠١١ أوصى مؤتمر التحري عن سرطان البنكرياس العالمي بإجراء التحري عند الأفراد عاليي الخطورة (مثال: حاملو الطفرات الوراثية عالية الخطورة germline mutation أو القصة العائلية الايجابية أو كلاهما) بالايكو عبر التنظير أو المرنان MRI أو كليهما ورغم ذلك مازال العمر المناسب للبدء والفترات الفاصلة للتحري غير واضحة تماماً[١٢٧].

٧. تحديد المرحلة Staging :

يمكن تحديد مرحلة سرطان البنكرياس اعتماداً على النسخة الثامنة من دليل اللجنة المشتركة لتحديد مرحلة السرطان ،لكن يستخدم معظم السريريين النظام المعتمد على أربع مراحل هو يعتمد على قابلية استئصال الورم وهي القابل للاستئصال والحدي والمتقدم موضعياً والنقائلي[١٢٨، ١٢٩]. وفي ٢٠١٧ نشرت الجمعية العالمية لأمراض البنكرياس نمط معدل للتصنيف التي توسعت في التعريف التشريحي للورم الحدي من حيث قابليته للاستئصال مع الأخذ بالاعتبار الخطر البيولوجي وحالة المريض[١٣٠]. ورغم أنه لا يوصى بإجراء التقييم التنظيري الجراحي بشكل روتيني للمرضى القابلين للجراحة كإجراء لنفي وجود نقائل خفية فقد يستفيد المرضى عاليي الخطورة مثل مرضى الموجودات الشعاعية غير الحاسمة وارتفاع CA19-9 من هذه المقاربة[١٣١]. يجب

أن يؤخذ القرار الأفضل لعلاج مرضى الورم الموضع من قبل فريق متعدد الاختصاصات لاختصاصيين سريريين خبراء.

جدول رقم (٥) التصنيف حسب القابلية للجراحة وفقاً لـ IAP و MDACC [١٣٢]

	القابل للاستئصال		الحدي		المتقدم موضعياً	
	MDACC	IAP	MDACC	IAP	MDACC	IAP
شريان مساريقي علوي	لا يوجد امتداد، صفيحة شحمية طبيعية بين الورم والشريان	لا يوجد تماس مع الورم	الورم متاخم ≥ ١٨٠° من محيط الشريان	الورم على تماس مع < ١٨٠° من محيط الشريان بدون تشويهه أو تضيقه	مغطى (>١٨٠° مصاب)	تماس أو غزو للورم ≤١٨٠°
الجذع الزلاقي أو الشريان الكبدي	لا يوجد امتداد	لا يوجد تماس مع الورم	يغطي لشدفة قصيرة أو متاخم للشريان الكبدي المشترك	الورم على تماس مع الشريان الكبدي الأصلي بدون تماس مع الشريان الكبدي بالخاصة أو الجذع الزلاقي	مغطى ولا يوجد خيار تقني للإعادة البناء ثانية	تماس أو غزو للورم ≤١٨٠° أو تماس أو غزو للشريان الكبدي بالخاصة
وريد مساريقي علوي أو وريد الباب	مصون ببراعة	لا يوجد تماس مع الورم أو تضيق وحيد الجانب	انسداد قصير الشدفة مع وعاء مناسب أعلاه وأسفله	الورم على تماس ≤١٨٠° أو تضيق ثنائي الجانب أو انسداد لا يمتد نحو الحافة السفلية للعفج	مسدود ولا يوجد خيار تقني لإعادة البناء ثانية	تضيق ثنائي الجانب أو انسداد يمتد حتى الحافة السفلية للعفج

MDACC=MD Anderson Cancer Center. IAP=International Association of Pancreatology.

الجدول رقم (٦) تحديد القابلية للاستئصال حسب NCCN 2024 [٤٢]		
حالة الاستئصال	**الشرياني**	**الوريدي**
قابل للاستئصال	• لا يوجد تماس للورم مع الشرايين (CA,SMA,CHA)	لا يوجد تماس للورم مع SMVأو PV أو تماس ≥١٨٠° بدون عدم انتظام حواف الوريد
حدي	<u>ورم في رأس البنكرياس أو المحجن</u> ورم صلب على تماس مع الشريان الكبدي الأصلي بدون الجذع الزلاقي أو تفرعات الكبدية للشريان الكبدي تسمح باستئصال كامل وآمن واعادة الوصل ورم صلب على تماس مع الشريان المساريقي العلوي بـ≥١٨٠° ورم صلب على تماس مع تنوع تشريحي طبيعي (مثال : شريان كبدي أيمن اضافي ، شريان كبدي أيمن مستبدل ، شريان كبدي أصلي مستبدل) ويجب تحديد درجة التماس في حال وجودها لأنها قد تغير خطة العمل الجراحي <u>ورم الجسم /الذيل</u> ورم صلب على تماس مع الجذع الزلاقي ≥١٨٠°	ورم صلب على تماس مع الوريد المساريقي العلوي أو وريد الباب > ١٨٠°،تماس ≥ ١٨٠° مع حواف وعاء غير منتظمة أو خثار وريدي مع وعاء مناسب قريب أو بعيد من موقع الارتشاح يسمح باستئصال كامل وآمن للوريد مع اعادة الوصل ورم صلب على تماس مع الأجوف السفلي
المتقدم موضعياً	<u>ورم رأس بنكرياس أو محجن</u> ورم صلب على تماس مع SMA >١٨٠° ورم صلب على تماس مع CA >١٨٠° <u>ورم جسم / ذيل البنكرياس</u> ورم صلب على تماس مع SMAو CA >١٨٠° ورم صلب على تماس مع CA مع ارتشاح في الأبهر	عدم القدرة على استئصال SMA /PV واعادة وصلهما بسبب ارتشاح الورم فيهما أو انسدادهما (بالورم أو بخثرة).

٨. معايير الاستئصال الجراحي بعد العلاج الكيماوي السابق للجراحة حسب NCCN 2024[٤٢] CRITERIA FOR RESECTION FOLLOWING NEOADJUVANT THERAPY.

يجب أن يوضع قرار القابلية للجراحة من خلال لقاءات ومناقشات واجتماعات لفريق متعدد الاختصاصات. إن فهمنا لقيمة العلاج السابق للجراحة neuadjuvent آخذ في التطور. حيث تعمل التكنولوجيا الطبية على حواف الاستئصال لكننا لا نعلم حتى الآن ما إذا كان ذلك سيقود إلى معدلات شفاء أعلى أو لا .

٨.١. المتابعة بعد العلاج السابق للجراحة Following neoadjuvant therapy:

- يمكن اقتراح الجراحة فقط في حال غياب أي دليل على نقائل.
- يمكن ملاحظة زيادة خفيفة في النسخ الرخوة حول الأوعية لكنها لا تعتبر وحدها مضاد استطباب للجراحة.
- يجب التأكد من عدم ترقي المرض موضعياً من خلال نقاشات واجتماعات لفريق متعدد الاختصاصات.
- يجب التأكد في المرضى الذين تظاهروا بمرض قابل للجراحة أو حدي من أن قيم CA19-9 على الأقل مستقرة أو انخفضت مع موجودات شعاعية واضحة لا توحي بوجود ترقي في المرض.
- يجب استكشاف المرضى الورم الحدي في حال كان هناك خثار أو ارتشاح في SMA/PV فيما إذا كانوا مناسبين لاعادة الوصل الوعائي قبل أو بعد مكان الاصابة
- يجب ألا تعتبر زيادة النسج الرخوة الخفيفة حول الشرايين /SMA/CHA/ المتغايرات التشريحية الشريانية (استبدال الشريان الكبدي الأيمن أو الأصلي أو الجذع الزلاقي أو المعدي العفجي أو

الأبهر) في مرضى ورم رأس البنكرياس أو المحجن الحديين في القابلية للجراحة مضاد استطباب للفتح الجراحي في حال تحسن العلامات السريرية الأخرى (أي تحسن الحالة العامة والألم والشبع المبكر والوزن والحالة التغذوية).

- يقترح الاستكشاف الجراحي للمرضى المتظاهرين بداية بمرض متقدم موضعياً فقط في حال وجود انخفاض هام فيCA19-9 مع وجود تحسن سريري (أي تحسن الحالة العامة والألم والشبع المبكر والوزن والحالة التغذوية) يقترحان وجود استجابة للعلاج.
- يجب اخبار مرضى أورام البنكرياس المتقدم موضعياً أن الفائدة طويلة الأمد(فرصة الشفاء) غير معروفة ويجب أن تقارب وتعالج هذه الحالات في مراكز عالية التخصص.
- لاحظ أن جميع المراحل السريرية والموجودات الشعاعية يمكن أن تبقى مستقرة رغم الانخفاض الدراماتيكي في CA19-9.

٩. العلاج Treatment

٩.١. القابل للاستئصال والحدي Resectable and borderline resectable

رغم أن معدل البقيا لخمس سنوات١٠-٢٥% للمرضى الخاضعين للاستئصال الجراحي تبقى الجراحة هي أمل الشفاء الوحيد[١٣٣، ١٣٤]. يجب تحديد القابلية للاستئصال من قبل فريق متعدد الاختصاصات بعد التقييم بالتصوير المقطعي عالي الدقة. تستأصل أورام رأس البنكرياس بشكل نموذجي باستئصال عفجي بنكرياسي(عملية ويبل) التي تتضمن استئصال رأس البنكرياس والعفج والصائم القريب والقناة الجامعة والمرارة وجزء من المعدة. في دراسات قهقرية راجعة تم مقارنة نتائج المقاربات التنظيرية أو المعتمدة على الروبوت مع الجراحة المفتوحة التقليدية من حيث الأمان[١٣٥، ١٣٦]. في مراجعة كبيرة ضمت ٣٢٢ مريض من

الميوكلينيك ترافق الاستئصال البنكرياسي العفجي التنظيري مع فقد دم أقل واقامة في المشفى أقل وتحسن البقيا الخالية من المرض مقارنة مع الجراحة المفتوحة[١٣٧]. وأكثر من ذلك فإن الخبرة بزيادة حجم العمل من عمليات الاستئصال العفجي البنكرياسي (أي على الأقل ٣٠ سنوياً) تقلل من الوفيات مابعد الجراحة[١٣٨، ١٣٩]. ويمكن علاج الورم المتوضع في جسم أو ذيل البنكرياس باستئصال البنكرياس البعيد وغالباً ما يترافق مع استئصال الطحال. ويجرى الاستئصال الوعائي بنفس توقيت الاستئصال الورمي للحصول على حواف استئصال سلبية. بخلاف الاستئصال الوريدي فقد يؤدي الاستئصال الشرياني لزيادة المراضة بعد الجراحة ويجب أن يقترح فقط عند الضرورة وفقط في مراكز الخبرة العالية[١٤٠]. وقد درست قواعد العلاج الجهازي في المرضى القابلين للاستئصال والحديين بشكل أفضل في المرحلة مابعد الجراحة فقد نشرت مجموعة الدراسة الأوربية لسرطان البنكرياس-European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC) 1بداية قواعد العلاج الكيماوي التالي بمشاركة فلورويوراسيل (fluorouracil) مع حمض الفولينيك (leucovorin) وأظهرت تحسن وسطي في البقيا الكلية مقارنة بعدم المعالجة الكيماوية بعد الجراحة[١٤١]. وبعد ESPAC-3 تم الاقرار بفعالية العلاج التالي بالجيمستابين gemcitabine وزعت دراسة ESPAC-4 المرضى على علاج تالي بالgemcitabine مع أو بدون كاباسيتابين capecitabine وهو فلوروبرميدين فموي[١٤٢، ١٤٣]. في عام ٢٠١٨تم نشر نتائج تجربة RODIGE-24 التي قارنت العلاج التالي المعدل بالفولفيرينوكس المعدل (mFOLFIRINOX) لمدة٦أشهر(الذي يضم الفلورويوراسيل fluorouracil مع اللوكوفيرين leucovorin والأوكزاليبلاتين oxaliplatin مع الايرينوتيكان irinotecan) مع الجيمسيتابين كعلاج وحيد gemcitabine[١٤٤]وتبين أن العلاج المشارك يزيد من البقيا الخالية من المرض من ١٢.٨ إلى ٢١.٦ شهر (HR 0 · 58; 0 · 46–0 · 73; p<0 · 001) ومن وسطي البقيا الكلية من٣٥ إلى ٥٤.٤شهر (HR 0 · 64; 0 · 48–0 · 86; p=0 · 003) واعتماداً على هذه البيانات يوصى حالياً باعطاء ٦ أشهر من العلاج التالي بـ mFOLFIRINOX للمرضى ذوي الحالة العامة الجيدة بعد استئصال السرطانة الغدية القنوية في البنكرياس في أي مرحلة. في عام ٢٠١٩ ضمت دراسة

APACT ٦ أشهر من العلاج التالي بالجمسيتابين gemcitabine مع الباكليتاكسيل ذو الجزيئات الدقيقة المرتبطة بالألبومين nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) وتبين عدم وجود تحسن في البقيا الخالية من المرض مقارنة بالجمسيتابين gemcitabine لوحده[١٤٥]. ويبقى الجمسيتابين Gemcitabine مع أو بدون الكابسيتابين capecitabine خيار علاجي للمرضى الذين لديهم مضاد استطباب لاعطاء mFOLFIRINOX أو أولئك الذين لديهم حالة عامة دون المثالية. وقد تم دراسة زمن البدء للعلاج الكيماوي المهيأ للجراحة في دراسات راجعة وبتحليل في ٢٠١٩ اقترح أن المرضى الذين تم البدء بالعلاج المتمم بعد الجراحة من ٢٨-٥٩ يوم بعد الجراحة حازوا على بقيا أفضل ممن بدء العلاج لديهم قبل ٢٨ أو بعد ٥٩ يوم[١٤٦]. ورغم عدم وجودد دليل قوي يدعم استخدام المعلاجة الكيماوية السابقة للجراحة neoadjuvant فإن العديد من المراكز ذات الخبرة العالية تستخدمها في الأورام القابلة للجراحة والحدية. ويتضمن الهدف من استخدام العلاج الجهازي قبل الجراحة استثناء المرضى ذوي المرض المترقي بسرعة الذين ربما لا يستفيدون من الإجراء الجراحي الكبير وربما يزيد فرصة الحصول على استئصال جراحي تام مع حواف سليمة R0. أظهرت العديد من الدراسات وحيدة الذراع آمان المعالجة السابقة Neoadjuvant[١٤٧، ١٤٨]. وجد في مراجعة راجعة قهقرية للمرضى الذين تم الاستئصال لديهم أن المرضى الذين تم اعطاءهم معالجة سابقة للجراحة Neoadjuvant تحسن لديهم البقيا الكلية مقارنة بالمرضى الذين أخذوا المعالجة التالية للجراحة adjuvant (٣٤مقابل ١٩ شهر، بقيمة p=0.003)[١٤٩] . في ٢٠٢٠ تم نشر النتائج النهائية للطور ٣ من تجارب السريرية PREOPANC-1 قارنت نتائج العلاج الكيماوي الشعاعي السابق المتضمن جيمسيتابين Gemcitabine مع الجراحة الفورية في مرضى سرطانة البنكرياس الغدية القنوية القابلين للجراحة والحديين[١٥٠]، ورغم أنه لا يوجد فارق احصائي هام فإن العلاج السابق الكيماوي الشعاعي ترافق مع معدل استئصال تام R0 أعلى وكذلك بقيا خالية من المرض أطول. وفي تحليل لمجموعات فرعية وجد زيادة البقية بشكل عام عند مرضى سرطان البنكرياس الحدي مع العلاج الكيماوي

الشعاعي السابق. وتجرى حديثاً العديد من الدراسات لمقارنة العلاج السابق neoadjuvant therapy مع الاستئصال الجراحي والعلاج اللاحق adjuvant therapy.

٩.٢. المرض المتقدم موضعياً Locally advanced disease

يستثنى على الأقل ثلث مرضى سرطان البنكرياس المتقدم موضعياً من الجراحة خاصة أولئك الذين لديهم ارتشاح وعائي هام. علاج هؤلاء المرضى مبدئياً يتضمن العلاج الكيماوي الجهازي ببرتوكولات مخصصة لمرضى النقائل مثل جيمسيتابين gemcitabine مع ناب باكليتاكسيل plus nab-paclitaxel أو FOLFIRINOX[١٥١، ١٥٢]. ورغم أن جزء صغير من هؤلاء المرضى يحقق استجابة ممتازة على العلاج الكيماوي ويمكن أن يصبحوا مناسبين للعلاج الجراحي إلا أن الأغلبية العظمى لديهم مرضى غير قابل للشفاء. وفي الطور الثاني من دراسة LAPACT متعددة المراكز تم تقييم البدء بالجيمسيتابينgemcitabine مع ناب باكليتاكسيل nab-paclitaxel عند مرضى السرطان المتقدم موضعياً و توبع بأحد خيارات العلاج الكيماوي المستمر أو الكيماوي الشعاعي أو الجراحة عند المرضى لم يحدث لديهم ترقي للمرض[١٥٣]. وسطي الوقت لفشل المعالجة ٩ أشهر(٩٠% بفاصلة ثقة CI ٧.٣-١٠.١) مع وسطي بقيا كلية ١٨.٨ شهر(١٥-٢٤). بشكل خاص خضع ١٧ مريض من ١٠٧ للاستئصال الجراحي وقد وصل ٧ مرضى منهم للاستئصال التام مع حواف سليمة R0 . ما يزال دور العلاج الكيماوي الشعاعي في المرض المتقدم موضع جدل بسبب النتائج المتضاربة للدراسات[١٥٤، ١٥٥]. وقد تم نشر نتائج تجربة LAP07 عام٢٠١٦ وقد تلخصت في أن العلاج الشعاعي الكيماوي لا يطيل البقية في مرضى سرطان البنكرياس المتقدم موضعياً بعد العلاج الكيماوي الجهازي بالجيمسيتابينgemcitabine مع أو بدون الايرلوتنيب erlotinib، ومع ذلك لوحظ تحسن في معدلات الضبط الموضعي للمرضى الذين تعالجوا بالعلاج الكيماوي الشعاعي مع زيادة الوقت بدون علاج[١٥٦]. من الغير الواضح حتى الآن فيما اذا كان تطبيق هذه المشاركة العلاجية الكيماوية الغير مألوفة مع التقنيات الشعاعية المتطورة مثل العلاج الشعاعي للجسم المتعلق بالتوضع التجسيمي stereotactic body radiation therapy أو العلاج بالبروتون .

٩.٣. المرض المنتقل Metastatic disease :

حوالي ٥٠% من المرضى لديهم نقائل بعيدة عند التشخيص .وتبقى المعالجة الكيماوية الجهازية هي المعالجة البدئية بهدف تلطيف الأعراض المرتبطة بالسرطان واطالة الحياة. وقد تم مقارنة FOLFIRINOX مع المقياس المعياري العلاجي السابق "جيمسيتابينgemcitabine" في الطور الثالث من التجربة السريرية العشوائية وضمت ٣٤٢ مريض سرطان بنكرياس نقائلي غير معالج[١٥٧]. حسن البرتوكول المشارك من متوسط البقيا الكلية من ٦.٨ إلى ١١.١ شهر (HR 0 • 57; 95% CI 0 • 45–0 • 73; p<0 • 001) وبعد سنتين تم نشر نتائج الطور الثالث من دراسة أخرى قارنت بين المشاركة بالجمسيتابينgemcitabine وناب باكليتاكسيل nab–paclitaxel مع الجمسيتابينgemcitabine كعلاج وحيد[١٥٨]. وسطي البقيا الكلية في مجموعة العلاج الكيماوي في ذراع المعالجة الثنائية ٨.٥ شهر مقارنة مع ٦.٧ شهر في ذراع المعالجة الوحيدة (HR 0 • 72; p<0 • 001). ورغم أنه لم يتم مقارنة الخط الأول FOLFIRINOX و الجمسيتابين gemcitabine مع الناب باكليتاكسيل nab–paclitaxel في تجربة سريرية وجها لوجه head–to–head clinical trial إلا أن التحليلات الرجعية في العالم الحقيقي تشير إلى أن المرضى الأصغر سنا والأكثر لياقة هم الأكثر عرضة لأخذ FOLFIRINOX وذلك يقود إلى تحسن في البقيا الكلية بشكل عام مقارنة مع Gemcitabine مع nab–paclitaxel [١٥٩]. ويبقى الجمسيتابين Gemcitabine كمعالجة وحيدة هو الخيار العلاجي لمرضى لديهم حالة عامة أو مرافقات مرضية تمنع العلاج الكيماوي المشارك. تتواجد الطفرات التناسلية والجسمية في الجيناتBRCA1 وBRCA2 في٥–٩% من مرضى سرطان البنكرياس[١٦٠، ١٦١]. تشير البيانات من سرطان البنكرياس والمبيض إلى أن الاستجابة لتثبيط PARP تبدو أكثر وضوحاً لدى مرضى طفرات الجينات BRCA1 و BRCA2 الحساسة للبلاتين [١٦٢، ١٦٣] وأدت هذه الموجودات إلى الطور الثالث من دراسة POLO السريرية لتقييم دور الاولابريب olaparib كصيانة – مثبط PARP في مرضى الطفرات التناسلية *BRCA1* و*BRCA2* الذين لم يتطور المرض لديهم بعد على الأقل ١٦ أسبوع من العلاج بالخط الأول للعلاج الكيماوي المعتمد على

البلاتين[١٦٤] وتبين أن olaparib حسن من البقيا الخالية من التدهور والتطور من ٣.٨ إلى ٧.٤ شهر (HR 0 · 53; p=0 · 004) ولم يلاحظ فارق في البقيا الكلية بين المجموعات ، رغم أن بيانات البقيا لم تصل إلى النضج وقت النشر. في كانون الأول ٢٠١٩ حصل olaparib على الموافقة للاستخدام في الولايات المتحدة الأمريكية في هذا السياق وهو أول علاج هدفي قائم على العلامات الحيوية موافق عليه لأورام البنكرياس[١٦٥]. قد تبين أن الخط الثاني الوحيد في علاج سرطان البنكرياس المنتقل الذي أظهر فوائد في البقيا في دراسة تجريبية سريرية بالطور الثالث هو فلوروبوراسيل fluorouracil مع اللوكوفيرين leucovorin مع النانوليبوزومال ارينوتكان nanoliposomal irinotecan. تبين في تجربة NOPOLI-1 أن مرضى السرطان المنتقل الذين تطور لديهم المرض على العلاج المعتمد على الجمسيتابين يزداد وسطي البقيا الكلية باستخدام المشاركة بين fluorouracil و leucovorin و nanoliposomal irinotecan مقارنة مع fluorouracil و leucovorin(٦.١ مقابل ٤.٢ شهر مع نسبة خطر ٠.٦٧ وقيمة P ٠.٠١٢) [١٦٦]، لذا المرضى الذين حصل لديهم تطور أثناء العلاج ببرتوكولات الخط الأول FOLFIRINOX أو العلاج الكيماوي المعتمد على الجمسيتابين gemcitabine يمكن استخدام الخط الثاني في العلاج في حال كانت الحالة العامة للمريض تسمح باستخدام العلاج الكيماوي .

٩.٤. العلاج الداعم Supportive care

العلاج الداعم هو مكون أساسي في تدبير مرضى سرطان البنكرياس المتقدم. الالم هو العرض الأكثر مدرسية حتى في المراحل الباكرة من المرض. تتضمن خيارات التدبير العلاجات الدوائية بالمسكنات المركزية بالاضافة إلى الاجراءات التداخلية مثل تخضيب الضفيرة الزلاقية[١٦٧، ١٦٨]. كما أن ازالة الانسداد الصفراوي بوضع دعامة Stent يقلل من خطر التهاب الطرق الصفراوية ويؤكد على آمان اعطاء المعالجة الكيماوية، ويفضل الدعامة المعدنية على البلاستيكية لانها أفضل في المحافظة على سلوكية الطرق الصفراوية وأقل احتمالاً لاحداث الانتان[١٦٩]. وقد يتظاهر التهاب الطرق الصفراوية بشكل يجعل المريض مريضا بشدة مما قد يثير الخطأ في تدهور وترقي سرطان البنكرياس ويجب عندها عالج الانتان القابل

للعكس. وقد ظهر أن الصمات الخثارية الوريدية سبب أساسي للمراضة واحتمال للوفيات في مرضى سرطانة البنكرياس الغدية القنوية، ورغم أن الأدلة تدعم اعطاء الريفاروكسابان rivaroxaban الوقائي يجب أن يوضع القرار النهائي لكل حالة على حدا بعد اجراء موازنة بين الفوائد وخطر النزف واختلاطاته[١٧٠، ١٧١].

كما أن الاكتئاب والقلق و القهم ونقص الوزن من الأعراض الشائعة التي يمكن أن تواجه الطبيب السريري في تدبير مرضى سرطان البنكرياس وهنا يقترح بشدة العلاج الدوائي في مرضى مناسبين. قد يحدث انسداد القناة البنكرياسية الرئيسية قصور بنكرياسي خارجي الافراز يتظاهر بالأعراض التالية الألم البطني والنفخة والتطبل والاسهال الدهني . قد تحسن اضافات الخمائر البنكرياسية من هذه الأعراض وتحسن من امتصاص الدسم. توصي التعليمات الناظمة للجمعية الأمريكية للأورام عند تشخيص المرض المنتقل أن أهداف الرعاية يجب أن يندرج ضمنها التقييم الكامل للأعراض والحالة النفسية والدعم الاجتماعي خيث أنها هامة جداً في الرعاية التلطيفية[١٧٢] . لوحظ في دراسة رجعية في كندا أن الرعاية التلطيفية تترافق مع نقص في معدلات دخول العناية المشددة و الموت القريب من العلاج الكيماوي والزيارات المتعددة لقسم الاسعاف والاستشفاء[١٧٣].

الجدول رقم (٧) : التعليمات الناظمة لعلاج أورام البنكرياس حسب المؤلفين [١٣٢]

	التدبير الموصى به	الدليل	تعليق
القابل للاستئصال	استئصال جراحي ← علاج كيماوي ما بعد الجراحة ل ٦ أشهر أو علاج كيماوي ما قبل الجراحة مع أو بدون علاج شعاعي كيماوي ←استئصال جراحي ←علاج كيماوي بعد الجراحة	إن العلاج التالي بكل من بالجيمسيتابينgemcitabine مع كابسيتابين capecitabine[١٧٤]و mFOLFIRINOX[١٤٤] يحسن من البقيا الكلية في المرحلة ٣ من التجارب السريرية ، يزداد استخدام العلاج الكيماوي السابق للجراحة وتقترح البيانات الراجعة تحسن البقيا[١٧٥] لكن لا يوجد حتى الآن دليل قوي لاستخدامها بشكل روتيني	نقترحmFOLFIRINOX فقط للمرضى ذوي الحالة العامة الجيدة ECOG ٠ أو ١ في حال أعطيت المعالجة الكيماوية قبل الجراحة يجب أن تكون المدة الكلية للعلاج الكيماوي ٦ أشهر حسب نصائح الدراسات السريرية

الجدول رقم (٧) : التعليمات الناظمة لعلاج أورام البنكرياس حسب المؤلفين [١٣٢]			
	التدبير الموصى به	**الدليل**	**تعليق**
الحدي	مشابه لما في القابل للاستئصال	تبين في تحليل للمجموعات الفرعية من دراسة PREOPANC-1 تحسن البقيا مع المعالجة الكيماوية أو الشعاعية كيماوية السابقة للجراحة[١٧٦]	مشابه لما في القابل للاستئصال
الممتد موضعياً	علاج كيماوي جهازي ←جراحة للمرضى الذين تم عندهم خفض المرحلة	أظهرت العديد من الدراسات السريرية في المراحل ٢ و ٣ فائدة البدء بالعلاج الكيماوي الجهازي للورم الممتد موضعياً[١٧٧]	للمرضى غير الجراحيين الغير متطورين للعلاج الكيماوي يقترح دمج المعالجة الكيماوية الشعاعية أو استراحة علاجية ، لم يلاحظ فائدة في البقيا الكلية على العلاج الكيماوي الشعاعي في هذه الحالة[١٧٨] حسب نصائح التجارب السريرية
المنتقل	علاج كيماوي جهازي	FOLFIRINOX[١٤٤] أو gemcitabine مع nabpaclitaxel[١٥٨] هي الخط الأول في العلاجات في الدراسات السريرية من المرحلة الثالثة والتي لاحظت تحسن في البقيا الكلية مقرنة مع gemcitabine لوحده	نقترح FOLFIRINOX فقط للمرضى ذوي الحالة العامة الجيدة ECOG ٠ أو ١ وتعتبر الرعاية الدعامة عنصر أساسي في تدبير أورام البنكرياس المتقدمة حسب نصائح التجارب السريرية
mFOLFIRINOX=modified FOLFIRINOX (5-fluorouracil, folinic acid [leucovorin], irinotecan, and oxaliplatin). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.			

القسم العملي

دور الايكو عبر التنظير في تشخيص و التقييم المرحلي البدئي لأورام البنكرياس

Effecacy of Endoscopic Ultrasound in Diagnosis and Primary and Secondary Staging of Pancreatic Cancer

د. لمى غنيمة [١ *]، أ.م.د. أيمن فهد علي [٢]

[١] طالبة دكتواره ، ماجستر ، كلية الطب – جامعة دمشق ، قسم الطب الباطني –أمراض الجهاز الهضمي

lama1.ghanimeh@damascusuniversity.edu.sy

[٢] أستاذ مساعد في كلية الطب – جامعة دمشق ، قسم الطب الباطني – أمراض الجهاز الهضمي

ayman.ali@damascusuniversity.edu.sy

١.١. الملخص:

أهمية البحث: نظراً لأن سرطان البنكرياس من السرطانات ذات الهجومية العالية والتظاهرات المتأخرة فإن عدد قليل من المرضى يكونون مناسبين للجراحة الجذرية الشافية التي تعتبر الحل المثالي حتى الآن، ولانتقاء المرضى المناسبين للجراحة كان لابد من إجراء تقييم مرحلي دقيق يعتمد على تقدير الارتشاح الوعائي والعقدي وتحديد القابلية للجراحة، وبما أنه لا يوجد معيار ذهبي لطريقة التقييم ما قبل الجراحة اختبرنا كل من الطبقي المحوري CT والايكو التنظيري EUS في التقييم المرحلي للورم.

الطرائق: ضمت دراستنا جميع المرضى الذين راجعوا وحدة التنظير الهضمي في المشفى الوطني الجامعي وحدة EUS وتبين لديهم وجود ورم بنكرياس وقد كان عددهم ١٥٤ مريض أجري لهم ايكو عبر التنظير تفصيلي درس فيه توضع الآفة وحجمها وارتشاحها بالأوعية الكبيرة (وريد الباب والجذع الزلاقي والأوعية المساريقية والأوعية الطحالية) واصابة العقد اللمفاوية (حول البنكرياس والعقد الزلاقية والعقد في سرة الكبد) وتحديد القابلية للعمل الجراحي بناء على التقييم المرحلي حسب TNM وNCCN. وقد تم جمع بيانات الطبقي المحوري واستخلاص

النتائج منها وتحديد الارتشاح الوعائي والعقدي وتحديد القابلية للجراحة بما يماثل ما أجري في EUS، بعد التقييم المرحلي الدقيق قسم المرضى حسب القابلية للجراحة الجذرية إلى ثلاثة أقسام الأول القابل للجراحة وقد أرسلوا للجراحة وخلال الجراحة تم إجراء تقييم مرحلي دقيق للورم باعتباره المعيار الذهبي ومقارنة نتائج كل من الطبقي وال EUS بنتائج الفتح الجراحي وقد تم حساب حساسية ونوعية والقيمة التنبؤية الايجابية والسلبية لكل من CT و EUS مقارنة بالجراحة كما درس التوافق لكل منهما مع الجراحة لاختيار الفحص الأكثر دقة في التقييم ماقبل الجراحة والتقييم الأكفأ لتحديد القابلية للجراحة.

النتائج: دخل في الدراسة ١٥٤ مريض تبين أثناء إجراء EUS لديهم وجود كتلة بنكرياس تتماشى مع سرطانة غدية تم الحصول على نتائج الطبقي المحوري مع حقن برتوكول بنكرياس ل ٥٧ مريض فقط. درس التوافق بين الطبقي وEUS في كل من التشخيص ٩١.٢٣% وتقدير الحجم ٧١.٤٣% والارتشاح الوعائي ٧١.٤٣% الاصابات العقدية ٦٨.٠٩% وكان التوافق في الأوعية المرتشحة تاماً في ٤٦% وجزئياً في ١٢% وعدم توافق في٤٢% بينما كان التوافق في المجموعات العقدية تاماً في٥٩.٥٧% وجزئياً في٨.٥١% وعدم توافق في٣١.٩١% وقد بلغ التوافق في تحديد القابلية للجراحة ٦٢.٢٢%. وبتطبيق اختبار كابا الذي يدرس التوافق بين المتغيرين لوحظ التوافق كان متوسطاً في تحديد القابلية للاستئصال الجراحي فقط بينما لم كان أقل من ذلك في الارتشاح الوعائي والاصابة العقدية بقيمة P مهمة احصائياً .

حول ٦٦ مريض لاجراء جراحة جذرية تابع معنا ٢٥ مريض منهم فقط حيث تم بعد الفتح الجراحي اجراء التقييم المرحلي للمرضى أثناء الفتح ومقارنته بكل من الطبقي والEUS وبعد هذه المقارنة درس توافق الجراحة مع كل من EUS و CT و تبين تفوق EUS بشكل أكبر في تحديد التشخيص بنسبة توافق مع الجراحة ٩٠% بينما ٧٠.٣٧% لـ CT وتفوق الطبقي في تحصيل توافق تام مع الجراحة في الارتشاح الوعائي الذي بلغ ٦٠% للطبقي و٤٥.٤٥% لـ EUS بينما تماثل كل من الطبقي وEUS في تحقيق توافق مع الجراحة في تحديد الاصابة العقدية ٦٦.٦٧% لكل منهما وفي تحديد القابلية للجراحة تبين التوافق المنخفض لكل منهما مع الجراحة حيث بلغ ٤٠.٩١% للطبقي و٣٤.٤٨% لـ EUS. وبإجراء اختبار كابا لدراسة التوافق بين موجودات

الجراحة وموجودات كل منCT وEUS لم نجد أي توافق هام احصائياً بين الجراحة وكل منهما في كل الجزئيات المدروسة (الارتشاح الوعائي، الاصابة العقدية ، النقائل وتحديد القابلية للجراحة)

الخلاصة والتوصيات: لم نلاحظ توافق بين موجودات كل من الجراحة وكل من الطبقي والEUS على حدا لذا لا يمكن الاعتماد على أي منهما كمعيار ذهبي للتقييم قبل الجراحة، وبما أن التوافق بين الطبقي وEUS ضعيف في تقييم الارتشاح الوعائي والعقدي ومتوسط في تحديد القابلية للجراحة فإنه يجب مشاركة كل من الفحصين لتقديم معلومات أفضل للتقييم ماقبل الجراحة وتحديد القابلية للجراحة الجذرية الشافية .

الكلمات المفتاحية: التقييم المرحلي لأورام البنكرياس ، الارتشاح الوعائي ، الاصابات العقدية ، القابلية للجراحة ، الطبقي ، EUS ، التقييم المرحلي الجراحي .

1.2. Abstract

Aim: because of high progression of pancreatic cancer and late manifestations, small number of patients are suitable for radical surgery. For choose the best suitable patient for curable surgery ,we should perform good staging which include vascular and nodular evaluation . because of there is no gold standard of preoperative test for staging , we tested both EUS and CT in staging pancreatic cancer

Methods: our study included all patients who visited the EUS unit in gastrointestinal endoscopic unit at National University Hospital and were found to have pancreatic cancer. There were 154 patients whom EUS was performed to detect the cancer , its location, vascular involvement (portal vein, celiac axis, mesenteric vessels, splenic vessels), lymphadenopathy(around pancreas, celiac nodes, porta hepaticus nodes) and susceptibility to surgery depend on TNM and NCCN staging . CT data were collected similar to those in EUS .After careful staging evaluation , patients were divided into 3 groups according to susceptibility to radical surgery. For patients who were sent to surgery a careful staging evaluation was done during the surgery as gold standard test to determine vascular and nodes involvement and detect susceptibility to surgery and then the results were compared with CT and EUS results . And we measured sensitivity , specificity , positive predictive value and negative predictive value for CT and EUS to detect vascular involvement,

lymphadenopathy and susceptibility to surgery to choose the best test for preoperative staging .

Results: our study included 154 patients whom EUS detected pancreatic cancer . We compared between EUS and CT and studied agreement between them . We found agreement in diagnosis in 91.23% , size 71.43% , vascular invasion 71.43% (complete agreement in vascular invasion 46% , partial agreement in vascular invasion 12% , no agreement in vascular invasion 42%) , lymphadenopathy 68.09% (complete agreement in lymphadenopathy 59.57% , partial agreement in lymphadenopathy 8.51, no agreement in lymphadenopathy 31.91%) , agreement in determine susceptibility to surgery 62.22%. We used kappa test to evaluation the agreement in EUS results and CT results. We found moderate agreement in determination the susceptibility to surgery ,but slight or fair in vascular invasion and lymphadenopathy with significant P value. 66 patients were sent to radical surgery only 25 patient completed follow up with us . A careful staging evaluation was done during the surgery as gold standard test and then compared with result from EUS and CT . We studied agreement between surgery and EUS, CT each one separately . Best agreement with surgery results was found in diagnosis with EUS 90% (with CT 70.37%) . CT was superior in achieving complete agreement with surgery in vascular infiltration, which amounted to 60% for CT and 45.45% for EUS, while both CT and EUS were similar in achieving agreement with surgery in determining lymphadenopathy 66.67% for each one. While in determination of the susceptibility

to surgery, the agreement was low for both .It reached 40.91% for CT and 34.48% for EUS. By using a kappa test to study the agreement between the findings of surgery and the findings of both CT and EUS, we did not find any statistically significant agreement between surgery and each of them in all the details studied (vascular infiltration, nodal involvement, metastases, and determining susceptibility to surgery).

Conclusions: We didn't find agreement between the findings of surgery and both CT and EUS each one alone, so we can't rely on either of them as a gold standard for preoperative evaluation. Because of agreement between CT and EUS was weak in evaluating vascular and nodular infiltrate and moderate in determining susceptibility to surgery , each must be shared to provide better information for preoperative evaluation and determining susceptibility to radical surgery.

Keywords: staging , pancreatic cancer, pancreatic adenocarcinoma , vascular infiltration, nodal involvement, metastases, and determining susceptibility to surgery, CT, EUS

دور الايكو عبر التنظير في تشخيص و التقييم المرحلي البدئي والثانوي لأورام البنكرياس

Effecacy of Endoscopic Ultrasound in Diagnosis and Primary and Secondary Staging of Pancreatic Cancer

١. مقدمة :

يشكل سرطان البنكرياس (الكارسينوما الغدية(adenocarcinoma)) ٩٠ % من أورام البنكرياس هو السبب الرابع للوفيات السرطانية والسبب الثاني للوفيات في السرطانات الهضمية بعد سرطان الكولون والمستقيم[١٧٩]. ما يزال العلاج الجراحي هو الحل المثالي للشفاء لكن للأسف بسبب هجومية السرطان البنكرياسي وتظاهراته المتأخرة فإن ١٥-٢٠% فقط من المرضى يكونون مناسبين للجراحة الشافية عند وضع التشخيص بينما ٨٠% من المرضى يكشفون بمراحل متقدمة غير قابلة للعلاج الجراحي الشافي وهنا يبقى العلاج التلطيفي هو حجر الأساس في مقاربة هؤلاء المرضى. و بكل الأحوال يبقى الانذار سيئاً حيث أن البقيا لخمس سنوات بعد التشخيص لا تتجاوز ٢-٤ % يتحسن الانذار في حال كشف السرطان البنكرياسي بمرحلة باكرة قابلة للاستئصال الجراحي حيث تصل نسبة البقيا إلى ٢٥ -٣٠% بعد الاستئصال الجراحي الشافي مع سلبية العقد و١٠% فقط في حال ايجابية العقد[١٨٠]. لذا يصب اهتمام كل التوصيات الحديثة على التشخيص الباكر والتقييم المرحلي الدقيق قبل الجراحة لانتقاء المرضى الذين يتوقع لديهم الاستفادة العظمى من الجراحة الشافية التي تعد الحل المثالي والشافي الوحيد حتى الآن بحيث يمكن تجنب اجراء الجراحة غير الضرورية عند مرضى لديهم مرض متقدم وتحويلهم إلى العلاجات التلطيفية التي تكون أكثر تناسباً مع مرضهم. وإلى الآن لا يوجد معيار ذهبي للتقييم المرحلي قبل الجراحة إلا أن معظم الجمعيات والتعليمات الناظمة تؤيد استخدام الطبقي المحوري متعدد الشرائح مع الحقن الديناميكي برتوكول بنكرياسي كفحص مبدئي للتقييم المرحلي لسرطان البنكرياس ومنها NCCN 2024 ويجب أن يجرى الطبقي المحوري باستخدام الحقن السريع للمادة الظليلة ٤مل/ثا مع مقاطع

رقيقة ٣مم أو أقل مع دراسة على الأقل طورين بعد حقن المادة الظليلة[١٨٠، ١٨١] بحساسية ٨٩-٩٧% لكشف PDAC لكنه أقل فعالية في كشف ورم بحجم ٢سم أو أقل وهنا تصبح حساسيته ٦٥-٧٥%[١٨٢]، وهنا تبرز أهمية EUS في تشخيص الأورام الأقل أو تساوي ٢ سم قطراً بحساسية تصل حتى ١٠٠% ونوعية ٩٥%[١٨٣] ويفيد هنا EUS في حال الشك السريري العالي بخباثة بنكرياسية لم تكشف بالطرق التشخيصية الأخرى حيث وجود بنكرياس طبيعي ب EUS ينفي وجود ورم بقيمة تنبؤية سلبية عالية قد تصل ١٠٠%[184] وهنا يجب الاشارة إلى أن القيمة التنبؤية الايجابية عالية بوجود برانشيم بنكرياسي سليم بينما تنخفض بوجود تبدلات برانشيمية وقنوية تتماشى مع التهاب بنكرياس مزمن وهنا تنخفض حساسيةEUS لتصل إلى٦٠-٧٠% [١٨٥، ١٨٦] لكنها تبقى أعلى من الوسائل التصويرية الأخرى [١٨٧] وتساعد التقنيات الحديثة في التشخيص مثل اعطاء مادة ظليلة أو استخدام الايلاستوغرافي كما يسمح بأخذ عينات خلوية باستخدام EUS-FNA .

بعد التشخيص الصحيح لسرطان البنكرياس تبقى الخطوة الأساسية الثانية في تدبير المرضى هي التقييم المرحلي وتحديد القابلية للاستئصال، من أهم المحددات التي تواجهنا في التقييم المرحلي هي عدم وجود اتفاق على التعاريف المختلفة للارتشاح الوعائي واللمفاوي ووجود أكثر من استراتيجية لتعريف الورم القابل للاستئصال و يعتبر تصنيف TNM [١٨٨] هو الأوسع انتشاراً للتقييم المرحلي وتصنيف NCCN 2024 [١٨٨] الأحدث والأكثر اعتماداً في تحديد القابلية للاستئصال. ويتبين من التصنيفين السابقين أنه لابد من معرفة الارتشاح بالعقد والارتشاح الوعائي وتحديد وجود نقائل بعيدة لتحديد التقيم المرحلي والقابلية للاستئصال

ولذا أجرينا دراستنا لتقيم فعالية كل من EUS والطبقي المحوري في التقييم المرحلي للورم مقارنة بالجراحة كمعيار ذهبي وكذلك مقارنة التوافق بين ال EUS والطبقي المحوري في التقييم المرحلي للورم قبل الجراحة .

٢. مشكلة البحث :

لا يوجد اتفاق على وسيلة ذهبية لاجراء التقييم المرحلي لأورام البنكرياس ماقبل الجراحة وبالتالي اختيار المرضى القابلين للجراحة بناء على نتائجه ، لكن معظم التوصيات تشير إلى التصوير المقطعي المحوسب CT كخط أول للتقييم والايكو التنظيري EUS كوسيلة مساعدة.

لذا رأينا أنه من المفيد دراسة قابلية ومصداقية كل من الاجراءين لتقييم أورام البنكرياس وتحديد مرحلتها وبالتالي اختيار الاختبار الأفضل في التقييم المرحلي ماقبل الجراحة .

٣. تساؤلات البحث :

- هل تتشابه نتائج التقييم المرحلي لسرطان البنكرياس باستخدام كل من التصوير المقطعي المحوسب والايكو التنظيري ؟
- هل تعتبر نتائج التقييم المرحلي للأورام البنكرياس الصادرة عن التصوير المقطعي المحوسب أو الايكو التنظيري نتائج حقيقة ؟
- ما هو احتمال وجود نتائج ايجابية كاذبة أو سلبية كاذبة في التقييم المرحلي لأورام البنكرياس باستخدام كل من التصوير المقطعي المحوسب أو الايكو التنظيري؟
- هل يمكن الاعتماد على التقييم المرحلي ماقبل الجراحة بالوسائل التصويرية لتقرير القابلية للجراحة؟

٤. فرضيات البحث:

- تفترض الدراسة وجود توافق بين نتائج التصوير المقطعي المحوسب والايكو التنظيري في التقييم المرحلي لأورام البنكرياس .
- تفترض الدراسة وجود توافق هام بين موجودات الجراحة وموجودات كل من التصوير المقطعي المحوسب والايكو التنظيري في التقييم المرحلي لأورام البنكرياس.

٥. مسلمات البحث :

- يعتبر التقييم المرحلي لأورام البنكرياس أثناء الجراحة هو المعيار الذهبي لاتخاذ القرار النهائي في قابلية الورم للعلاج الجراحي الجذري .

٦. أهداف البحث:

- دراسة فعالية كل من EUS و CT في التقييم المرحلي البدئي لسرطان البنكرياس مقارنة بالتقييم المرحلي بالتنظير أو الفتح الجراحي.
- دراسة التوافق بين موجودات EUS وCT في التقييم المرحلي البدئي لسرطان البنكرياس وتحديد القابلية للاستئصال الجراحي .

٧. أهمية الموضوع :

- التقييم المرحلي لأورام البنكرياس ما قبل الجراحة هو معضلة حقيقية في اختيار المريض الأمثل للجراحة. وذلك لتقليل تعريض المريض لعمل جراحي غير ضروري وبالجهة المقابلة لعدم حرمان المريض من فرصة الشفاء الوحيدة وهي الجراحة . لذا يعطى التقييم المرحلي ما قبل الجراحة الأهمية العظمى في تحديد الخيار العلاجي الأمثل للمريض . فلابد من اختبار كل الوسائل التصويرية التي تستخدم في التقييم المرحلي لانتقاء الأفضل والأكثر دقة ومصداقية في تحديد المرحلة التي يبنى عليها تحديد العلاج المناسب .

٨. مبررات البحث:

- لا يوجد بحث أصيل في منطقتنا عن التقييم المرحلي أورام البنكرياس باستخدام الايكو التنظيري ومقارنته بالطبقي المحوري أو بنتائج الجراحة .
- الايكو التنظيري اجراء حديث العهد في بلدنا وغير متوفر في معظم المشافي لذا هو مهمل من قبل العديد من الأطباء لدينا لذا رأينا أن اجراء بحث يبين أهميته في التقييم المرحلي لأورام البنكرياس قد يساهم في القاء الضوء على أهمية الاجراء وفائدته ويشجع الأطباء على طلبه لتقديم معلومات دقيقة وموثوقة تسهم في اختيار التدبير الأمثل للمريض .

٩. تعاريف عملية Definitions

١. التقييم EUS [١٨٩]

- **استراتيجية تشخيص الاصابة العقدية** : ضخامات عقدية مدورة ، ناقصة الصدى ، حواف واضحة ملساء ، المحور القصير أو القطر المعترض أكبر من ٥ مم
- **استراتيجية تشخيص الارتشاح الوعائي**
  - مفاغرات وعائية جانبية حول البنكرياس وحول الكتلة مع انسداد وعاء كبير قريب
  - ورم ضمن لمعة الوعاء
  - تشوه في حواف الوعاء
  - غياب الفاصل الشحمي زائد الصدى بين الوعاء والورم

٢. التقييم بـ MSCT [١٨٠]

- **استراتيجية تشخيص العقد**
  - ضخامة عقدية يزيد قطرها المعترض عن ٥مم
- **استراتيجية الارتشاح الوعائي**
  - يقال عن الوعاء أنه مرتشح في حال كان أكثر من نصف محيطه متاخم للورم (اكثر من ١٨٠ درجة)
  - التشوه الوعائي (علامة قطرة الدمع)
  - مفاغرات وعائية حول البنكرياس

٣. السرطان القابل للجراحة:

هو سرطان بنكرياس لا يوجد معه ارتشاح وعائي شرياني أو وريدي يتوقع فيه امكانية اجراء استئصال جراحي شاف مع حواف استئصال سليمة R0.

٤. السرطان الغير قابل للجراحة:

هو سرطان بنكرياس يرتشح في الشرايين الكبيرة الجذع الزلاقي أو الشريان المساريقي العلوي يجعل الجراحة الشافية غير ممكنة . وهو يمثل السرطان الممتد موضعياً T4.

٥. السرطان الحدي:

هو سرطان بنكرياس يخرج من البنكرياس ليصل إلى النسج المجاورة يصبح معه اجراء الجراحة الشافية مع حواف استئصال سليمة غير ممكناً لكنها غير مستحيلة والذي يتوقع فيه الحصول على استئصال للورم مع حواف استئصال مصابة مجهرياً R1 وهو الورم المرتشح في الأوردة الكبيرة (الباب ، الوريد المساريقي العلوي بدون اصابة الوريد الصائمي أو الشريان الكبدي الأصلي دون فروعه النهائية الكبدية مع امكانية الاستئصال والاستبدال) . سابقاً T3.

١٠. تصميم البحث وطرائقه:

تصميم الدراسة : دراسة طولانية مستقبلية لدراسة فعالية كل من EUS و CT في التقييم المرحلي البدئي قبل الجراحة مقارنة بالتقييم المرحلي الجراحي

مكان وزمان الدراسة : المشفى الوطني الجامعي بدمشق من ٢٠٢٠/١ وحتى ٢٠٢٤/٦

مجموعة المرضى:

- **معايير الاشتمال** :كل المرضى المقبولين في المشفى أو المحولين إلى وحدة EUS الذين تبين لديهم وجود كتلة بنكرياسية الذين تنطبق عليهم المعايير التالية :

١. تشخيص حديث للحالة مع عدم وجود علاجات سابقة

٢. العمر أكبر من ٢٠ سنة وأقل من ٨٠ سنة

٣. حالة عامة جيدة ECOG 0-1

- **معايير الاستبعاد :**

١. المرضى الذين يبدي التصوير الأولي بالايكو أو الطبقي وجود نقائل بعيدة

٢. سرطانات أولية متعددة خلال ٥ سنوات

٣. المرضى الذين لم يجر لهم الطبقي بالتقنية المطلوبة أو الغير قابلين لحقن المادة الظليلة

٤. المرضى الذين كان الفاصل بين الطبقي والEUS أو بين التصوير والجراحة أكثر من شهر

حجم العينة: تم ادخال جميع المرضى المراجعين إلى قسم التنظير وحدة EUS في مشفى الأسد الجامعي بدمشق بشخيص كتلة بنكرياس تتماشى مع AdenoCarcinoma

طريقة الدراسة:

تم دراسة كل المرضى الذين تنطبق عليهم معايير الاشتمال حيث تم اجراء EUS +MSCT لوضع التشخيص البدئي واجراء التقييم المرحلي وتحديد القابلية للاستئصال الجراحي

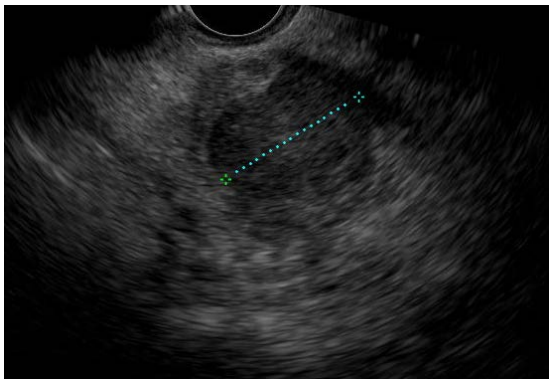
MSCT: طبقي محوري متعدد الشرائح برتوكول بنكرياس مع دراسة ديناميكية ثلاثية الطور (طور قبل الحقن وطور شرياني متأخر بعد ٤٥-٥٠ ثا من الحقن وطور وريدي بعد ٧٠ ثانية من الحقن) مع مقاطع رقيقة ٣-٤ مم ودراسته من قبل أخصائيين خبيرين بدراسة أورام البنكرياس .

١. طور شرياني (طور ذروة التعزيز للبرانشيم البنكرياسي) يدرس بعد ٤٥-٥٠ ثانية من الحقن هو الأفضل في تقييم الورم حيث يظهر ككتلة غير واضحة الحواف ناقصة الكثافة

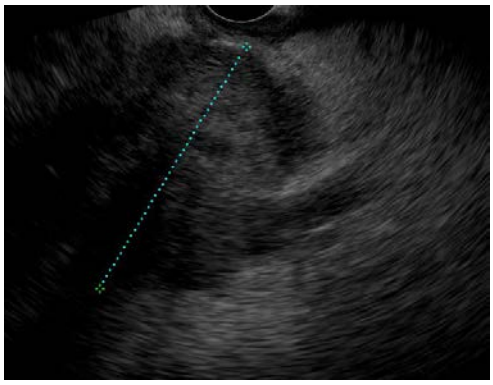
٢. طور وريدي (اظهار البنى الوريدية والكبدية) يدرس بعد ٧٠ ثانية من الحقن هو الافضل في تقييم الارتشاح الوعائي الوريدي والنقائل الكبدية التي تظهر فيه على أنها كتل غير واضحة الحدود ناقصة الكثافة بالطور الوريدي

EUS: تم دراسة المرضى المشمولين بالدراسة باستخدام جهاز EUS لشركة فوجي فيلم عالي الدقة بتواترات ٧.٥ حتى ١٢ميغاهرتز **Fujifilm SU1 + EG-580 UR, EG-580UT** مع امكانية استخدام الايلاستوغرافي بيد خبير بالتكنيك أو بوجوده. وتم تقسيم الآفات المشاهدة في البنكرياس إلى آفات كيسية أو صلبة أو تبدلات شاملة تتماشى مع التهاب البنكرياس المزمن سيتم استبعاد الآفات الكيسية والتبدلات الشاملة للبنكرياس وادخال الآفات الصلبة فقط التي تتماشى مع كارسينوما غدية في الدراسة.

حيث تظهر الكارسينوما بشكل آفة كتلية صلدة ناقصة الصدى مميزة عن النسيج البنكرياسي وتنشأ على حسبه كما هو موضح في الصورتين التاليتين



الصورة رقم ٢: آفة كتلية صلدة ضمن رأس البنكرياس



الصورة رقم ٣ : آفة كتلية صلدة كبيرة ضمن رأس البنكرياس ومرتشحة ضمن الوريد المساريقي العلوي

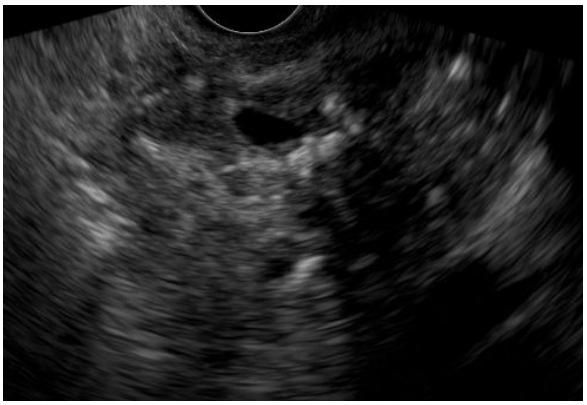
لكن الأمر لم يكن سهلاً في كثير من الأحيان لذا في الحالات غير الحاسمة يمكن اللجوء إلى عدة معايير توجه باجتماع معظمها نحو الكارسينوما الغدية وهي

١. فحص بقية أجزاء البنكرياس ومقارنة الآفة المشتبهة مع بقية أجزاء البنكرياس حيث بوجود التباين الواضح قد يوجه نحو آفة بؤرية ، ولكن يجب التنويه إلى أن المقارنة مع برانشيم بنكرياسى طبيعي

أسهل بكثير من المقارنة مع برانشيم بنكرياسي مصاب (التهاب بنكرياس الحاد و المزمن) الذي قد يثير الشك دون امكانية الحسم . وفي الصور التالية مقارنة بين النسيج البنكرياسي الطبيعي والمصاب.

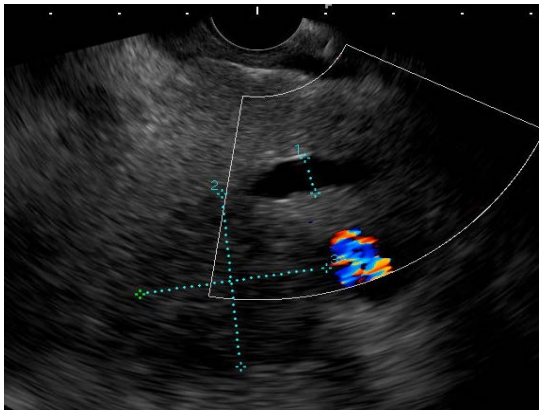
الصورة رقم ٤ : برانسيم بنكرياسي سليم (الرأس)

الصورة رقم ٥: برانشيم بنكرياسي سليم (الجسم والذيل)

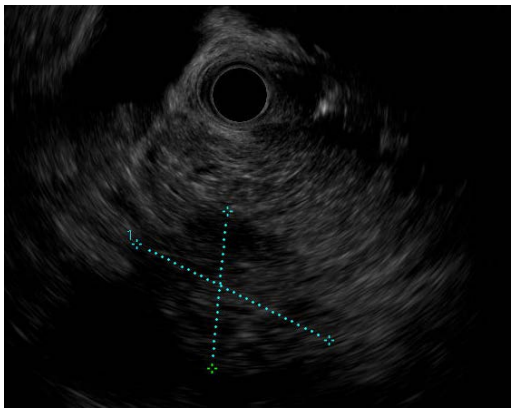


الصورة رقم ٦ و٧ : برانشيم بنكرياسي مصاب (علامات التهاب بنكرياس مزمن تكلسات برانشيمية صريحة ٦ وتكلسات قنوية ٧)

والصور التالية تظهر الكتلة مقارنة ببقية البرانشيم البكرياسي السليم



الصورة رقم ٨: كتلة رأس بنكرياس توسع القناة ابنكرياسية بعدها وترتشح بالوريد المساريقي متميزة بوضوح عن البرانشيم البكرياسي السليم بجوارها



الصورة رقم ٩: كتلة رأس بنكرياس متميزة عن البرانشيم البنكرياسي

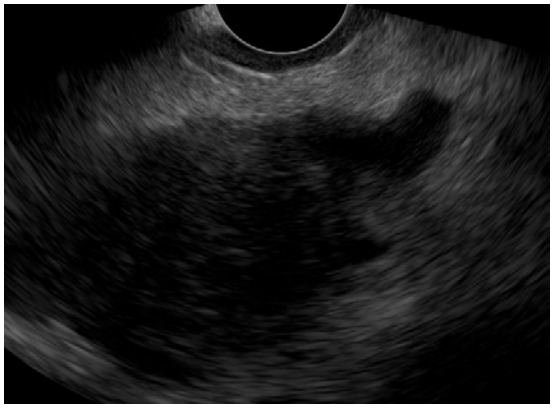
٢. استخدام الايلاستوغرافي

حيث تظهر الآفات القاسية بلون أزرق مقارنة مع أنسجة الطبيعية التي تأخذ اللون الأخضر أو الأصفر

٣. علامات ثانوية تدل على وجود الورم

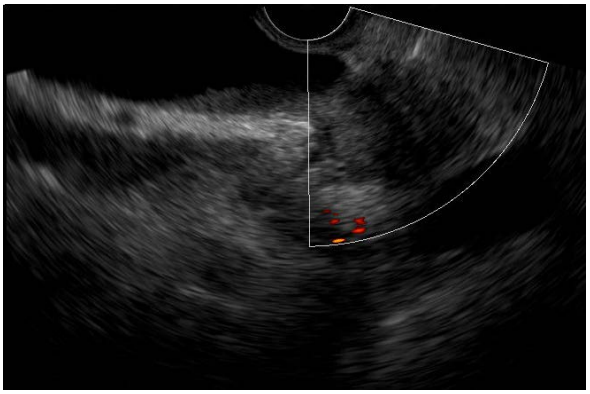
١. توسع القناة البنكرياسية بعد الكتلة وضمور البنكرياس ما بعد الكتلة

الصورة رقم ١٠: توسع القناة البنكرياسية



الصورة رقم ١١ : توسع القناة البنكرياسية ما بعد كتلة رأس بنكرياس

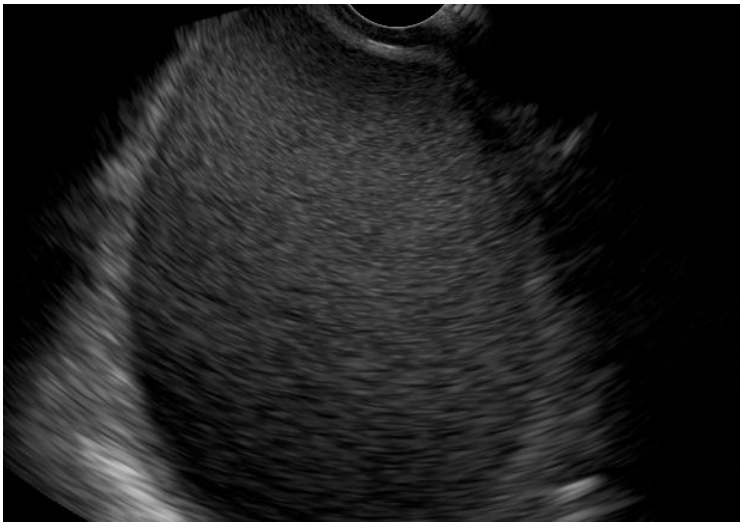
٢. وجود توسع في القناة الجامعة وقد نشاهد امتداد الورم داخل القناة الجامعة



الصورة رقم ١٢ و١٣: توسع القناة الجامعة وامتداد الورم ضمنها

٣. توسع القناتين المزدوج (توسع القناة الجامعة مع توسع القناة البنكرياسية)

٤. توسع المرارة والطين المراري

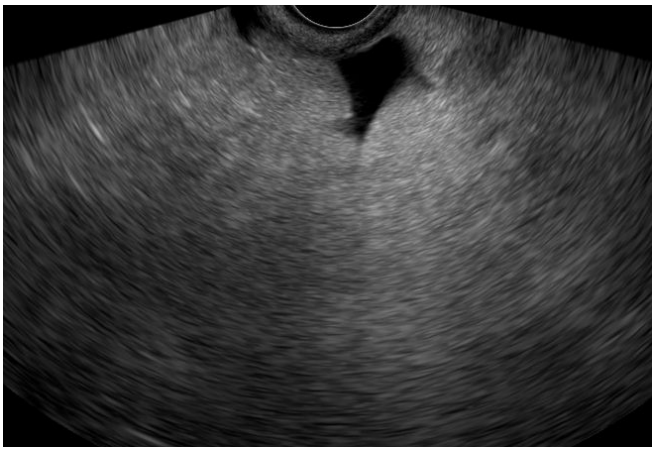


الصورة رقم ١٤ : توسع المرارة وامتلاءها بالطين الصفراوي

٤. علامات تدخل في التقييم المرحلي للورم لكن وجودها يوجه بشدة نحو وجود آفة كتلية خبيثة

١. وجود سائل الحبن

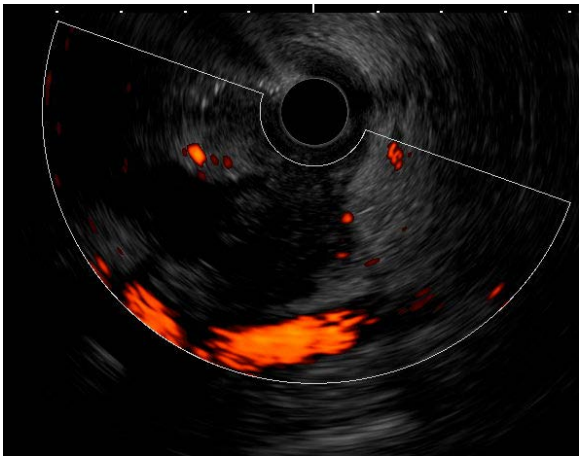
حيث يستطيع الايكو عبر التنظير كشف الكميات القليلة من السائل الحر في البطن



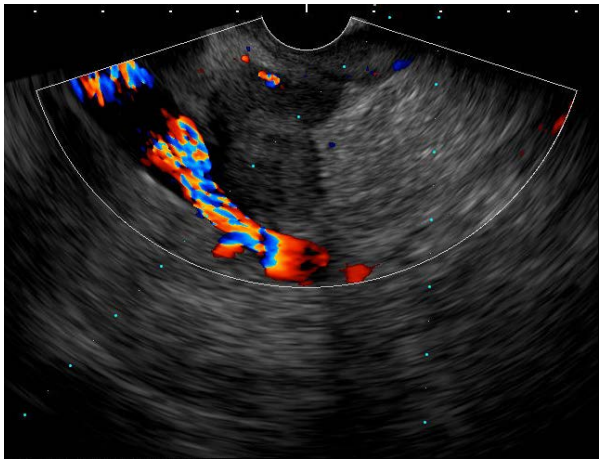
الصورة رقم ١٥ : كمية قليل من السائل الحر (حبن)

٢. الارتشاح الوعائي

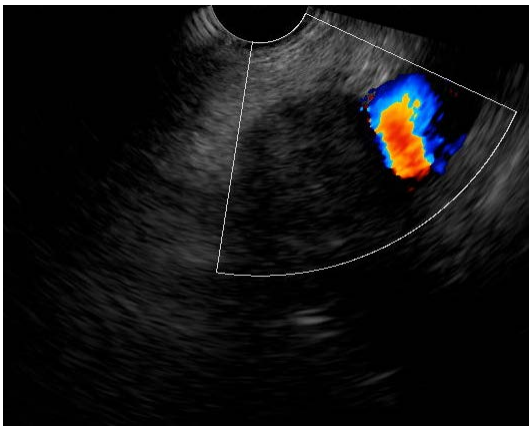
وقد عرف سابقاً وفي الصور التالية بعض من مظاهر الارتشاح الورمي الوعائي



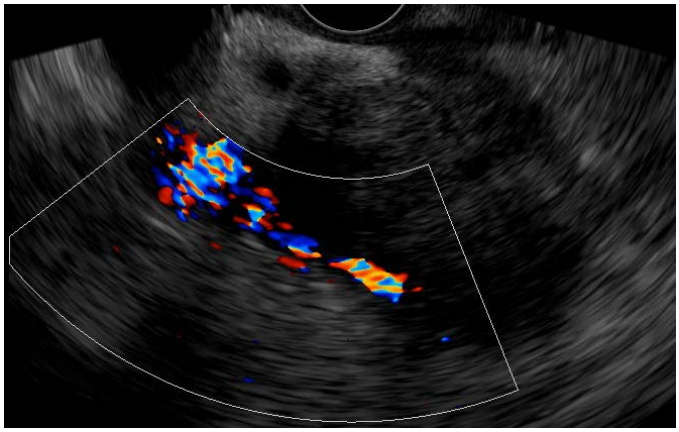
الصورة رقم ١٦: ورم رأس بنكرياس يرتشح في الوعاء المجاور



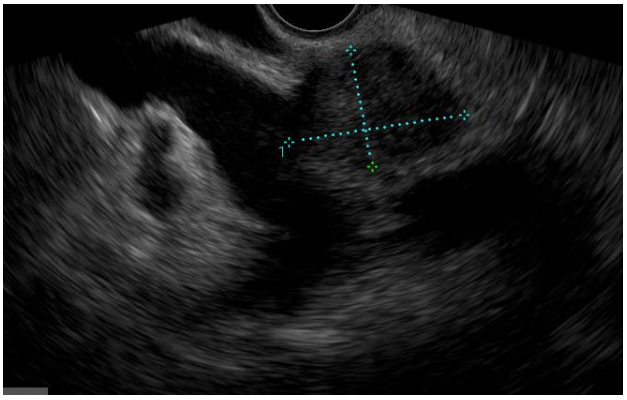
الصورة رقم ١٧ : ورم رأس بنكرياس يشوه شكل الوعاء المجاور (ورید الباب) وتغيب الحدود الفاصلة بينه وبين الوعاء



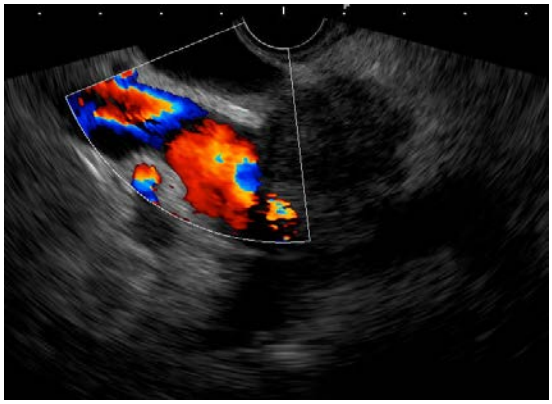
الصورة رقم ١٨: ورم بنكرياس تغيب الحدود الفاصلة بينه وبين الوعاء المجاور



الصورة رقم ١٩ : ورم رأس بنكرياس يشوه وريد الباب وتغيب الحدود الفاصلة بينهما



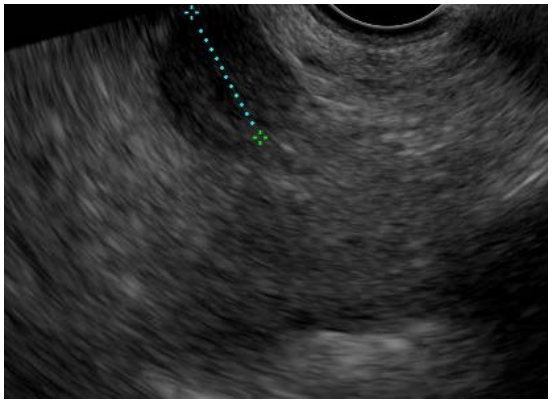
الصورة رقم ٢٠: ورم رأس بنكرياس يمتد ضمن لمعة وريد الباب



الصورة رقم ٢١ : ورم رأس بنكرياس يمتد ضمن لمعة وريد الباب ويشوه حوافه

٣. وجود ضخامات عقدية مشتبهة

وقد تم تعريفها سابقاً ولابد لمعرفتها من معرفة شكل العقد اللمفاوية الطبيعية أو الارتكاسية والصور التالية تبين الفرق بين العقد المشتبهة والعقد الارتكاسية

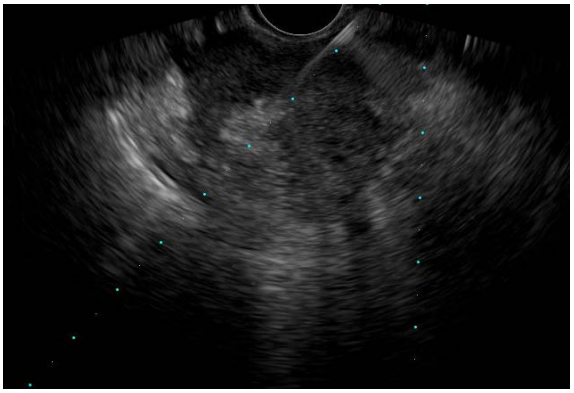


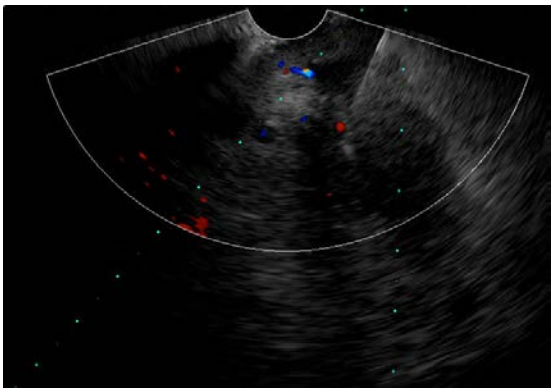
الصورة رقم ٢٢: عقدة لمفاوية مشتبهة

الصورة رقم ٢٣: عقدة لمفاوية ارتكاسية

٥. الخزعة الموجهة

والتي كانت الحل النهائي الحاسم للتشخيص والحصول على عينة للتشريح المرضي





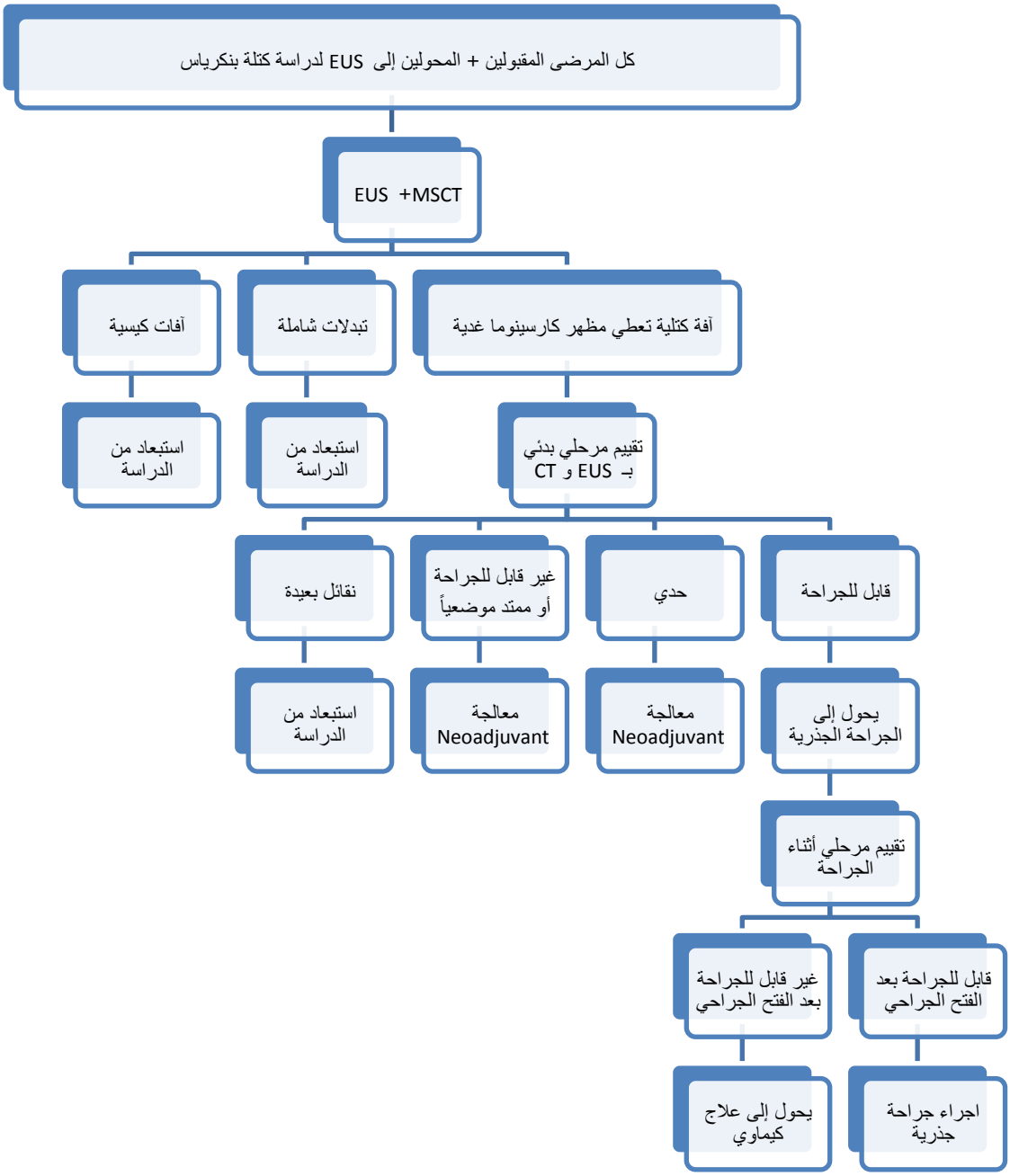
الصورة رقم ٢٤و ٢٥ : EUS-FNA من كتلة البنكرياس

لدراسة التوافق بين الفحصين يجب ألا يكون الفارق الزمني بينهما أكبر من شهر واحد ويستبعد كل من لم يحقق ذلك من دراسة التوافق بين الفحصين. بعد التأكيد الشعاعي والصدوي لوجود الكارسينوما الغدية في البنكرياس يتم دراسة التقييم المرحلي حسب TNM وتحديد القابلية للاستئصال حسب NCCN وتم اعتماد الارتشاح الوعائي والعقدي في كل من الفحصين حسب ما عرف سابقاً . وتم الترميز ودارسة التوافق كالآتي :

الجدول رقم (٨): تعريف التوافق	
اكتشاف الآفة وتشخيصها **oايجابي** **oسلبي**	
التوافق :	للفحصين نفس الترميز
عدم التوافق:	إذا حصلا على نتائج مختلفة
الحجم : يقدر بالسنتيمتر	
التوافق	إذا كان الاختلاف في الحجم أقل من ١ سم
عدم التوافق	إذا كان الاختلاف أكبر من ١سم .
الارتشاح الوعائي (١): دراسة الارتشاح الوعائي لأي من الأوعية **o ايجابي** **o سلبي**	
التوافق	حصول كلا الفحصين على نفس النتيجة
عدم التوافق	حصول كل من الفحصين على نتيجة مختلفة
الارتشاح الوعائي (٢) : دراسة الأوعية المرتشحة بالخاصة	
التوافق التام	إذا كان كل من الفحصين يظهران نفس الأوعية المرتشحة
التوافق الجزئي	إذا توافق الفحصان في ارتشاح وعائي واحد على الاقل دون التوافق الكامل
عدم التوافق	عدم وجود توافق في أي من الأوعية المرتشحة .
الضخامات العقدية (١) : وجود ضخامة عقدية في أي من المجموعات العقدية **o ايجابي** **o سلبي**	
التوافق	يحصل الفحصان على نفس النتيجة
عدم التوافق	ظهور نتائج مختلفة لكل من الفحصين
الضخامات العقدية (٢): التوافق حسب المجموعات العقدية	
التوافق التام	إذا تم التوافق في جميع المجموعات العقدية
التوافق الجزئي	إذا كان التوافق في مجموعة عقدية واحدة على الأقل
عدم التوافق	عدم التوافق المطلق في أي من المجموعات العقدية المدروسة .

بعد الدراسة السابقة تم تحديد القابلية للاستئصال والتقييم المرحلي وعليه قسم المرضى إلى ٤ مجموعات حسب ما تم تعريفها سابقاً وهي السرطان القابل للاستئصال والحدي وغير القابل للاستئصال والنقائل البعيدة . تم استبعاد مرضى النقائل البعيدة من الدراسة أما المرضى القابلين للاستئصال أرسلوا إلى الجراحة التي تم خلالها التقييم المرحلي المعياري (المعيار الذهبي) وتم تحديد الاصابات العقدية والارتشاح الوعائي والارتشاح بالنسج والأعضاء المجاورة وتم وضع التقييم المرحلي الدقيق ومقارنة نتائج الدراسة الشعاعية والصدوية بالـ EUS و MSCT مع التقييم المرحلي الجراحي وفي حال استمر الورم قابلا للاستئصال بعد الفتح الجراحي تم اجراء العمل الجراحي

الجذري (ويبل في رأس البنكرياس واستئصال الجسم والذيل في الورم البعيد المتوضع فيهما) أما إن كان غير قابل للاستئصال بعد الجراحة أو حدي انضم إلى أولئك الذين صنفوا بنفس التصنيف قبل الجراحة وأرسلوا جميعاً لتلقي علاج كيماوي بعد الاثبات الخلوي لوجود سرطانة غدية . تم جمع البيانات من قبل الباحثة التي قامت بملء معلومات وبيانات كل مريض في استبيان خصص للدراسة وفيما يلي **مخطط الدراسة بشكل مختصر :**



الشكل رقم (١): مخطط مختصر للدراسة

تحليل البيانات :

تم ادخال البيانات وتحليلها عبر برنامج SPSS 23 وسيتم اعتبار P value مهمة احصائياً عندما تكون أقل من ٠.٠٥ .

الاعتبارات الأخلاقية :

- تم أخذ الموافقة (موافقة مستنيرة) من كل مريض قبل ادخاله في الدراسة مع حفظ السرية التامة.
- يوقع المريض على نموذج الموافقة المستنيرة بعد الشرح المفصل للدراسة.
- يحق للمريض في أية مرحلة الانسحاب من الدراسة من دون عواقب أو مسائلة.

١١. الاستبيانات الخاصة بجمع البيانات

الجدول رقم (٩): استبيان لجمع البيانات ماقبل الجراحة			
اسم المريض:	العمر :	الجنس:	الشكوى:
سوابق عائلية : درجة القرابة:		سوابق شخصية : التهاب بنكرياس مزمن أورام بنكرياسية	
التدخين :	الكحول:	سكري :	BMI:
موجودات الطبقي		**موجودات EUS**	
الكتلة : oناقصة الكثافة oمساوية الكثافة oزائدة الكثافة		الكتلة : oناقصة الصدى oزائدة الصدى oمساوية الصدى	
الأقطار:		الأقطار: المساحة:	
التوضع: o رأس oجسم oذيل		التوضع: o رأس oجسم oذيل	
اصابة العقد : oنعم olا		اصابة العقد : oنعم olا	
العقد حول البنكرياس: oنعم olا		العقد حول البنكرياس: oنعم olا	
العقد حول الزلاقي: o نعم olا		العقد حول الزلاقي: نعم olا	
العقد في سرة الكبد : oنعم olا		العقد في سرة الكبد : oنعم olا	

الارتشاح الوعائي : oنعم oلا	الارتشاح الوعائي : oنعم oلا
SMA: oنعم oلا التماس o ١٨٠°/ o ١٨٠°<o تضيق موضع أو حواف غير منتظمة oنعم oلا الامتداد للفرع الأول من SMA oنعم oلا	SMA: oنعم oلا
SMV: oنعم oلا التماس o ١٨٠°/ o ١٨٠°<o تضيق موضع أو حواف غير منتظمة oنعم oلا خثار ضمن الوريد oنعم oلا	SMV: oنعم oلا
CA: oنعم oلا التماس o ١٨٠°/ o ١٨٠°<o تضيق موضع أو حواف غير منتظمة oنعم oلا	CA: oنعم oلا
PV: oنعم oلا التماس o ١٨٠°/ o ١٨٠°<o تضيق موضع أو حواف غير منتظمة oنعم oلا خثار ضمن الوريد oنعم oلا	PV: oنعم oلا
CHA: oنعم oلا التماس o ١٨٠°/ o ١٨٠°<o تضيق موضع أو حواف غير منتظمة oنعم oلا الامتداد نحو الجذع الزلاقي oنعم oلا الامتداد نحو الكبدي الأيمن/الأيسر oنعم oلا	CHA: oنعم oلا
SA: oنعم oلا	SA: oنعم oلا
SV: oنعم oلا	SV: oنعم oلا
دوران جانبي : oنعم oلا مكانه :oحول رأس البنكرياس oفي سرة الكبد oعلى جذر المساريقا oربع علوي أيسر	دوران جانبي : oنعم oلا مكانه :oحول رأس البنكرياس oفي سرة الكبد oعلى جذر المساريقا oربع علوي أيسر
نقائل كبدية : oنعم oلا	

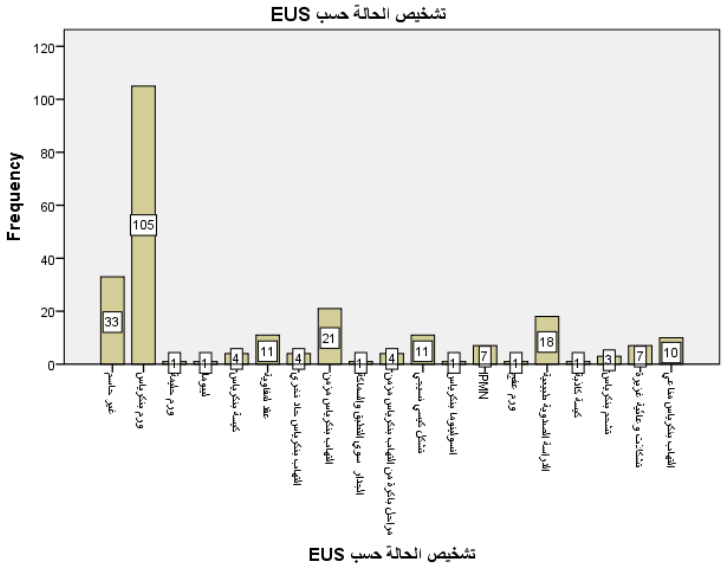
نقائل بريتوانية : oنعم oلا	
حبن : oنعم oلا	
الفاصل الزمني بين الفحصين :	
التقييم المرحلي حسب TNM 2019 :	
CA19-9 البدئي عند التشخيص :	
القابلية للاستئصال الجراحي : o قابل للاستئصال الجراحي o حدي o غير قابل للاستئصال الجراحي oنقائل بعيدة	
التحويل للجراحة oنعم oلا في حال عدم التحويل يذكر السبب oتخديري oسوء الحالة العامة oالتقييم المرحلي o أسباب أخرى	
التحويل إلى علاج Neoadjuvant oنعم oلا في حال لم يحول يذكر السبب o رفض المريض أو ذويه oوجود مضاد استطباب للعلاج الكيماوي وتحديده	

الجدول رقم (١٠): استبيان لجمع البيانات أثناء الجراحة			
التقييم الجراحي :			العمل الجراحي المجرى
الكتلة :			ويبل
الأقطار:			استئصال جسم وذيل بنكرياس
التوضع: o رأس	oجسم	oذيل	مفاغرات تلطيفية
اصابة العقد :	oنعم	oلا	معدية صائمية
العقد حول البنكرياس:	oنعم	oلا	صفراوية صائمية
العقد حول الزلاقي :	o نعم	oلا	تجريف العقد المصابة
العقد في سرة الكبد :	oنعم	oلا	حول البنكرياس
الارتشاح الوعائي :	oنعم	oلا	في سرة الكبد
:SMA	oنعم	oلا	حول الزلاقي
:SMV	oنعم	oلا	التقييم المرحلي بعد الجراحة حسب TMN
:CA	oنعم	oلا	
:PV	oنعم	oلا	تحديد القابلية للاستئصال الجراحي بعد الفتح الجراحي
:CHA	oنعم	oلا	قابل للجراحة الجذرية
:SA	oنعم	oلا	حدي
:SV	oنعم	oلا	غير قابل للجراحة الجذرية
نقائل كبدية :	oنعم	oلا	نقائل بعيدة
نقائل كبد أيمن :	oنعم	oلا	متابعة التشريح المرضي بعد الجراحة
نقائل كبد أيسر :	oنعم	oلا	التشخيص
نقائل بريتوانية :	oنعم	oلا	R0
حبن :	oنعم	oلا	R1
CA19-9قبل الجراحة:			CA19-9بعد الجراحة :

١٢. النتائج

من بين ١١٠٩ مريض راجعوا المشفى الوطني الجامعي بدمشق في وحدة التنظير الهضمي قسم EUS كان لدينا ٢٤٤ مريض أرسلوا إلينا لتحري ودراسة كتلة بنكرياس مشاهدة على وسيلة تصويرية أخرى غالباً الطبقي المحوري أو الايكو عبر جدار البطن من بين هؤلاء المرضى ١٠٥ فقط وجد لديهم ورم بنكرياس حقيقي ويظهر الجدول التالي التشاخيص الأخرى التي وجدناها بدراسة حالة المرضى

الجدول رقم (١١): تشخيص الحالة حسب EUS		التكرار	النسبة المئوية
تشخيص الحالة حسب EUS	غير حاسم	33	13.5
	ورم بنكرياس	105	43.0
	ورم حليمة	1	0.4
	ليبوما	1	0.4
	كيسة بنكرياس	4	1.6
	عقد لمفاوية	11	4.5
	التهاب بنكرياس حاد نخري	4	1.6
	التهاب بنكرياس مزمن	21	8.6
	الجدار سوي التطبق والسماكة	1	0.4
	مراحل باكرة من التهاب بنكرياس مزمن	4	1.6
	تشكل كيسي نسيجي	11	4.5
	انسولينوما بنكرياس	1	0.4
	IPMN	7	2.9
	ورم عفج	1	0.4
	الدراسة الصدوية طبيعية	18	7.4
	كيسة كاذبة	1	0.4
	تشحم بنكرياس	3	1.2
	تشكلات وعائية غزيرة	7	2.9
	التهاب بنكرياس مناعي	10	4.1
	Total	244	100.0



الشكل رقم(٢): تشخيص الحالة حسب EUS

وجد أن ٣٣ مريض كانت نتائج EUS غير حاسمة ويعود ذلك لعدة أسباب ملخصة كما يلي

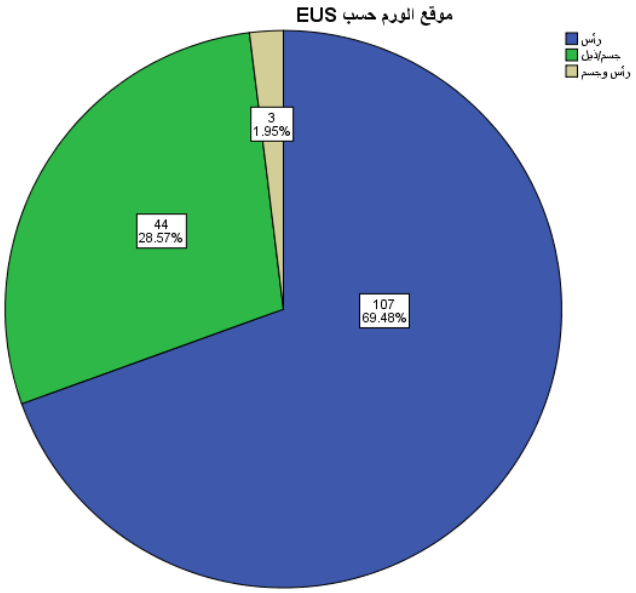
الجدول رقم (١٢) السبب وراء كون النتائج غيرر حاسمة	التكرار	النسبة المئوية
منظر ضخامي ناقص الصدى موضع يوحي بحدثية التهابية	١٢	%٣٦.٣٦
كتلة كبيرة جدا لا يمكن لمدى الأمواج الصوتية دراسة حدودها البعيدة	٨	%٢٤.٢٤
وجود تضيق في البصلة أو البواب يمنع مرور المنظار	٥	%١٥.١٥
تبدل تشريحي (وجود مفاغرات معدية صائمية)	٢	%٦.٠٦
شك بطحيل اضافي	٢	%٦.٠٦
آفات حول القناة الجامعة	٢	%٦.٠٦
وجود تداخل سابق ERCP مع تركيب دعامة	١	%٣.٠٣
زيادة صدى موضع في الرأس (تشحم)	١	%٣.٠٣

قمنا بجمع بيانات جميع المرضى الذين تم اجراء EUS لهم في وحدة التنظير الهضمي تبين أن لديهم ورم بنكرياس بناء على موجودات EUS الايكو التنظيري وقد بلغ العدد الكلي ١٥٤ مريض وقد كان استطباب الاجراء لديهم كل مما يلي

الجدول رقم (١٣) : استطباب الاجراء	التكرار	النسبة المئوية
كتلة بنكرياس	١٢٤	% ٨٠.٥
يرقان انسدادي	١٨	%١١.٧
كتلة كبد	٤	%٢.٦
آفة ماحول الحليمة	٢	% ١.٣
كتلة بنكرياس للتقييم بعد العلاج	٢	%١.٣
التهاب بنكرياس مزمن	١	%٠.٦
تضيق قناة جامعة	١	%٠.٦
انسداد مخرج معدة	١	%٠.٦
بيانات مفقودة	١	%٠.٦
الكلي	١٥٤	%١٠٠

وتبين أن الاستطباب الأكثر تواردا هو وجود كتلة مشاهدة بوسيلة تشخيصية أخرى حيث بلغ العدد ١٢٤ مريض بنسبة ٨١.٠٥ % تلاها البحث عن سبب لليرقان الانسدادي لم تفلح وسائل التشخيص الأخرى في تحديد آليته ١٨ مريض بنسبة ١١.٧٦%.

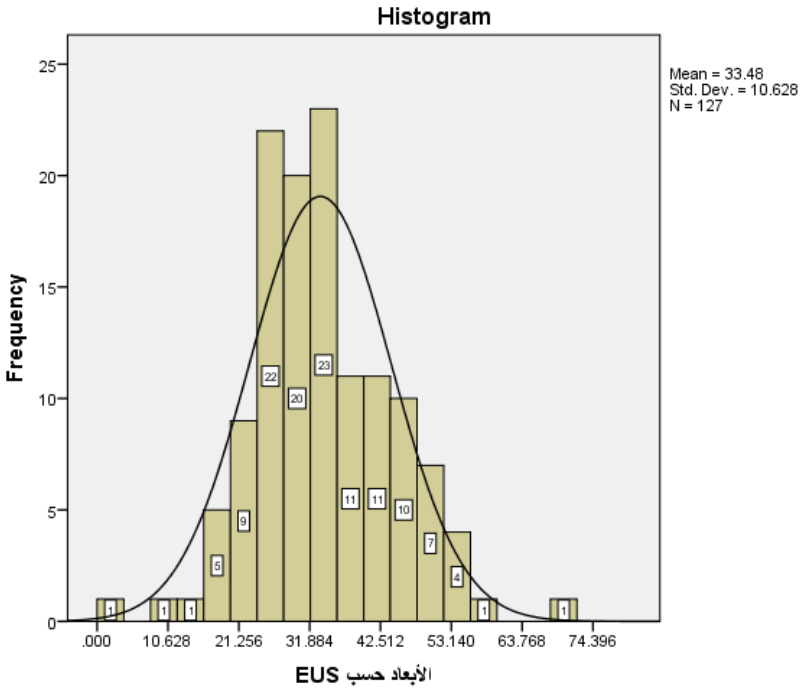
وقد تبين أن موقع الورم موزع كالتالي رأس ١٠٧ بنسبة ٦٩.٤٨% وهو الأشيع وجسم أو ذيل ٤٤ مريض بنسبة ٢٨.٥٧% ورأس ممتد نحو الجسم ٣ حالات بنسبة ١.٩٥%



الشكل رقم (٣): موقع الزرم حسب EUS

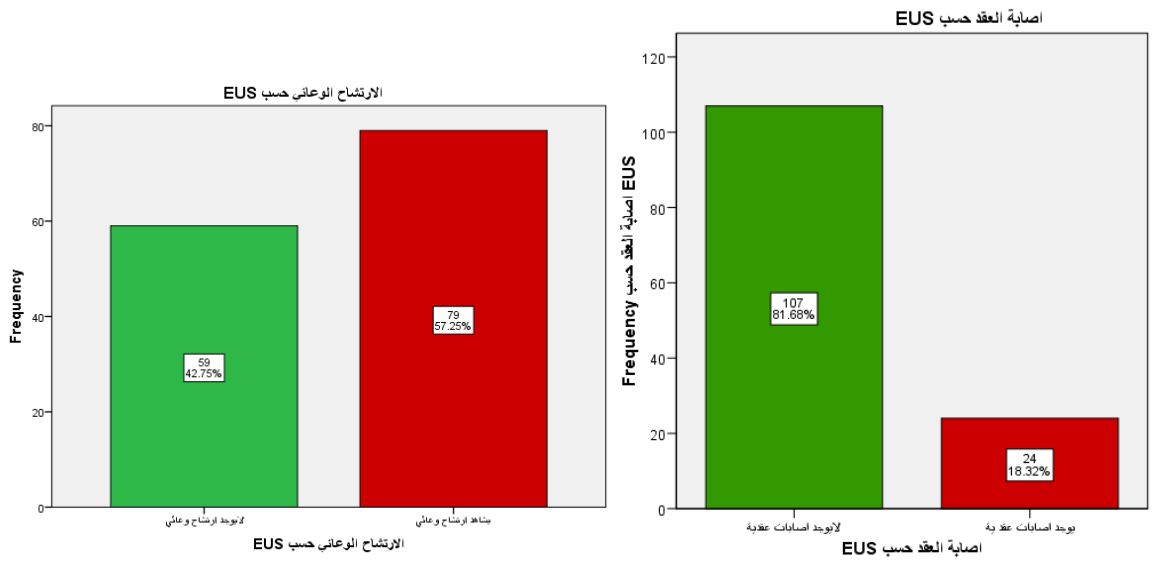
الأبعاد والقياسات :

توزعت الأبعاد كما في الشكل التالي الذي يظهر أن معظم الحجوم تراوحت بين ٢١ و ٥١مم .



الشكل رقم (٤): أبعاد الورم حسب EUS

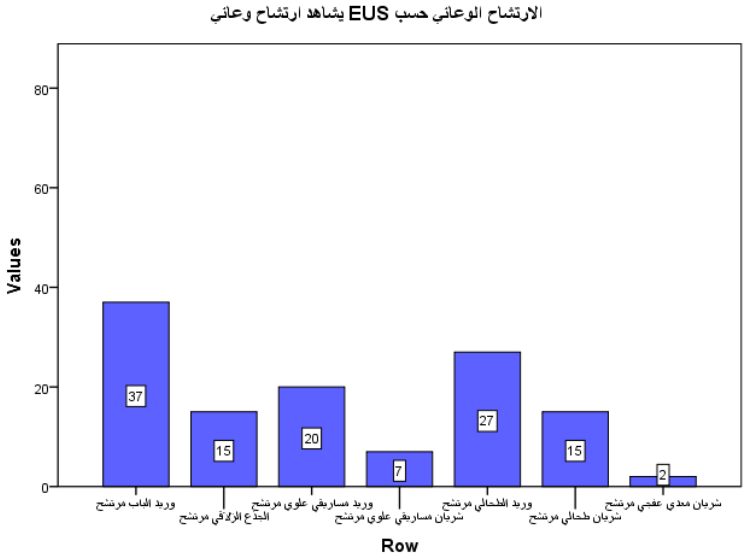
وقد تم البدء بدراسة شيوع الارتشاح الوعائي والعقدي باستخدام EUS وتبين مايلي



الشكل رقم (٥): شيوع الارتشاح الوعائي والعقدي حسب EUS

ومن الشكل السابق تبين أن الارتشاح الوعائي شائع جداً بنسبة ٥٧.٢٥% من المرضى بينما يكون الارتشاح العقدي أقل شيوعاً بنسبة ١٨.٣٢% .

وبوجود ارتشاح وعائي على EUS تبين توزع الأوعية المرتشحة كالتالي:



الشكل رقم (٦) : أشيع الأوعية المرتشحة حسب EUS

أما عن نسب الارتشاحات الوعائية ونوعها فهو موضح بالجدول التالي :

الجدول رقم (١٤): نوع الوعاء المرتشح			الارتشاح الوعائي حسب EUS	
			لا يوجد ارتشاح وعائي	يوجد ارتشاح وعائي
وريد الباب	غير مرتشح	101	59	42
	مرتشح	37	0	37
الجذع الزلاقي	غير مرتشح	123	59	64
	مرتشح	15	0	15
وريد مساريقي علوي	غير مرتشح	118	59	59
	مرتشح	20	0	20
شريان مساريقي علوي	غير مرتشح	131	59	72
	مرتشح	7	0	7
وريد طحالي	غير مرتشح	111	59	52
	مرتشح	27	0	27
شريان طحالي	غير مرتشح	123	59	64
	مرتشح	15	0	15
شريان معدي عفجي	غير مرتشح	136	59	77
	مرتشح	2	0	2

أما عن علاقة الوعاء المرتشح مع توضع الورم فإن الجدول التالي يلخص النتائج التي حصلنا عليها

الجدول رقم (١٥): الارتشاح الوعائي حسب موقع الورم		الأوعية المرتشحة حسب EUS											
		وريد الباب		الجذع الزلاقي		الوريد المساريقي العلوي		الشريان المساريقي العلوي		الوريد الطحالي		الشريان الطحالي	
		لا	نعم	لا	نعم	لا	نعم	لا	نعم	لا	نعم	لا	نعم
موقع الورم بالـEUS	رأس	62	35	94	3	79	18	92	5	95	2	96	1
	جسم/ذيل	37	1	26	12	36	2	36	2	15	23	24	14
	رأس وجسم	2	1	3	0	3	0	3	0	1	2	3	0

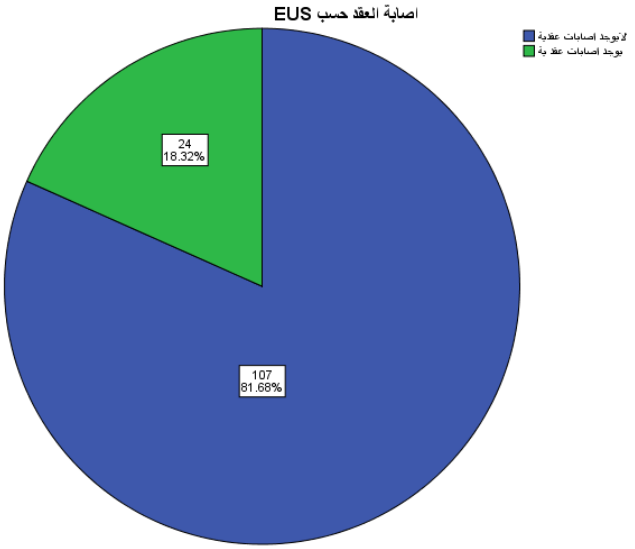
ويتبين من الجدول السابق أن أعلى نسبة لارتشاح وريد الباب تكون في أورام الرأس ٣٥ مريض وأعلى نسبة لارتشاح الوريد المساريقي العلوي تكون بأورام الرأس ١٨ مريض وأعلى نسبة لارتشاح الجذع الزلاقي تكون مع أورام الجسم والذيل ١٢ مريض وأعلى نسبة لارتشاح الوريد الطحالي مع أورام الجسم والذيل ٢٣ مريض ويعود ذلك للتجاور .

وبتفصيل أكثر درس علاقة الأوعية ببعضها ونسب وجود ارتشاح في كل منها مع الآخر يوضح الجدول التالي نسب ارتشاح كل وعاء مع الأوعية الأخرى

الجدول رقم (١٦) التشارك في الارتشاح الوعائي بين الأوعية		وريد الباب		الجذع الزلاقي		الوريد المساريقي العلوي		الشريان المساريقي العلوي		الوريد الطحالي		الشريان الطحالي	
		مرتشح	غير مرتشح	مرتشح	غير مرتشح	مرتشح	غير مرتشح	مرتشح	غير مرتشح	مرتشح	غير مرتشح	مرتشح	غير مرتشح
وريد الباب	مرتشح			٢	٣٥	١٠	٢٧	٢	٣٥	٢	٣٥	٠	٣٧
	غير مرتشح			١٣	٨٨	١٠	٩١	٥	٩٦	٢٥	٧٦	١٥	٨٦
الجذع الزلاقي	مرتشح	٢	١٣			٣	١٢	١	١٤	٥	١٠	٠	١٥
	غير مرتشح	٣٥	٨٨			١٧	١٠٦	٦	١١٧	٢٢	١٠١	١٥	١٠٨
الوريد المساريقي العلوي	مرتشح	١٠	١٠	٣	١٧			٦	١٤	٣	١٧	١	١٩
	غير مرتشح	٢٧	٩١	١٢	١٠٦			١	١١٧	٢٤	٩٤	١٤	١٠٤
الشريان المساريقي العلوي	مرتشح	٢	٥	١	٦	٦	١			٢	٥	١	٦
	غير مرتشح	٣٥	٩٦	١٤	١١٧	١٤	١١٧			٢٥	١٠٦	١٤	١١٧
الوريد الطحالي	مرتشح	٢	٢٥	٥	٢٢	٣	٢٤	٢	٢٥			١٤	١٣
	غير مرتشح	٣٥	٧٦	١٠	١٠١	١٧	٩٤	٥	١٠٦			١	١١٠
الشريان الطحالي	مرتشح	٠	١٥	٠	١٥	١	١٤	١	١٤	١٤	١		
	غير مرتشح	١٥	٨٦	١٥	١٠٨	١٩	١٠٤	٦	١١٧	١٣	١١٠		

وبالنظر إلى الجدول السابق نلاحظ أن أشيع ترافق للارتشاحات الوعائية هي الشريان والوريد الطحالي (١٤) مريض ثانيهما الشريان والوريد المساريقي العلوي (٦) مرضى وأقلها الشريان الطحالي مع وريد الباب (٠) مريض ويفسر ذلك بالتجاور والتباعد بين الأوعية المذكورة .

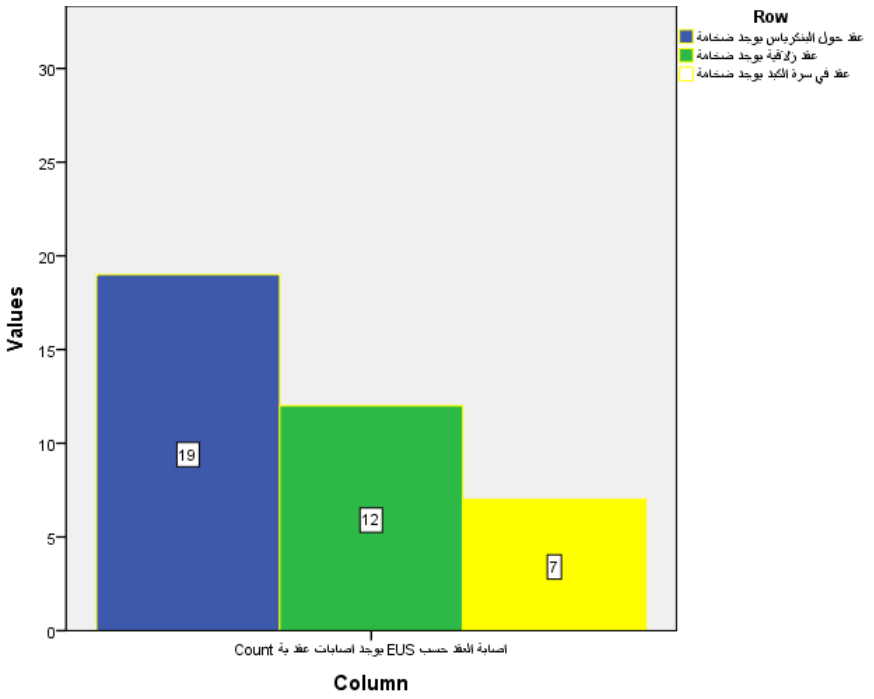
أما عن الارتشاح العقدي حسب موجودات EUS فقد لوحظ



الشكل رقم (٧): شيوع الارتشاح العقدي حسب EUS

أما عن المجموعة العقدية المصابة بوجد اصابات عقدية حسب EUS

الجدول رقم (١٧): المجموعات العقدية المصابة حسب EUS		اصابة العقد حسبEUS	
		لا يوجد اصابات عقدية	يوجد اصابات عقدية
عقد حول البنكرياس	لا يوجد ضخامة	107	5
	يوجد ضخامة	0	19
عقد زلاقية	لا يوجد ضخامة	107	12
	يوجد ضخامة	0	12
عقد في سرة الكبد	لا يوجد ضخامة	107	17
	يوجد ضخامة	0	7
الكلي		107	24



الشكل رقم (٨): أشيع المجموعات العقدية المصابة حسب EUS

أما عن التشارك في الاصابة بين المجموعات العقدية

الجدول رقم (١٨): التشارك في الاصابات العقدية		عقد حول البنكرياس		عقد زلاقية		عقد في سرة الكبد	
		لا يوجد ضخامة	يوجد ضخامة	لا يوجد ضخامة	يوجد ضخامة	لا يوجد ضخامة	يوجد ضخامة
عقد حول البنكرياس	لا يوجد ضخامة			108	4	111	1
	يوجد ضخامة			11	8	13	6
عقد زلاقية	لا يوجد ضخامة	108	11			115	4
	يوجد ضخامة	4	8			9	3
عقد في سرة الكبد	لا يوجد ضخامة	111	13	115	9		
	يوجد ضخامة	1	6	4	3		

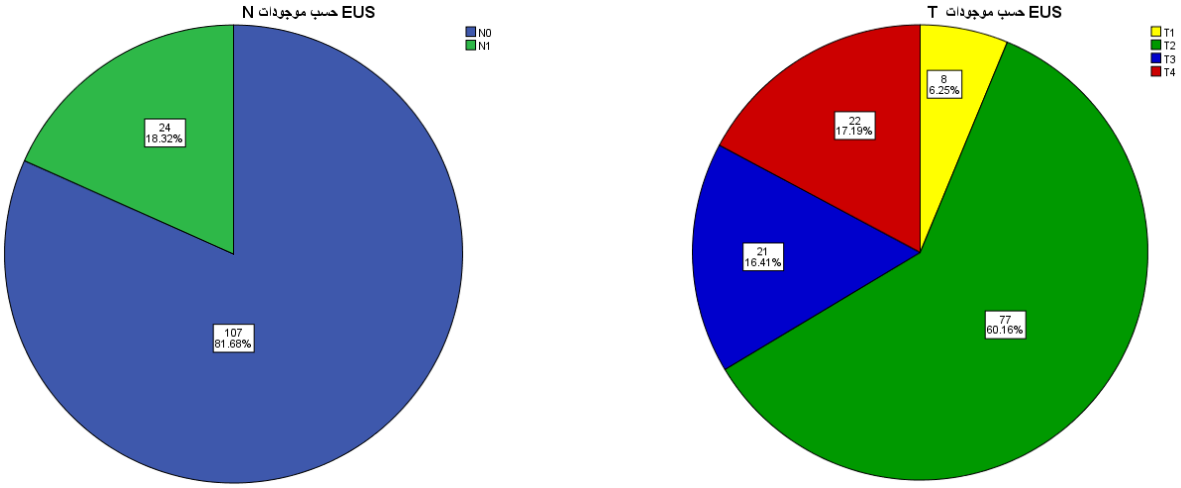
ويتبين من الجدول السابق أن أشيع تشارك هو بين العقد الزلاقية والعقد حول البنكرياس ٨ مرضى .

أما عن المجموعة العقدية الأكثر اصابة حسب موقع الورم

الجدول رقم (١٩): المجموعات العقدية المصابة حسب موقع الورم بناء على موجودات EUS		موقع الورم حسبEUS		
		رأس	جسم/ذيل	رأس وجسم
عقد حول البنكرياس	لا يوجد ضخامة	82	27	3
	يوجد ضخامة	15	4	0
عقد زلاقية	لا يوجد ضخامة	87	29	3
	يوجد ضخامة	10	2	0
عقد في سرة الكبد	لا يوجد ضخامة	92	29	3
	يوجد ضخامة	5	2	0

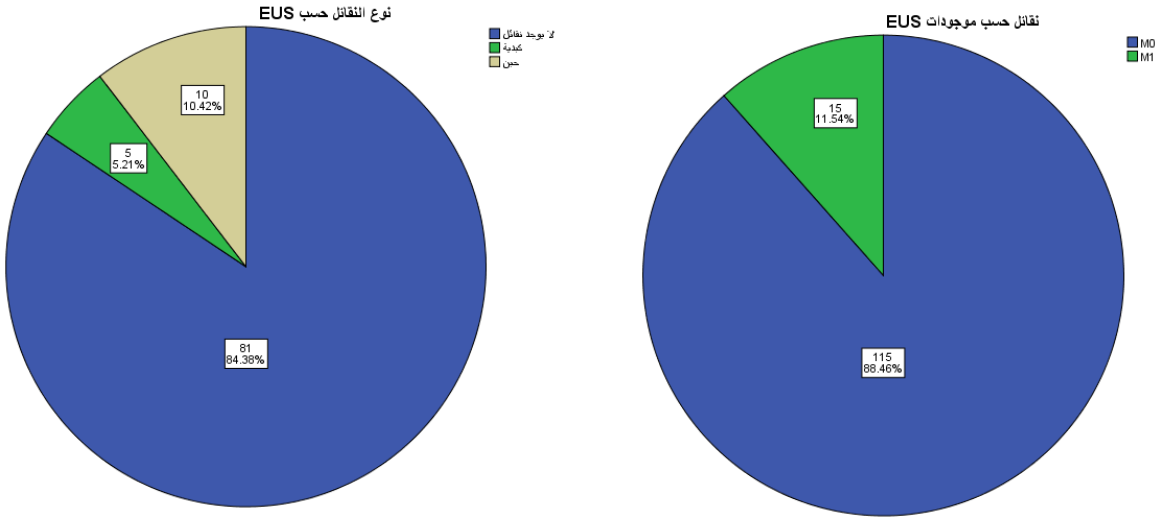
وبالتمعن بالجدول السابق نلاحظ أن أشيع الضخامات العقدية هي حول رأس البنكرياس وأكثر ما تشاهد في أورام الرأس(١٥ حالة)، يتلوها الضخامات حول الزلاقي وأيضاً أكثر ترافقاً مع أورام الرأس (١٠حالات) وهنا يجب التنويه أن أورام الرأس هي الأكثر شيوعاً بشكل عام . بحساب النسب المئوية للاصابات العقدية مع كل موقع يلاحظ الأشيع هو وجود اصابة عقدية حول البنكرياس مع أورام الرأس ١٥.٥% يتلوها العقد حول البنكرياس مع أورام الجسم والذيل ١٢.٩%

بالاعتماد على تصنيف TNM تبين مايلي



الشكل رقم (٩): تصنيف TNM حسب موجودات EUS

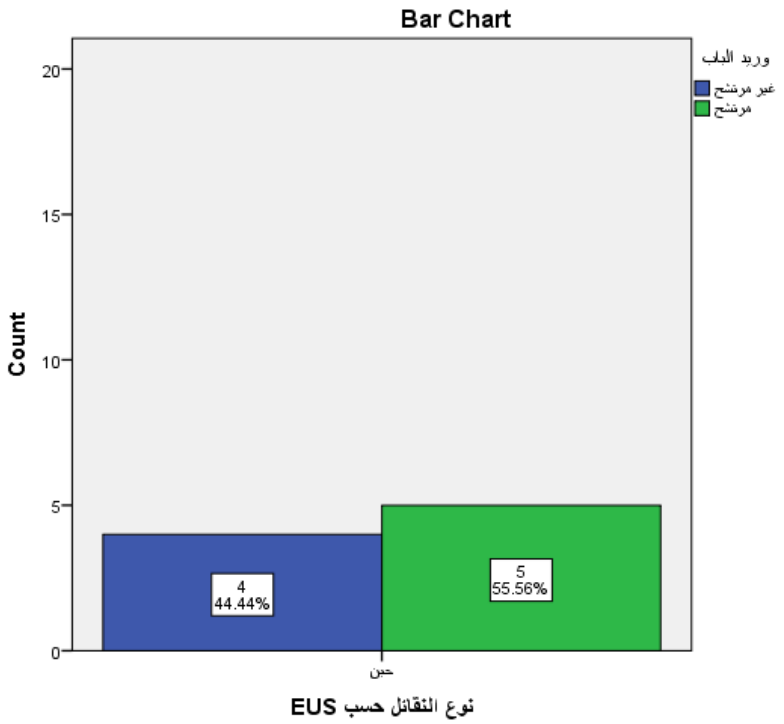
١٥ مريض تبين وجود نقائل لديهم، منهم ٥ نقائل كبدية ٣ منهم معروفة سابقاً لكنها غير مؤكدة واثنان جديدان وجميع مرضى الحبن كشفوا حديثا بالايكو التنظيري ما تبقى من المرضى ليس لديهم نقائل وهنا يجب التنويه على أن دراستنا استثنت مرضى النقائل لكن من دخلوا ضمن الدراسة هم من لم تكن النقائل محسومة لديهم وغير مؤكدة وقد أرسلوا إلينا للاثبات



الشكل رقم (١٠) : النقائل ونوعها حسب موجودات EUS

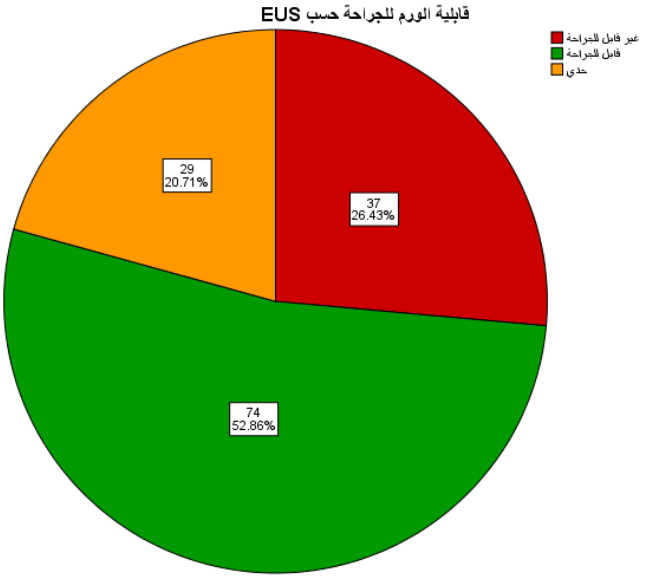
وتجدر الاشارة هنا إلى أنه بالايكو التنظيري لا يمكنه معرفة آلية الحبن الموجود التي قد تنطوي ضمن مجموعتين أساسيتين (حبن ناجم عن فرط توتر بابي نتيجة خثار أو غزو الورم للوريد أو حبن ناجم عن ارتشاح بريتواني بالورم) وقد تم دراسة شيوع وجود حبن مع ارتشاح وعائي بوريد الباب أو خثار فيه وبدت النتائج كالتالي

١٠مرضى لديهم حبن بالايكو التنظيري واحد منهم missing data لم يقيم فيه الارتشاح الوعائي في وريد الباب ال٩ المتبقين تبين في ٥ منهم وجود ارتشاح في وريد الباب .



الشكل رقم (١١): شيوع الارتشاح في وريد الباب عند مرضى الحبن المكتشف بالـ EUS

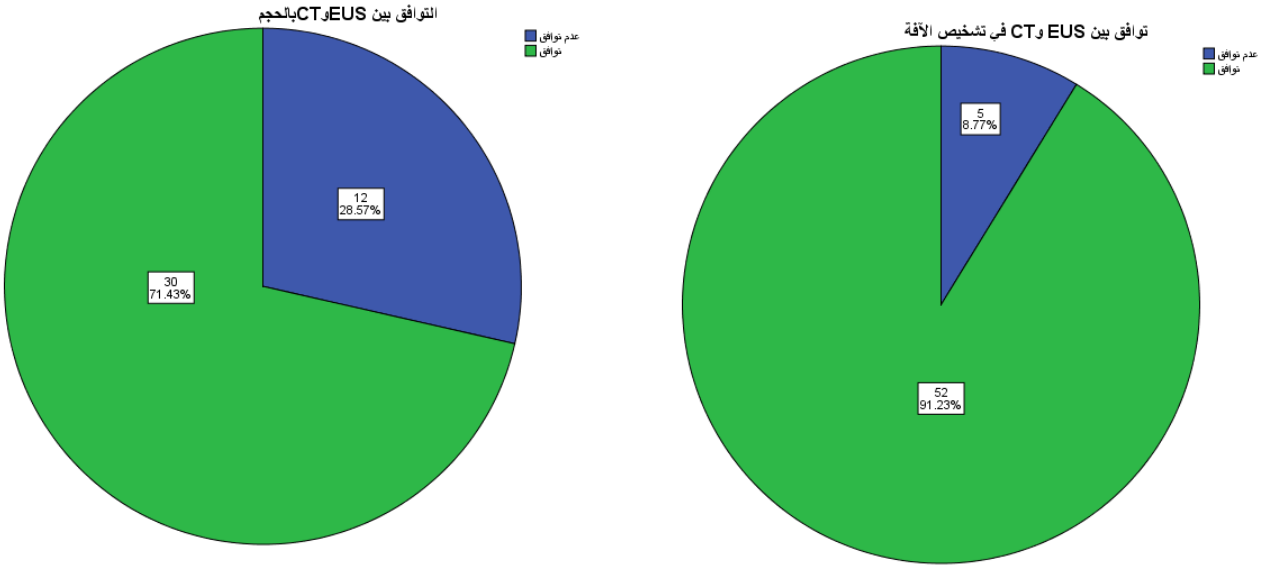
وبعد دراسة التقييم المرحلي بدراسة T و N و M و الارتشاح الوعائي تم تقسيم المرضى حسب القابلية للاستئصال الجراحي إلى ثلاثة مجموعات مبينة في الشكل المجاور مع نسب شيوعها



الشكل رقم (١٢): القابلية للجراحة حسب EUS

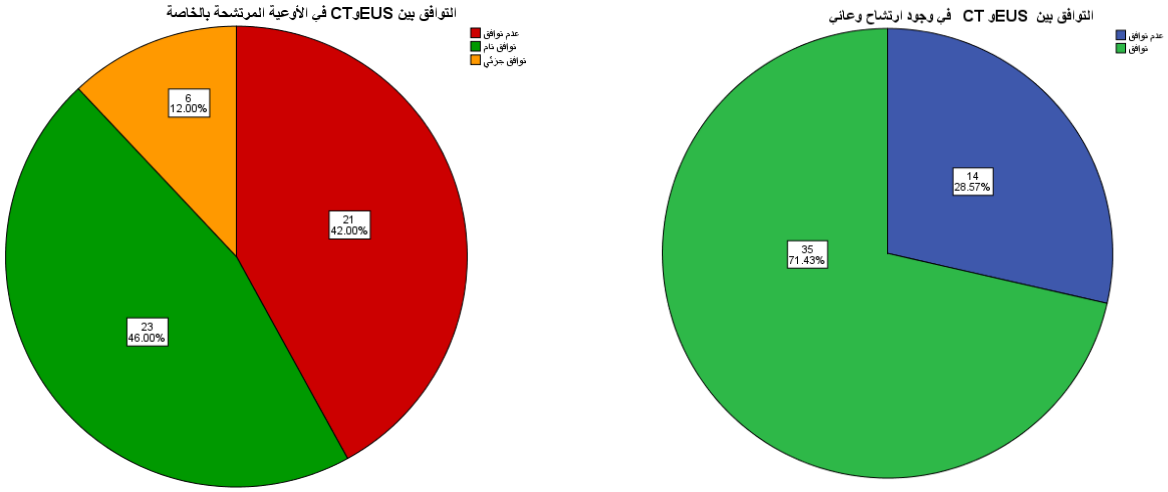
تم الحصول على الطبقي المحوري لـ ٥٧ مريض بالشروط المبينة سابقاً وبالمقارنة مع موجودات الطبقي المحوري تم تقسيم الموجودات إلى توافق تام وتوافق جزئي وعدم توافق وفق ما تم تعريفه سابقاً وقد تم تسجيل التوافق بين الطبقي وال EUS وفق مايلي

التوافق في التشخيص والحجم



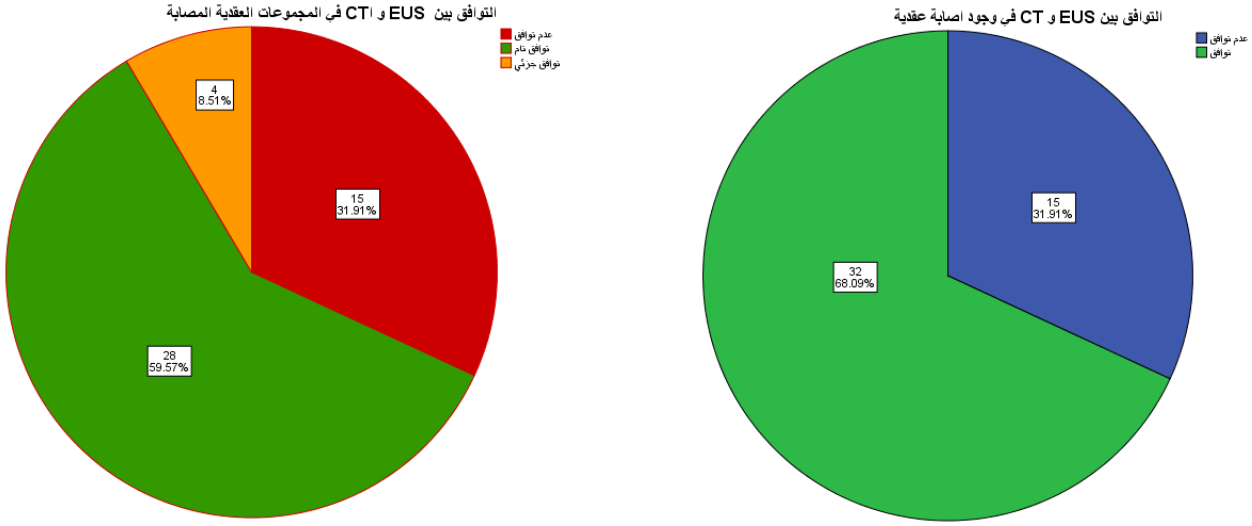
الشكل رقم (١٣): التوافق بين الطبقي وEUS في التشخيص والحجم

وبدراسة التوافق بين الطبقي و EUS في الارتشاح الوعائي



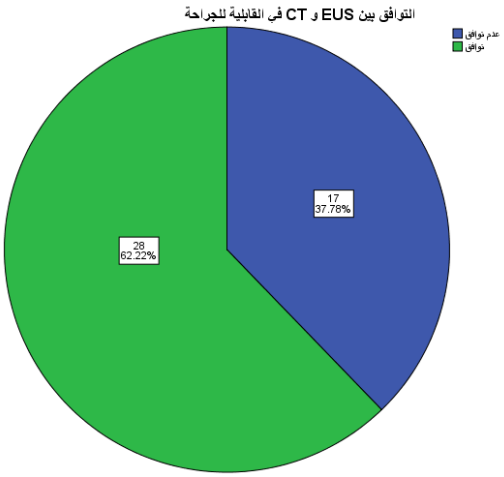
الشكل رقم (١٤): التوافق في الارتشاح الوعائي بين EUS و CT

أما التوافق بين الطبقي وEUS في الارتشاح العقدي



الشكل رقم (١٥): التوافق في الاصابة العقدية بين EUS و CT

أما عن التوافق بين CT وEUS في تحديد القابلية للجراحة



الشكل رقم (١٦): التوافق في تحديد القابلية للجراحة الجذرية بين ESU و CT

وهنا نعود ونذكر أن التوافق هو أن يكون للفحصين معاً نفس الترميز سواء ايجاباً أو سلباً

والجدول التالي يلخص التوافق بين الطبقي المحوري و EUS :

الجدول رقم (٢٠): ملخص للتوافق بين EUS و CT	**النسبة المئوية**
التوافق في التشخيص	%٩١.٢٣
التوافق في الحجم	%٧١.٤٣
التوافق في الارتشاح الوعائي بشكل عام	%٧١.٤٣
التوافق في الاصابات العقدية بشكل عام	%٦٨.٠٩
التوافق في الأوعية المرتشحة	
عدم توافق	%٤٢
توافق جزئي	%١٢
توافق تام	%٤٦
التوافق في المجموعات العقدية المصابة	
عدم توافق	%٣١.٩١
توافق جزئي	%٨.٥١
توافق تام	%٥٩.٥٧
التوافق في القابلية للجراحة الجذرية	%٦٢.٢٢

يلاحظ من الجدول السابق أن أكبر توافق كان في التشخيص وهنا يجدر بنا التذكير في أننا استبعدنا في دراستنا كل مريض لم تشاهد لديه كتلة تحمل صفات الكارسينوما الغدية على EUS.

وبتفصيل أكثر لدراسة التوافق بين الطبقي والايكو التنظيري

الجدول رقم(٢١): دراسة التوافق بين EUS و CT		العدد	النسبة المئوية%
التشخيص	ورم بنكرياس في كليهما	٥١	%٩١.٠٧
	لم يشاهد ورم في كليهما	٠	
	شوهد ورم في EUS فقط	٥	%٨.٩٣
	شوهد ورم في CT فقط	٠ لم يدخلوا ضمن الدراسة	
الارتشاح الوعائي	شوهد ارتشاح وعائي في كليهما	١٦	%٣٢
	لم يشاهد ارتشاح وعائي في كليهما	١٩	%٣٨
	شوهد ارتشاح وعائي في EUS فقط	٨	%١٦
	شوهد ارتشاح وعائي في CT فقط	٧	%١٤
الاصابة العقدية	شوهدت ضخامات عقدية مشتبهة في كليهما	٤	%٨.٣٣
	لم تشاهد ضخامات عقدية مشتبهة في كليهما	٢٩	%٦٠.٤٢
	شوهدت ضخامات عقدية مشتبهة في EUS فقط	١	%٢.٠٨
	شوهدت ضخامات عقدية مشتبهة في CT فقط	١٤	%٢٩.١٧
القابلية للجراحة	الورم قابل للاستئصال في كليهما	٢١	%٤١.١٨
	الورم غير قابل للاستئصال في كليهما	٧	%١٣.٧٣
	الورم حدي في كليهما	٦	%١١.٧٦
	الورم قابل للاستئصال في CT فقط	٦	%١١.٧٦
	الورم قابل للاستئصال في EUS فقط	١٠	%٢٠.٦٩
	الورم غير قابل للاستئصال على EUS فقط	١	%١.٩٦
	الورم غير قابل للاستئصال على CT فقط	٦	%١١.٧٦

بتفصيل أكبر قمنا بتطبيق اختبار كابا لرؤية مدى أهمية التوافق الملاحظ ومعرفة ما إذا كان هذا التوافق بمحض الصدفة أو أنه هام احصائيا ، وهذا الاختبار يجمع التوافق الايجابي والسلبي بين المتغيرين حيث فيأخذ النتيجة النهائية من التوافق سواء كان كلا الفحصين ايجابي أو كلاهما سلبي وتفسر نتائجه كالتالي:

الجدول رقم (٢٢): تفسير قيم كابا	
قيمة كابا	**التفسير**
القيم ≤ ٠	لا يوجد توافق
٠.٢٠-٠.٠١	لا يوجد توافق إلى توافق قليل
٠.٤٠-٠.٢١	توافق مقبول
٠.٦٠-٠.٤١	توافق معتدل
٠.٨٠-٠.٦١	توافق جوهري
١.٠٠-٠.٨١	توافق يكاد يكون مثالياً

التوافق في الارتشاح الوعائي بين EUS و CT

الجدول رقم (٢٣): جدول ٢*٢ الارتشاح الوعائي في EUS* الارتشاح الوعائي في CT				
		الارتشاح الوعائي حسبCT		الكلي
		لايوجد ارتشاح وعائي	يشاهد ارتشاح وعائي	
الارتشاح الوعائي حسبEUS	لايوجد ارتشاح وعائي	19	7	26
	يشاهد ارتشاح وعائي	8	16	24
الكلي		27	23	50

وبإجراء اختبار كابا

الجدول رقم (٢٤): اختبار كابا لدراسة التوافق في الارتشاح الوعائي بين EUS و CT	**القيمة**	**قيمة P (P value)**
قياس التوافق (اختبار كابا)	٠.٣٩٨	٠.٠٠٠٥

نلاحظ من الجدول السابق أن التوافق في الارتشاح الوعائي بين EUS و CT مقبول وهام احصائياً

بدراسة التوافق في الاصابة العقدية

الجدول رقم (٢٥): جدول ٢*٢ لدراسة الاصابة العقدية بالـ EUS * الاصابة العقدية بالـ CT				
		اصابة العقد حسبCT		الكلي
		لا يوجد اصابات عقدية	يوجد اصابات عقد ية	
اصابة العقد حسبEUS	لا يوجد اصابات عقدية	29	14	43
	يوجد اصابات عقدية	1	4	5
الكلي		30	18	48

بإجراء اختبار كابا

الجدول رقم (٢٦): اختبار كابا لدراسة التوافق في الاصابة العقدية بين EUS و CT	القيمة	قيمة P (P value)
قياس التوافق (اختبار كابا)	٠.٢٢١	٠.٠٣٨

ويبدو من الجدول السابق أن التوافق في الاصابة العقدية بين EUS و CT قليل وهام احصائياً

كما قمنا بدراسة التوافق في القابلية للجراحة الجذرية الشافية

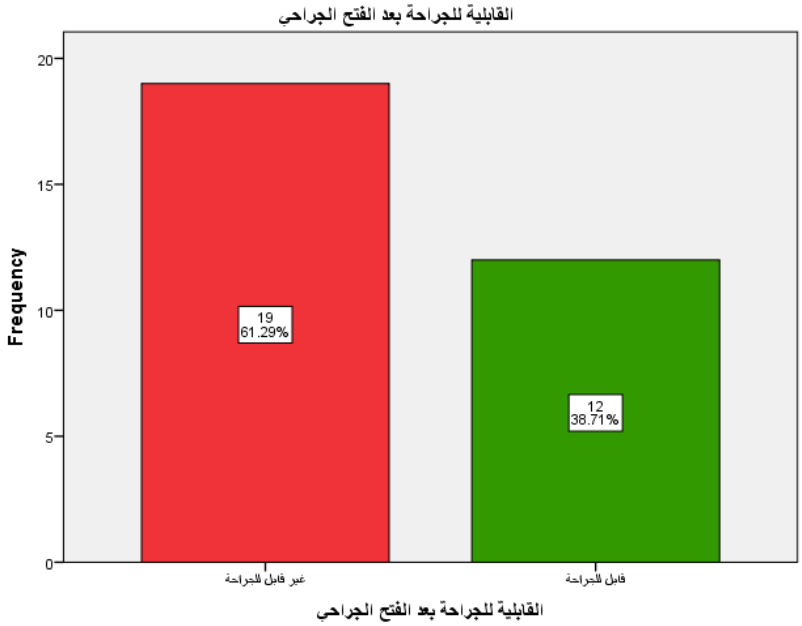
الجدول رقم (٢٧): جدول ٢*٢ لدراسة القابلية للجراحة على EUS* القابلية للجراحة على CT					
		قابلية الورم للجراحة حسبCT			Total
		غير قابل للجراحة	قابل للجراحة	حدي	
قابلية الورم للجراحة حسبEUS	غير قابل للجراحة	7	0	1	8
	قابل للجراحة	7	21	4	32
	حدي	0	4	6	10
Total		14	25	11	50

باجراء اختبار كابا

الجدول رقم (٢٨): اختبار كابا لدراسة التوافق في القابلية للجراحة الجذرية بين EUS و CT	القيمة	قيمة P (P value)
قياس التوافق (اختبار كابا)	٠.٤٥٩	٠.٠٠٠١

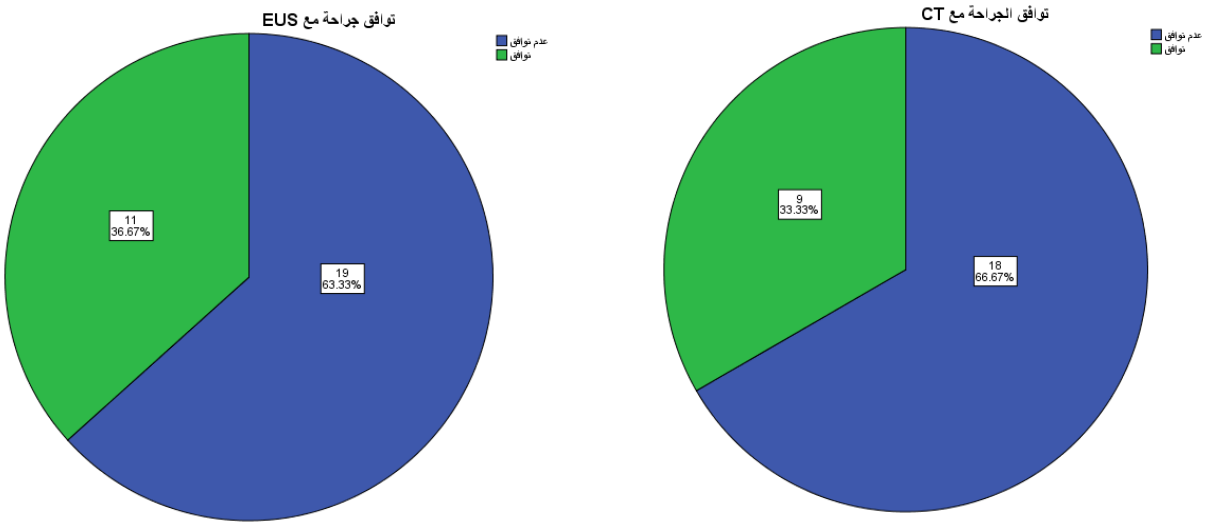
ويتبين من الجدول السابق أن التوافق في القابلية للجراحة الجذرية معتدل والنتيجة هامة احصائياً

من بين ٦٦ مريض تم تحويلهم لإجراء جراحة علاجية تمكنا من متابعة ٣١ مريض فقط وكان منهم ١٢ مريض فقط قابلاً للجراحة بعد الفتح بنسبة ٣٨.٧١% و١٩ مريض غير قابل جراحة بعد الفتح الجراحي بنسبة ٦١.٢٩% .



الشكل رقم (١٧) : القابلية للجراحة بعد الفتح

بالمقارنة بين الجراحة وكل من الطبقي والEUS وجدنا مايلي :

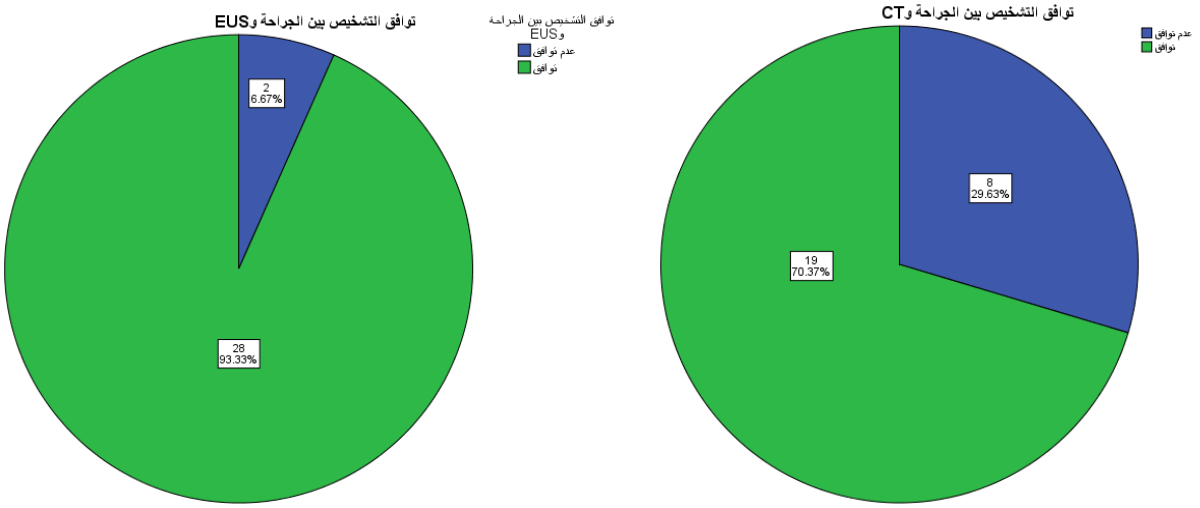


الشكل رقم (١٨): مقارنة التوافق بين الجراحة والطبقي مع التوافق بين الجراحة وEUS

يلاحظ أن التوافق العام بين الجراحة وكل من الطبقي أو EUS متقارب النسب وقليل

بتفصيل أكثر لدراسة التوافق بين الجراحة وكل من الطبقي و EUS

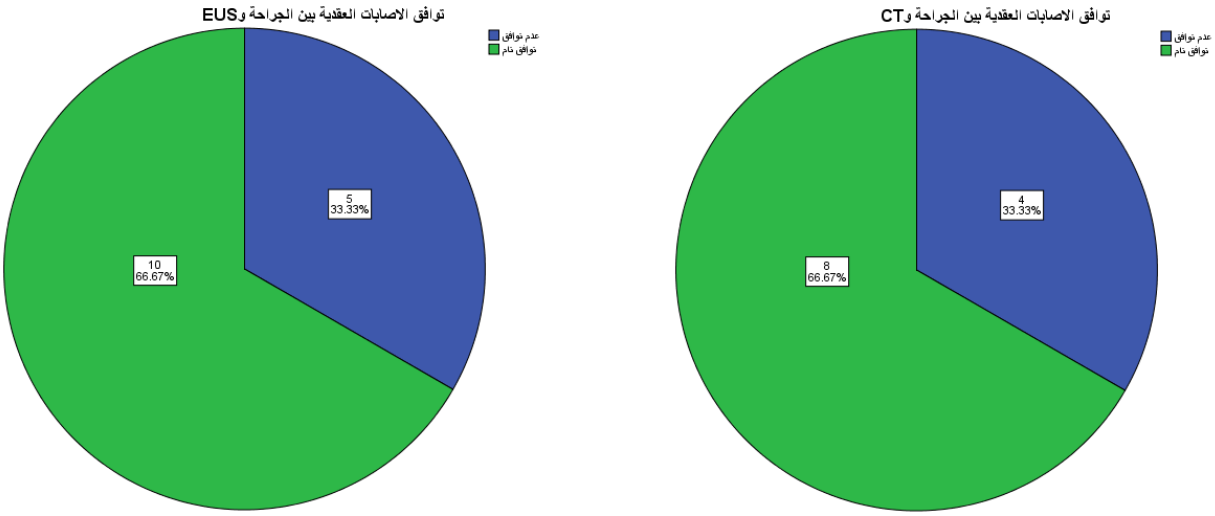
التوافق في التشخيص



الشكل رقم (١٩): مقارنة التوافق في التشخيص بين الجراحة والطبقي مع التوافق بين الجراحة وEUS

وهنا نشير إلى أن الحالتين اللتين لم يتوافق التشخيص فيهما بين الجراحة والـ EUS احداهما كانت طحال اضافي والأخرى كانت حسب الجراحة ضخامة شاملة في الجسم والذيل بينما في الـEUS كانت كتلة في رأس البنكرياس T2N0M0

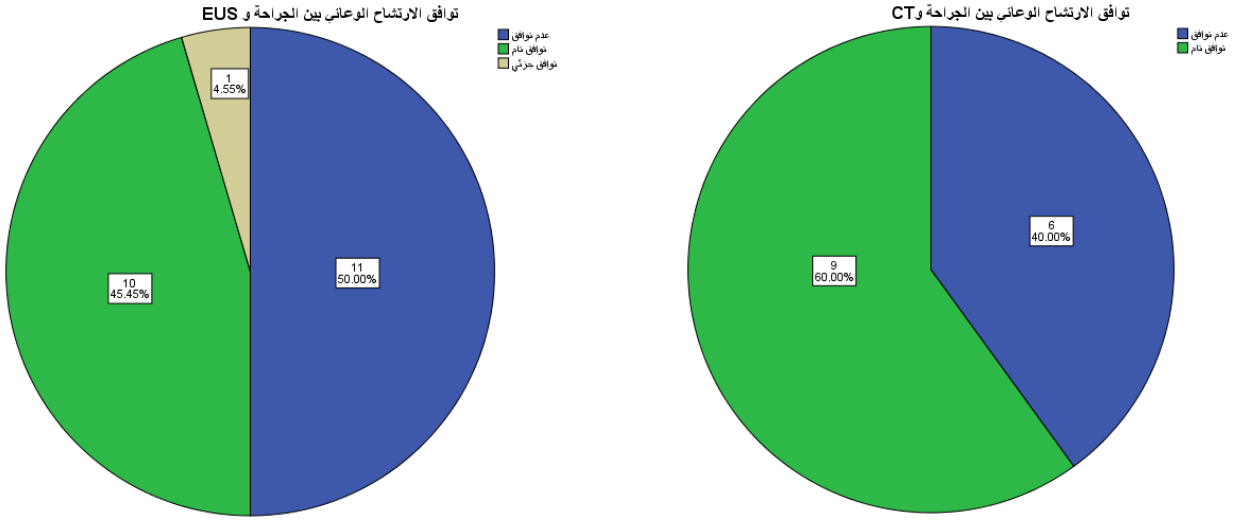
التوافق في الاصابات العقدية



الشكل رقم (٢٠): مقارنة التوافق في الاصابة العقدية بين الجراحة والطبقي مع الجراحة وEUS

ونلاحظ هنا تشابه نسب التوافق بين الجراحة وكل من الطبقي وEUS

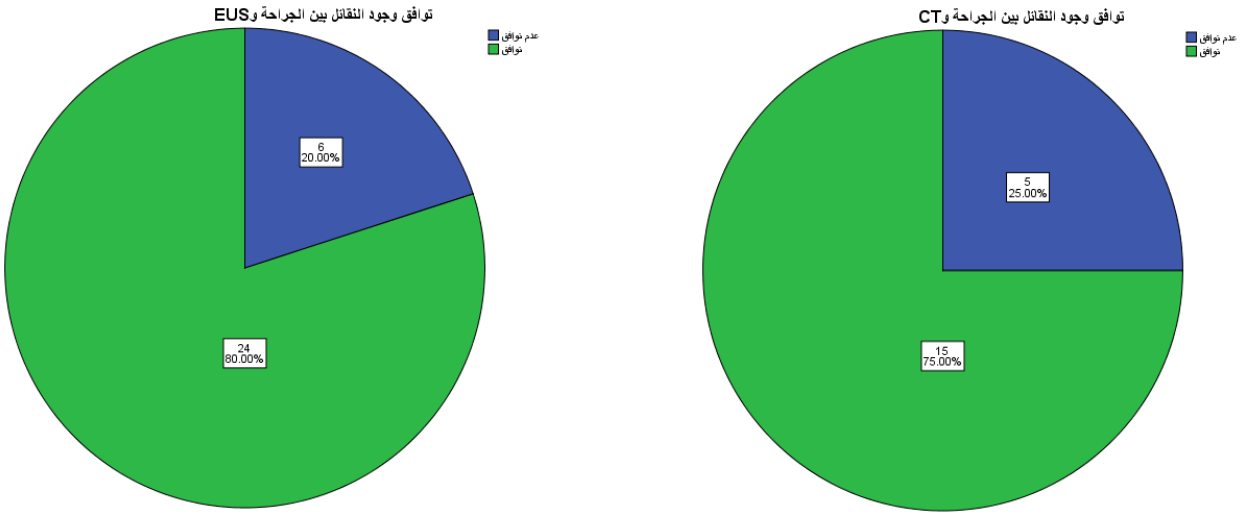
التوافق في الارتشاح الوعائي



الشكل رقم (٢١): مقارنة التوافق في الارتشاح الوعائي بين الجراحة والطبقي مع الجراحة وEUS

يلاحظ هنا أن التوافق التام في الارتشاح الوعائي أكبر للجراحة مع الطبقي منه للجراحة مع EUS

أما عن **التوافق في وجود النقائل** فقد تبين



الشكل رقم (٢٢): مقارنة التوافق في النقائل بين الجراحة والطبقي مع الجراحة وEUS

علماً أن جميع النقائل هي نقائل مشاهدة ضمن الجراحة وقد استثني مرضى النقائل المشاهدة ما قبل الجراحة من الجراحة الجذرية، مريض واحد فقط شوهد عنده حبن قليل المقدار بال EUS دخل الجراحة وتبين عنده وجود نقائل كبدية. التوافق المشاهد في النقائل هو التوافق السلبي بشكل كامل حيث أن كلا الاختبارين أظهر عدم وجود نقائل باستثناء مريض واحد هو المريض المذكور سابق كان التوافق ايجابي حيث وجد سائل حبن في EUS مع

نقائل كبدية بالجراحة ، أما عدم التوافق فهي النقائل المكتشفة أثناء الجراحة فقط دون اكتشافها بالـ CT أو EUS

وفيمايلي جدول يلخص ماسبق

الجدول رقم (٢٩): ملخص لمقارنة التوافق بين الجراحة والطبقي مع الجراحة وEUS		
التوافق بين الجراحة وكل من الطبقي والايكو التنظيري في مايلي	**CT**	**EUS**
التوافق العام	%٣٣.٣٣	%٣٦.٦٧
التوافق في التشخيص	%٧٠.٣٧	%٩٣.٣٣
التوافق في الارتشاح الوعائي		
تام	%٦٠	%٤٥.٤٥
جزئي		%٤.٥
التوافق في الاصابات العقدية	%٦٦.٦٧	%٦٦.٦٧
التوافق في النقائل	%٧٥	%٨٠

نلاحظ من الجدول السابق أن أعلى توافق كان للجراحة مع الـ EUS بالتشخيص وقد بلغ ٩٣.٣٣% وهنا تجدر بنا التذكير أن من دخل الجراحة هم المرضى الذين أثبت الEUS لديهم وجود كتلة تتماشى مع كارسينوما غدية قنوية. كما ذكر سابقاً تفسير عن التوافق بين الجراحة وكل من CT أو EUS هو توافق سلبي (كلا الفحصين لم يظهر نقائل)،

وبتفصيل أكبر لدراسة التوافق بين الجراحة وكل من الطبقي والEUS

الجدول رقم (٣٠): دراسة التوافق بين الجراحة وكل من CT وEUS					
	توافق الجراحة مع CT			توافق الجراحة مع EUS	
		العدد	النسبة المئوية%		العدد	النسبة المئوية%
الارتشاح الوعائي	يوجد ارتشاح وعائي في كليهما (ايجابي حقيقي)	٣	%١٨.٧٥	يوجد ارتشاح وعائي في كليهما (ايجابي حقيقي)	١	%٥
	لا يوجد ارتشاح وعائي في كليهما (سلبي حقيقي)	٦	%٣٧.٥	لا يوجد ارتشاح وعائي في كليهما(سلبي حقيقي)	١٠	%٥٠
	يوجد ارتشاح وعائي في CT فقط (ايجابي كاذب)	١	%٦.٢٥	يوجد ارتشاح وعائي في EUSفقط(ايجابي كاذب)	١	%٥
	يوجد ارتشاح وعائي في الجراحة فقط(سلبي كاذب)	٦	%٣٧.٥	يوجد ارتشاح وعائي في الجراحة فقط (سلبي كاذب)	٨	%٤٠
الاصابة العقدية	يوجد ضخامات عقدية مشتبهة في كليهما (ايجابي حقيقي)	١	%٦.٦٧	يوجد ضخامات عقدية مشتبهة في كليهما (ايجابي حقيقي)	٠	%٠
	لا يوجد ضخامات عقدية مشتبهة في كليهما (سلبي حقيقي)	٧	%٤٦.٦٧	لا يوجد ضخامات عقدية مشتبهة في كليهما (سلبي حقيقي)	١٢	%٦
	يوجد ضخامات عقدية مشتبهة في CT فقط (ايجابي كاذب)	٤	%٢٦.٦٧	يوجد ضخامات عقدية مشتبهة في EUS فقط (ايجابي كاذب)	٢	%١٠
	يوجد ضخامات عقدية مشتبهة في الجراحة فقط (سلبي كاذب)	٣	%٢٠	يوجد ضخامات عقدية مشتبهة في الجراحة فقط (سلبي كاذب)	٦	%٣٠

الجدول رقم (٣٠): دراسة التوافق بين الجراحة وكل من CT وEUS					
	توافق الجراحة مع CT			توافق الجراحة مع EUS	
قابلية الورم للجراحة الجذرية		العدد	النسبة المئوية%		العدد	النسبة المئوية%
	الورم غير قابل للاستئصال في كليهما (سلبي حقيقي)	٢	%٩.٠٩	الورم غير قابل للاستئصال في كليهما (سلبي حقيقي)	١	%٣.٤٥
	الورم قابل للاستئصال في CT فقط	١٠	%٤٥.٤٥	الورم قابل للاستئصال في EUS فقط	١٥	%٥١.٧٢
	الورم قابل للاستئصال في الجراحة فقط	١	%٤.٥٥	الورم قابل للاستئصال في الجراحة فقط	٢	%٦.٩
	الورم غير قابل للاستئصال على CT فقط	١	%٤.٥٥	الورم غير قابل للاستئصال على EUS فقط	١	%٣.٤٥
	الورم غير قابل للاستئصال على الجراحة فقط	١٢	%٥٤.٥٤	الورم غير قابل للاستئصال على الجراحة فقط	١٦	%٥٥.٢

لدراسة التوافق بين الجراحة والطبقي /الجراحة وEUS تم اجراء اختبار كابا لمعرفة ما إذا كان هذا التوافق بمحض الصدفة أو توافق هام احصائياً.

التوافق بين الجراحة و EUS في الارتشاح الوعائي

الجدول رقم (٣١): جدول ٢*٢ لدراسة التوافق في الارتشاح الوعائي بين الجراحة و EUS				
		الارتشاح الوعائي حسب موجودات الجراحة		الكلي
		لا يوجد ارتشاح وعائي	يشاهد ارتشاح وعائي	
الارتشاح الوعائي حسبEUS	لا يوجد ارتشاح وعائي	10	8	18
	يشاهد ارتشاح وعائي	1	1	2
الكلي		11	9	20

وبإجراء اختبار كابا لمعرفة أهمية التوافق

الجدول رقم (٣٢): اختبار كابا لدراسة التوافق في الارتشاح الوعائي بين الجراحة و EUS	**القيمة**	**قيمة P (P value)**
قياس التوافق (اختبار كابا)	٠.٠٢٢	٠.٨٨١

نلاحظ من الجدول السابق أن التوافق في الارتشاح الوعائي بين الجراحة والـ EUS هو توافق قليل وغير هام احصائياً

التوافق بين الجراحة والـ CT في الارتشاح الوعائي

الجدول رقم (٣٣): جدول ٢*٢ لدراسة التوافق في الارتشاح الوعائي بين الجراحة و CT				
		الارتشاح الوعائي حسب موجودات الجراحة		الكلي
		لا يوجد ارتشاح وعائي	يشاهد ارتشاح وعائي	
الارتشاح الوعائي حسبCT	لا يوجد ارتشاح وعائي	6	6	12
	يشاهد ارتشاح وعائي	1	3	4
الكلي		7	9	16

وبإجراء اختبار كابا لمعرفة أهمية التوافق

الجدول رقم (٣٤): اختبار كابا لدراسة التوافق في الارتشاح الوعائي بين الجراحة و CT	**القيمة**	**قيمة P (P value)**
قياس التوافق (اختبار كابا)	0.176	٠.٣٨٣

نلاحظ من الجدول السابق أن التوافق في الارتشاح الوعائي بين الجراحة والـ CT هو توافق قليل وغير هام احصائياً

التوافق بين الجراحة والـEUS في الاصابات العقدية

الجدول رقم (٣٥): جدول ٢*٢ لدراسة التوافق في الاصابة العقدية بين الجراحة و EUS				
		اصابة عقدية حسب موجودات الجراحة		الكلي
		لا يوجد اصابات عقدية	يوجد اصابات عقدية	
اصابة العقد حسبEUS	لا يوجد اصابات عقدية	12	6	18
	يوجد اصابات عقدية	2	0	2
الكلي		14	6	20

وبإجراء اختبار كابا لمعرفة أهمية التوافق

الجدول رقم (٣٦): اختبار كابا لدراسة التوافق في الاصابة العقدية بين الجراحة و EUS	القيمة	قيمة P (P value)
قياس التوافق (اختبار كابا)	٠.١٧٦-	٠.٣٢٩

نلاحظ من الجدول السابق أنه لا يوجد توافق في الاصابة العقدية بين الجراحة والـ EUS وهذه النتيجة غير هامة احصائياً

التوافق في الاصابة العقدية بين الجراحة و CT

جدول رقم (٣٧) : جدول ٢*٢ لدراسة التوافق في الاصابة العقدية بين الجراحة و CT				
		اصابة عقدية حسب موجودات الجراحة		الكلي
		لا يوجد اصابات عقدية	يوجد اصابات عقدية	
اصابة العقد حسبCT	لا يوجد اصابات عقدية	7	3	10
	يوجد اصابات عقدية	4	1	5
الكلي		11	4	15

وبإجراء اختبار كابا لمعرفة أهمية التوافق

الجدول رقم (٣٨): اختبار كابا لدراسة التوافق في الاصابة العقدية بين الجراحة و CT	القيمة	قيمة P (P value)
قياس التوافق (اختبار كابا)	-0.105	٠.٦٨

نلاحظ من الجدول السابق أنه لا يوجد توافق في الاصابة العقدية بين الجراحة والـ CT وهذه النتيجة غير هامة احصائياً

التوافق في القابلية للجراحة الجذرية الشافية بين الجراحة وEUS

الجدول رقم (٣٩): جدول ٢*٢ لدراسة التوافق في القابلية للجراحة الجذرية بين الجراحة و EUS				
		القابلية للجراحة بعد الفتح الجراحي		الكلي
		غير قابل للجراحة	قابل للجراحة	
قابلية الورم للجراحة حسبEUS	غير قابل للجراحة	1	1	2
	قابل للجراحة	15	10	25
	حدي	1	1	2
الكلي		17	12	29

المريض الوحيد الغير قابل للجراحة بكلا الفحصين هو ذات المريض الذي ذكر سابقاً في النقائل المشاهدة بالـ EUS وجد عنده حبن وتم ادخاله للجراحة لعدم امكانية EUS التفريق بين آليتي الحبن المقترحتين عند مرضى أورام البنكرياس ولوحظ بعد الفتح وجود نقائل كبدية

وبإجراء اختبار كابا لمعرفة أهمية التوافق

الجدول رقم (٤٠): اختبار كابا لدراسة التوافق في القابلية للجراحة بين الجراحة و EUS	القيمة	قيمة P (P value)
قياس التوافق (اختبار كابا)	-٠.٠٣	٠.٧٢٣

نلاحظ من الجدول السابق أنه لا يوجد توافق في القابلية للجراحة الجذرية بين الجراحة والـ EUS وهذه النتيجة غير هامة احصائياً

التوافق في القابلية للجراحة الجذرية بين الجراحة و CT

الجدول رقم (٤١): جدول ٢*٢ لدراسة التوافق في القابلية للجراحة الجذرية بين الجراحة و CT

		القابلية للجراحة بعد الفتح الجراحي		الكلي
		غير قابل للجراحة	قابل للجراحة	
قابلية الورم للجراحة حسب CT	غير قابل للجراحة	2	1	3
	قابل للجراحة	10	6	16
	حدي	2	0	2
الكلي		14	7	21

الحالات الثلاثة الغير قابلة للجراحة قبل الجراحة بناء على موجودات CT :

الأولى: ورم جسم وذيل أظهر CT ارتشاحاً في الأوعية المساريقية ولكن قراءة الجراح للطبقي أظهرت بعد الورم عن الشريان المساريقي شجع الجراح على الفتح الجراحي أظهرت الجراحة عدم وجود هذا الارتشاح وتم اجراء الجراحة الجذرية باستئصال الجسم والذيل .

الثانية: ورم رأس بنكرياس أظهر CT ارتشاح وعائي شرياني واسع T4 وكان مخالفاً بذلك لـ EUS وقد اعتمد الجراح على صغر حجم الورم وموجودات EUS لكن الجراحة أظهرت عدم قابلية المريض للجراحة.

الثالثة : ورم رأس بنكرياس أظهر CT ارتشاح وعائي شرياني T4 لم يستطع EUS حسمه بسبب كبر حجم الكتلة بالإضافة إلى أن لدى المريضة انسداد مخرج معدة فكان استطباباً للجراحة بكل الأحوال ولكن الكشف الجراحي أكد عدم قابلية المريض للجراحة .

وبإجراء اختبار كابا لمعرفة أهمية التوافق

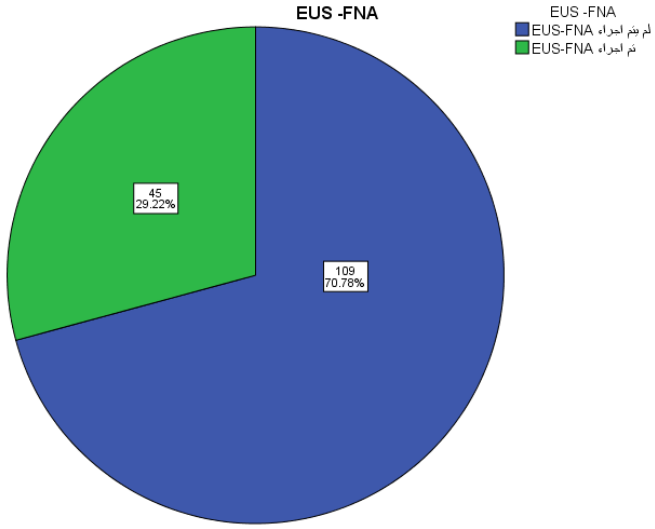
الجدول رقم (٤٢): اختبار كابا لدراسة التوافق في القابلية للجراحة بين الجراحة و CT	القيمة	قيمة P (P value)
قياس التوافق (اختبار كابا)	٠.٠٦٥	٠.٥٧

نلاحظ من الجدول السابق أنه لا يوجد توافق في القابلية للجراحة الجذرية بين الجراحة والـ CT وهذه النتيجة غير هامة احصائياً

وقد تم مقارنة بين الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الايجابية والسلبية والدقة والمساحة تحت المنحي لكل من EUS و CT في كشف الارتشاح الوعائي والضخامات العقدية والقابلية للجراحة الجذرية مقارنة بالجراحة كمعيار ذهبي

الجدول رقم (٤٣): معايير الدقة لكل من CT و EUS						
	حساسية	نوعية	PPV	NPV	الدقة	المساحة تحت المنحني
CT في كشف الارتشاح الوعائي	%٣٣.٣	%٨٥.٧	%٧٥	%٥٠	%٥٦	٠.٥٩٥
EUS في كشف الارتشاح الوعائي	%١١	%٩٠.٩	%٥٠	%٥٥.٦	%٥٥	٠.٥١
CT في كشف الاصابات العقدية	%٢٥	%٦٣.٦	%٢٠	%٧٠	%٥٣.٣	٠.٤٤٣
EUS في كشف الاصابات العقدية	%٠	%٨٥.٧	%٠	%٦٦.٧	%٦٠	٠.٤٢٩
CT في كشف القابلية للجراحة الجذرية	%٨٧.٥	%٢٨.٦	%٤١.٢	%٨٠	%٥٠	٠.٥٨
EUS في كشف القابلية للجراحة الجذرية	%٨٣.٣	%١١.٨	%٤٠	%٥٠	%٤١.٤	٠.٤٧٥

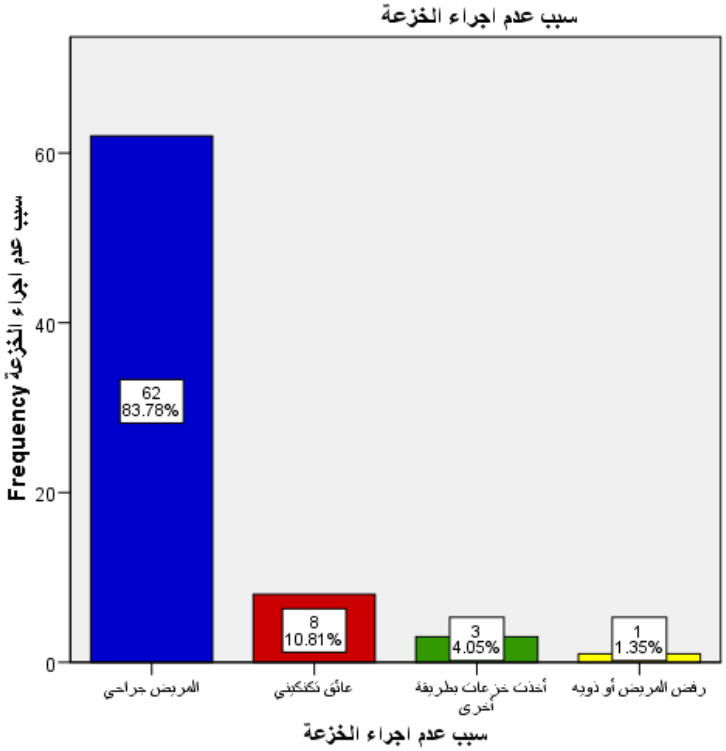
تم اجراء EUS–FNA لـ٤٥ حالة بنسبة ٢٩.٢٢% من المرضى



الشكل رقم (٢٣): المرضى المجرى لهم EUS–FNA

١٠٠% من المرضى الذين تم إجراء الخزعة لهم وتابعوا معنا كانت الخزعة مجدية من أول مرة تم تشخيص AdenoCarcinoma وبدون أي اختلاطات

وتوزعت الأسباب لعدم اجراء الخزعة عند بقية المرضى كالتالي



الشكل رقم (٢٤): أسباب عدم اجراء EUS–FNA

١٣. المناقشة:

تم إجراء التصوير الطبقي المحوري والايكو التنظيري EUS مع أو بدون الرشف بالإبرة الدقيقة FNA على نطاق واسع لتشخيص والتقييم المرحلي لسرطان البنكرياس، وتتوفر دراسات واسعة تقارن بين الطبقي المحوري أحادي الطور وEUS من حيث الحساسية والنوعية والدقة في تشخيص سرطان البنكرياس وتحديد مرحلته. وفي مراجعة منهجية تشمل ٣٠ من الدراسات التي أجريت على ١٥٥٤ مريضاً تفوق الايكو التنظيري EUS على الطبقي المحوري التقليدي في تحديد الارتشاح الوعائي وقد بلغت حساسية الـEUS والطبقي المحوري ٧٢% و٦٣% على التوالي بينما بلغت النوعية ٨٩% لـ EUS و٩٢% للتصوير الطبقي المحوري[١٩٠]، وقد أظهر التحليل التلوي أن لـ EUS حساسية ٩١% ونوعية ٩٤% [١٩١] إلا أن دراسات أخرى أظهرت نتائج متغايرة واستنتاجات متضاربة، لذا حالياً لا يوجد اجماع على أفضل طريقة تصويرية في التشخيص والتقييم المرحلي ما قبل الجراحة لسرطان البنكرياس. في السنوات الأخيرة تم انشاء برتوكول خاص لاجراء الطبقي المحوري لتقييم حالة البنكرياس حيث يجب أن يجرى الطبقي المحوري باستخدام الحقن السريع للمادة الظليلة ٤مل/ثا مع مقاطع رقيقة ٣مم أو أقل ودقة عالية مع دراسة على الأقل طورين بعد حقن المادة الظليلة [١٨٠، ١٨١]. الطور الشرياني بعد ٢٠-٣٠ثا من حقن المادة الظليلة والطور الوريدي بعد ٦٠-٧٠ ثا من حقن المادة الظليلة بحساسية ٨٩-٩٧% لكشف PDAC لكنه أقل فعالية في كشف ورم بحجم ٢سم أو أقل وهنا تصبح حساسيته ٦٥-٧٥% [١٨٢]وهنا تبرز أهمية EUS في تشخيص الأورام الأقل أو تساوي ٢ سم قطراً بحساسية تصل حتى ١٠٠% ونوعية ٩٥%[١٨٣] ويفيد هنا EUS في حال الشك السريري العالي بخباثة بنكرياسية لم تكشف بالطرق التشخيصية الأخرى حيث وجود بنكرياس طبيعي ب EUS ينفي وجود ورم بقيمة تنبؤية سلبية عالية قد تصل ١٠٠%[184] وهنا يجب الاشارة إلى أن القيمة التنبؤية الايجابية عالية بوجود برانشيم بنكرياسي سليم بينما تنخفض بوجود تبدلات برانشيمية وقنوية تتماشى مع التهاب بنكرياس مزمن وهنا تنخفض حساسية EUS لتصل إلى ٦٠-٧٠%[١٨٥] [١٨٦]، لكنها تبقى أعلى من الوسائل التصويرية الأخرى[١٨٧] وتساعد التقنيات الحديثة في التشخيص مثل اعطاء مادة ظليلة أو استخدام الايلاستوغرافي كما يسمح بأخذ عينات خلوية باستخدام EUS-FNA. من الناحية النظرية يجب أن

يكون الطبقي المحوري برتوكول البنكرياس ضمن الشروط السابقة متفوقاً على الطبقي المحوري التقليدي والـ EUS في تقييم الأوعية حول البنكرياس لكن ذلك لم يتم التحقق منه على نطاق واسع فهناك عدد محدود من الدراسات في ذلك ومنها دراسة ضمت ٢٥ مريضاً تبين أن للطبقي المحوري برتوكول بنكرياس حساسية ٨٤% ونوعية ٩٨% وقيمة تنبؤية ايجابية ٩٥% وقيمة تنبؤية سلبية ٩٣% [١٩٢]. وفي دراسة حديثة ضمت ٢٥ مريضاً تبين أن للتصوير الطبقي المحوري متعدد الأطوار لديه قيمة تنبؤية سلبية ٨٧% بشكل عام في تحديد القابلية للاستئصال الجراحي[١٩٣]، في دراستنا المجراة في مشفى الأسد الجامعي بدراسة حساسية ونوعية والقيمة تنبؤية الايجابية أو السلبية لكل من الطبقي والـEUS في كشف كل من الارتشاح الوعائي والاصابات العقدية وتحديد القابلية للجراحة تبين أن الحساسية الأعلى للطبقي المحوري في تحديد القابلية للجراحة الجذرية ٨٧.٥% تلاها EUS في كشف القابلية للجراحة الجذرية ٨٣.٣% والنوعية الأعلى كانت لـ EUS في كشف الاصابات العقدية ٩٠.٩% تلاها CT في كشف الارتشاح الوعائي و EUS في كشف الاصابات العقدية ٨٥.٧% لكل منهما، أعلى قيمة تنبؤية ايجابية كانت لـ CT في كشف الارتشاح الوعائي ٧٥% وأعلى قيمة تنبؤية سلبية لـ CT في كشف القابلية لجراحة الجذرية ٨٠% .

ويعود الاختلاف في النسب الموضحة بالجدول رقم (٤٤) إلى صغر حجم العينة ومعايير الادخال الدقيقة الصارمة لادخال المرضى ضمن الدراسة حيث أدخلنا فقط في دراستنا المرضى المقيمين قبل الجراحة على أنهم قابلين للجراحة فقط إلى الجراحة للتقييم المرحلي ثم العلاج بينما في الدراسات الأخرى تم ادخال المرضى إلى الجراحة بغض النظر عن التقييم المرحلي ما قبل لجراحة

الجدول رقم (٤٤): معايير دقة كل من الطبقي وEUS مقارنة بالجراحة كمعيار ذهبي ومقارنتها مع الدراسات السابقة

	حساسية	نوعية	PPV	NPV	الدقة	المساحة تحت المنحني
CT في كشف الارتشاح الوعائي	%٣٣.٣ (%٥٨)	%٨٥.٧ (%٩٥)	%٧٥	%٥٠	%٥٦	%٥٩.٥ (%٩١)
EUS في كشف الارتشاح الوعائي	%١١ (%٨٥)	%٩٠.٩ (%٩١)	%٥٠ (%٨٧)	%٥٥.٦ (%٨٧)	%٥٥	%٥١ (%٩٥)
CT في كشف الاصابات العقدية	%٢٥ (%٢٤)	%٦٣.٦ (%٨٨)	%٢٠	%٧٠	%٥٣.٣	%٤٤.٣ (%٥١)
EUS في كشف الاصابات العقدية	%٠ (%٥٨)	%٨٥.٧ (%٨٥)	%٠ (%٨١)	%٦٦.٧ (%٦٥)	**%٦٠**	%٤٢.٩ (%٧٩)
CT في كشف القابلية للجراحة الجذرية	%٨٧.٥ (%٩٠)	%٢٨.٦ (%٦٩)	%٤١.٢	%٨٠	%٥٠	%٥٨ (%٩٠)
EUS في كشف القابلية للجراحة الجذرية	%٨٣.٣ (%٨٧)	%١١.٨ (%٨٩)	%٤٠ (%٨٥)	%٥٠ (%٩٠)	%٤١.٤	%٤٧.٥ (%٩٤)

ما وضع بين القوسين هو نتيجة احدى الدراسات السابقة[٤٨].

في دراسة تحليل بعدي للمقارنة بين EUS و CT في التقييم المرحلي وتحديد القابلية للاستئصال الجراحي وجد أن حساسية EUS في كشف النقائل العقدية ٦٩% ونوعيته ٨١% بينما حساسيته ٨٥% في كشف الارتشاح الوعائي ونوعيته ٩١% ، وتبلغ حساسيته في كشف القابلية للاستئصال الجراحي ٩٠% ونوعيته ٨٦% وبالمقارنة

مع CT وجد أن حساسية CT أقل من EUS في كشف النقائل العقدية والغزو الوعائي لكن النوعية متقاربة تقريباً، حساسية ونوعية CT في كشف القابلية للاستئصال الجراحي تشابه مثيلتها في EUS تقريباً[١٨٩] .

معظم الدراسات محدودة بصغر حجم العينة ولم يتم فيها دراسة التوافق بين الطبقي المحوري برتوكول بنكرياس سابق الذكر والـ EUS في تشخيص سرطان البنكرياس وتحديد مرحلته على نطاق واسع. حيث قارنت إحدى الدراسات بين الفحصين ووجدت توافق متوسط في كشف الكتلة وتحديد الارتشاح الوعائي والعقدي لكنها لاحظت وجود تناقض بين الفحصين وبشكل كبير لاسيما في تحديد الارتشاح الوعائي والعقدي وخلصت إلى أنه يجدر بالسريري أخذ الحيطة والحذر عند الاعتماد على فحص وحيد منهما[١٩٤].

تم في دراستنا تقييم التوافق بين الطبقي المحوري وEUS في كشف كتل البنكرياس وحجمها والارتشاح الوعائي والاصابات العقدية. الوقت الفاصل بين الفحصين لا يتجاوز ٣٠ يومياً (بمعظم الحالات كان لا يتجاوز ١٠أيام). في دراستنا اتفق كلا الاختبارين في كشف الكتلة في ٩١.٢٣% وفي تقدير حجم الكتلة في ٧١.٤٣% وفي الارتشاح الوعائي في٧١.٣٤ % وكان توافقاً تاماً في٤٦% وجزئياً في ١٢% أما عن الاصابة العقدية فقد كان التوافق في٦٨.٠٩% وكان توافقاً تاماً في٥٩.٥٧% وجزئياً في ٨.٥١% . وهذا الاتفاق تم دراسته بتفصيل أكبر بقياس كابا الذي يقيس الاتفاق بين الطرفين ووجد اتفاق مقبول في الارتشاح الوعائي حيث كابا يساوي ٠.٣٩٨ وقيمة P ٠.٠٠٥ واتفاق قليل في الاصابة العقدية حيث كابا ٠.٢٢١ وقيمة P ٠.٠٣٨ كما وجد اتفاق متوسط في تحديد القابلية للاستئصال الجراحي الجذري الشاف في ٦٢.٢٢% وكان كابا ٠.٤٣٣ وقيمة P ٠.٠٠٠١ وكلها هامة احصائياً.

الجدول رقم (٤٥)لدراسة التوافق بين CT و EUS ومقارنة النتائج مع الدراسة السابقة

دراسة التوافق بين EUS و CT		العدد	النسبة المئوية%
التشخيص	ورم بنكرياس في كليهما	٥١	٩١.٠٧% (٨٢.٢%)+
	لم يشاهد ورم في كليهما	٠	٠% (٣.٣%)+
	شوهد ورم في EUS فقط	٥	٨.٩٣% (٥.٦%)+
	شوهد ورم في CT فقط	٠	٠% (٥.٦%)+
+مابين القوسين نتائج لدراسات سابقة // [١٩٤]			

وهنا نلاحظ أن EUS كشف ٥ حالات اضافية لم يكشفها الطبقي بنسبة ٨.٩٣% وهنا يبرز دور EUS في التشخيص لاسيما في الأورام صغيرة الحجم

الجدول رقم (٤٥)لدراسة التوافق بين CT و EUS ومقارنته النتائج مع الدراسة السابقة			
دراسة التوافق بين EUS و CT		العدد	النسبة المئوية%
الارتشاح الوعائي	شوهد ارتشاح وعائي في كليهما	١٦	٣٢% (٥٢.٣%)+
	لم يشاهد ارتشاح وعائي في كليهما	١٩	٣٨% (٢١.٥%)+
	شوهد ارتشاح وعائي في EUS فقط	٨	١٦% (١٠.٨%)+
	شوهد ارتشاح وعائي في CT فقط	٧	١٤% (١٥.٤%)+
+ مابين القوسين نتائج لدراسات سابقة [١٩٤]			

نلاحظ أن كل من الطبقي و EUS أضاف حالات لم يكن الاختبار الآخر قد شاهدها وهذا قد يغير من قابلية المريض للجراحة الجذرية لاسيما إذا شاركنا كلا الاختبارين في التقييم.

الجدول رقم (٤٥)لدراسة التوافق بين CT و EUS ومقارنته النتائج مع الدراسة السابقة			
دراسة التوافق بين EUS و CT		العدد	النسبة المئوية%
الاصابة العقدية	شوهدت ضخامات عقدية مشتبهة في كليهما	٤	٨.٣٣% (٢١.٢%)+
	لم تشاهد ضخامات عقدية مشتبهة في كليهما	٢٩	٦٠.٤٢% (٦٠.٦%)+
	شوهدت ضخامات عقدية مشتبهة في EUS فقط	١	٢.٠٨% (١٠.٦%)+
	شوهدت ضخامات عقدية مشتبهة في CT فقط	١٤	٢٩.١٧% (٩.١%)+
+ مابين القوسين نتائج لدراسات سابقة [١٩٤]			

يلاحظ أن الطبقي لوحده أضاف ١٤ حالة اضافية من الاصابات العقدية بنسبة ٢٩.١٧ % وهنا يجدر بينا التذكير بأنه قد يكون للطبقي ايجابية كاذبة عالية بتقييم العقد نظراً لأن استراتيجية تقيم العقد بالطبقي تعتمد على معيار وحيد وهو الأبعاد والحجم فقط وهذا لا يشاهد بالEUS بسبب الاستراتيجية الأعقد لتقييم العقد وتعتمد على ٤ عناصر وظهر في دراستنا أن الايجابية الكاذبة في تقييم العقد للطبقي ٢٦.٦٧% بينما بالEUS ١٠%

الجدول رقم (٤٥) لدراسة التوافق بين CT و EUS ومقارنته النتائج مع الدراسة السابقة			
دراسة التوافق بين EUS و CT		العدد	النسبة المئوية%
القابلية للجراحة الجذرية	الورم غير قابل للاستئصال في كليهما	٧	%١٣.٧٣
	الورم حدي في كليهما	٦	%١١.٧٦
	الورم قابل للاستئصال في CT فقط	٦	%١١.٧٦
	الورم قابل للاستئصال في EUS فقط	١٠	%٢٠.٦٩
	الورم غير قابل للاستئصال على EUS فقط	١	%١.٩٦ (%١٩)*
	الورم غير قابل للاستئصال على CT فقط	٦	%١١.٧٦ (%١٤) *
*مابين القوسين نتائج لدراسات سابقة [١٩٥]			

كما وجد في تحليل بعدي أن EUS لوحده قادر على كشف ١٩% من المرضى غير القابلين للجراحة و ١٤ % لكشف المرضى الغير قابلين للجراحة بعد اجراء CT . أي يترافق EUS مع زيادة في تحديد المرضى الغير قابلين للجراحة [١٩٦] أما في دراستنا فقد كان EUS وحده قادر على كشف حالة واحدة فقط غير قابلة للجراحة ١.٩٦% أما الطبقي وحده كشف ٦ حالات أي ١١.٧٦%.

أما عن مقارنة كل من الطبقي والـEUS على حدا مع الجراحة في دراستنا المجراة في مشفى الأسد الجامعي فقد تم الوصول إلى النتائج التالية: وجد أن الطبقي توافق مع الجراحة بشكل عام في ٣٣.٣٣% فقط وتوافق EUS مع الجراحة بـ٣٦.٦٧% فقط بتفصيل أكثر توافق EUS مع الجراحة توافقاً تاماً في تحديد الارتشاح الوعائي عند ٤٥.٤٥% من الحالات فقط وفي تحديد الاصابة العقدية في ٦٦.٦٧% وفي تحديد القابلية للجراحة الجذرية في ٣٤.٤٨%وبتفصيل أكبر وبعد إجراء اختبار كابا لدراسة التوافق خلصنا إلى أنه لا يوجد اتفاق هام احصائياً بين موجودات الجراحة وEUS في الارتشاح الوعائي حيث كابا ٠.٠٢٢ وقيمة P ٠.٨٨١ كذلك الأمر بين موجودات الجراحة والـ EUS في تقييم الاصابات العقدية حيث كابا ٠.١٧٦- وقيمة P ٠.٣٢٩ وكذلك لم يلاحظ اتفاق هام احصائياً بين موجودات الجراحة والـ EUS في تقييم القابلية للجراحة الجذرية حيث كابا ٠.٠٣- وقيمة P ٠.٧٢٣

أما بمقارنة موجودات الجراحة مع موجودات الطبقي CT في كشف كل من الارتشاح الوعائي والاصابة العقدية وتقييم القابلية للجراحة الجذرية وجدنا أن التوافق كان أعلى من مثيله بالـ EUS حيث بلغ ٦٠% و٦٦.٦٧% و٤٠.٩١% على التوالي وبدراسة اختبار كابا وجد كابا ٠.١٧٦ وقيمة P ٠.٣٨٣ للارتشاح الوعائي وكابا – ٠.١٠٥ وقيمة P ٠.٦٨ للاصابة العقدية وكابا ٠.٠٦٥ وقيمة P ٠.٥٧٠ لتقييم القابلية للجراحة الجذرية وكلها غير هامة احصائياً .

لم نجد دراسة قامت بتحري التوافق بين الجراحة وكل من الطبقي وEUS بنفس الطريقة التي قمنا بها لذلك لا يوجد بيانات للمقارنة ، لكن ذكر في بعض الدراسات نتائج قد يمكن مقارنتها مع نتائج دراستنا كالحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الايجابية والسلبية وقد ذكر ذلك سابقاً كما ذكر بعض البيانات التي يمكن مقارنتها حيث أظهرت دراسة سابقة أن الـEUS أظهر القابلية للجراحة بشكل صحيح في ٨٨% والطبقي في ٩٢%[٣٩] بينما في دراستنا كان ٣٧.٩٣% لـ EUS و٤٠.٩١% للطبقي، ويمكن أن يعود عدم التوافق المذكور إلى اختلاف معايير الادخال وطريقة انتقاء المرضى المحولين للجراحة ومرحلتهم حيث لم يدخل في رسالتنا للجراحة إلا من كان قابلاً للجراحة وهم محصورين بين T1و T2 و لعدم التقييم الكامل لكل الجزئيات في حال كشف أن المريض غير قابل للجراحة أثناء الفتح (ومثال على ذلك عدم الحاجة لتقييم الارتشاح الوعائي بدقة في حال وجود انزراعات بريتوانية أو نقائل كبدية صريحة ظهرت في بداية الجراحة).

كما اضافة أسباب عديدة لعدم توافق النتائج ومنها EUS لديه نطاق فحص مثالي ضيق مما يؤدي إلى تصوير غير دقيق في حال لم نستطع موجهة المنطقة المدروسة بشكل كامل (مثال لم نستطع تحديد الارتشاح الوعائي في احدى الحالات بسبب كبر حجم الآفة بحيث لم نتمكن من دراسة الحدود البعيدة لها وعلاقتها بالأوعية وفي حالة أخرى لم نتمكن من دراسة دقيقة بسبب وجود تقرح ارتشاحي يسد البصلة في ذروتها أعاق دخول المنظار للقطعة الثانية للعفج وتوضعه بشكل مريح في البصلة) كما يبدو أنه من الصعب على الطبقي المحوري التمييز بين الكتلة والالتهاب مما يجعله أقل قدرة على التشخيص وهذا ما جعل EUS يتفوق عليه في هذه النقطة وقد ذكر الاتحاد الأوربي أن وجود التهاب مزمن يقلل من دقة التشخيص في كل من الاختبارين

١٤. خلاصة والاستنتاجات

تم استخدام ال EUS في كل الحالات المشخصة لدينا وتميزنا بأداء عال بحيث كنا محظوظين بوجود طبيب ذو خبرة كبيرة شارك معنا في تقييم كل الحالات مع ذلك لم يظهر تفوق للEUS على الطبقي حيث أظهرت نتائج دراستنا أن الطبقي المحوري وEUS يتوافقان بشكل معتدل في تحديد القابلية للجراحة الشافية الجذرية بينما يتوافقان بشكل خفيف في تحديد الارتشاح الوعائي والاصابات العقدية كما أنه لم يلاحظ في دراستنا أي توافق بين الجراحة وكل من الطبقي والEUS كل على حدا في كل الجزئيات التي درست (الارتشاح الوعائي والاصابة العقدية وتقييم القابلية للجراحة الجذرية) لذا ينصح بمشاركة الفحصين معاً في التقييم المرحلي ما قبل الجراحة وتجنب الاعتماد على طريقة واحدة فقط . والجدول يلخص الدراسة

الجدول رقم (٤٦): ملخص التوافقات المدروسة وأهميتها الاحصائية		**كابا**	**P value**	**النتيجة**	**التفسير**
التوافق بين CT وEUS	الارتشاح الوعائي	٠.٣٩٨	٠.٠٠٠٥	اتفاق مقبول	هام احصائياً
	الاصابة العقدية	٠.٢٢١	٠.٠٣٨	اتفاق قليل	هام احصائياً
	القابلية للجراحة	٠.٤٣٣	٠.٠٠٠١	اتفاق متوسط	هام احصائياً
التوافق بين الجراحة وEUS	الارتشاح الوعائي	٠.٠٢٢	٠.٨٨١	اتفاق قليل	غير هام احصائياً
	الاصابة العقدية	-٠.١٧٦	٠.٣٢٩	لايوجد اتفاق	غير هام احصائياً
	القابلية للجراحة	-٠.٠٣	٠.٧٢٣	لايوجد اتفاق	غير هام احصائياً
التوافق بين الجراحة وCT	الارتشاح الوعائي	٠.١٧٦	٠.٣٨٣	اتفاق قليل	غير هام احصائياً
	الاصابة العقدية	-٠.١٠٥	٠.٦٨	لايوجد اتفاق	غير هام احصائياً
	القابلية للجراحة	٠.٠٦٥	٠.٥٧٠	اتفاق قليل	غير هام احصائياً

وبما أن عدد المرضى في كل مجموعة كان قليلا نسبياً فهناك حاجة لحجم عينة أكبر لتقييم أكثر دقة .

وقد تم في دراستنا تحديد المجموعات العقدية المصابة بدقة في ال EUS وكذلك الأوعية المرتشحة وتحديدها بدقة وهذا له أهمية كبيرة في التقييم المرحلي ما قبل الجراحة حيث توجه الجراح مباشرة إلى اتجاهات علاجية محددة.

وهنا يمكن الوصول إلى النصائح والاستنتاجات النهائية التالية :

الجدول رقم (٤٧): الاستنتاجات النهائية
بما أنه لا يوجد توافق بين كل من EUS و CT والجراحة والتوافق بين EUSو CT غير تام لا يمكن الاعتماد على أي منهما لوحده في التقييم المرحلي للورم فقد تكون نتائج الجراحة مغايرة تماما لكل منهما يفضل استخدام الفحصين معاً في التقييم ما قبل الجراحة
بما أن التقييم الجراحي هو التقييم الأمثل يفضل اجراء تنظير بطن للتقييم المرحلي النهائي في كل مرة يوجد عدم توافق بين الطبقي والEUS
نظرا لصغر حجم العينة وتفلت الكثير من المرضى من المتابعة يفضل أرشفة السجلات طبية بشكل الكتروني يسمح بالحصول على المعلومات بدقة أكبر وموثوقية عالية لاجراء دراسات أخرى تضم أعداد أكبر من المرضى

١٥. محددات البحث

- تسرب العديد من المرضى من الدراسة وعدم المتابعة.
- لا يوجد سجلات الكترونية تدون كامل معلومات المريض وكامل فحوصاته بدقة وحرفية كما أن السجلات الورقية غير كاملة وغير منظمة مما صعب علينا الحصول على البيانات.
- لا يوجد برتوكول خاص لكتابة التقرير الشعاعي أو التصويري أو حتى تقرير العمل الجراحي مما قد يسهم في اغفال العديد من النقاط أثناء الكتابة .
- عدم وجود فرق لإجراء الأبحاث توزع المهام بين أفرادها للحصول على نتاج عالي الدقة وسريع.

المراجع

1. **Siegel RL MK, Jemal A: Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2020, 70:7–30.**
2. **Society AC: Cancer Facts & Figures 2020.**
3. **Bray F FJ, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018, 68:394-424.**
4. **GBDPC C: The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019, 4:934-947.**
5. **McWilliams RR MP, Bamlet WR, et al: Risk factors forearly-onset and very-early-onset pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2016, 45 311–316.**
6. **Raimondi S MP, Lohr JM, Lowenfels AB: early onset pancreatic cancer: evidence of a major role for smoking and genetic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, 16:1894-1897.**
7. **Khawja SN MS, Silberfein EJ, Musher BL, Fisher WE, Van Buren G 2nd: Pancreatic cancer disparities in African Americans. *Pancreas* 2015, 44:522-527.**
8. **Riall TS TCJ, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS: Dissecting racial disparities in the treatment of patients with locoregional pancreatic cancer. *cancer* 2010, 116:930-939.**
9. **Baine M SF, Lin C, Chakraborty S, Lyden E, Batra SK.: Marital status and survival in pancreatic cancer patients: a SEER based analysis. *PLoS One* 2011, 6.**
10. **Smith JK NS, Zhou Z, et al: Does increasing insurance improve outcomes for US cancer patients? . *J Surg Res* 2013, 185:15–20.**
11. **Stolzenberg-Solomon RZ SC, Moore S, Hollenbeck A, Silverman DT: Lifetime adiposity and risk of pancreatic cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Am J Clin Nutr* 2013, 98:1057–1065.**
12. **Rebours V GS, d'Assignies G, et al.: Obesity and fatty pancreatic infiltration are risk factors for pancreatic precancerous lesions (PanIN). . *Clin Cancer Res* 2015, 21:3522–3528.**
13. **Sung H SR, Rosenberg PS, Jemal A: Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. . *Lancet Public Health* 2019, 4:e137–147.**
14. **Everhart J WD: Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995, 273:1605-1609.**
15. **Andersen DK KM, Petersen GM, et al. : Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer. *Diabetes* 2017, 66:1103–1110.**
16. **Pereira SP OL, Ney A, et al: Early detection of pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020.**
17. **Blackford A PG, Kensler TW, et al.: Genetic mutations associated with cigarette smoking in pancreatic cancer. . *Cancer Res* 2009, 69:3681–3688.**

18. **Naudin S VV, Hashim D, et al.** : **Healthy lifestyle and the risk of pancreatic cancer in the EPIC study.** ***Eur J Epidemiol*** **2019**.
19. **Solomon S DS, Brand R, Whitcomb DC**: **Inherited pancreatic cancer syndromes**. ***Cancer J*** **2012**, **18**:**485–491**.
20. **Benzel J FV**: **Familial Pancreatic Cancer**. ***Oncol Res Treat*** **2018**, **41**:**611–618**.
21. **Brose MS RT, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL**: **Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program**. ***J Natl Cancer Inst*** **2002**, **94**:**1365–1372**.
22. **Vasen HF GN, Frants RR, van Der Velden PA, Hille ET, Bergman W**: **Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden)**. ***Int J Cancer*** **2000**, **87**:**809–811**.
23. **Kastrinos F MB, Tayob N, et al**: **Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome**. ***JAMA*** **2009**, **302**:**1790–1795**.
24. **Le DT UJ, Wang H, et al**: **PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency**. ***N Engl J Med*** **2015**, **372**:**2509–2520**.
25. **Bang YJ RE, Van Cutsem E, et al**: **Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300**. ***Ann Oncol*** **2018**, **29**:**2052–2060**.
26. **Scarpa A RF, Luchini C**: **Genetic unrelatedness of co-occurring pancreatic adenocarcinomas and IPMNs challenges current views of clinical management.** ***Gut*** **2018**, **67**:**1561–1563**.
27. **van Heek NT MA, Kern SE, et al**: **Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia**. ***Am J Pathol*** **2002**, **161**:**1541–1547**.
28. **Guo J XK, Zheng S**: **Molecular biomarkers of pancreatic intraepithelial neoplasia and their implications in early diagnosis and therapeutic intervention of pancreatic cancer.** ***Int J Biol Sci*** **2016**, **12**:**292–301**.
29. **Collisson EA SA, Olson P**: **Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy.** ***Nat Med*** **2011**, **17**:**500–503**.
30. **Moffitt RA MR, Flate EL, et al**: **Virtual microdissection identifies distinct tumor- and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma**. ***Nat Genet*** **2015**, **47**:**1168–1178**.
31. **Bailey P CD, Nones K, et al**: **Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer**. ***Nature*** **2016**, **531**:**47–52**.
32. **Puleo F NR, Blum Y, et al**: **Stratification of pancreatic ductal adenocarcinomas based on tumor and microenvironment features**. ***Gastroenterology*** **2018**, **155**:**1999–2013**.

33. **Macdonald S MU, Campbell NC, Weller D, Mitchell E**: **Systematic review of factors influencing patient and practitioner delay in diagnosis of upper gastrointestinal cancer**. ***Br J Cancer*** **2006**, **94**:**1272–1280**.

34. **Walter FM MK, Mendonca SC**: **Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study**. ***Lancet Gastroenterol Hepatol*** **2016**, **1**:**298–306**.

35. **Schmidt-Hansen M BS, Hamilton W**: **Symptoms of pancreatic cancer in primary care: a systematic review**. ***Pancreas*** **2016**, **45**:**814–818**.

36. **Valls C AE, Sanchez A**: **Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery**. ***AJR Am J Roentgenol*** **2002**, **178**:**821–826**.

37. **Al-Hawary MM FI, Chari ST**: **Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association**. ***Radiology*** **2014**, **270**:**248–260**.

38. **Vachiranubhap B KY, Balci NC, Semelka RC**: **Magnetic resonance imaging of adenocarcinoma of the pancreas**. ***Top Magn Reson Imaging*** **2009**, **20**:**3–9**.

39. **DeWitt J DB, Chriswell M,** : **Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer.** ***Ann Intern Med*** **2004**, **12**(**141**):**753-763**.

40. **Puli SR SS, Hagedorn CH, Reddy J, Olyaee M**: **Diagnostic accuracy of EUS for vascular invasion in pancreatic and periampullary cancers: a meta-analysis and systematic review**. ***Gastrointest Endosc*** **2007**, **65**:**788–797**.

41. **Niederau C GJ**: **Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers**. ***Pancreas*** **1992**, **7**:**66–86**.

42. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Pancreatic Adenocarcinoma. 2024**.

43. **Dewitt J DB, Lehman GA Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review.** ***Clin Gastroenterol Hepatol*** **2006**, **4**:**717-725**.

44. **Tiing Leong Ang ABEK, and Lai Mun Wang**: **Diagnostic Endoscopic Ultrasound: Technique, Current Status and Future Directions**. ***Gut and Liver*** **2018**, **12**:**483-496**.

45. **Legmann P VO, Dousset B**: **Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography.** ***AJR Am J Roentgenol*** **1998**, **170**:**1315-1322.**

46. **H S**: **EUS criteria for vascular invasion: analyzing the metaanalysis.** ***Gastrointest Endosc*** **2007**, **65**:**798-807**.

47. **Tellez-Avila FI C-TN, López-Arce G Vascular invasion in pancreatic cancer: predictive values for endoscopic ultrasound and computed tomography imaging.** ***Pancreas*** **2012**, **41**:**636-638**.

48. **Nawaz H FC, Kloke J**: **Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer : a meta-analysis.** . ***JOP*** **2013**, **14**(**5**):**484-497**.

49. **Soriano A CA, Ayuso C**: **Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography.** ***AmJ Gastroenterol*** **2004**, **99**:**492-501**.

50. **Leticia Perondi Luz MAA-H, Michael Sai Lai Sey, John M DeWitt**: **<Applications of endoscopic ultrasound in pancreatic cancer.pdf>**. ***World J Gastroenterol*** **2014**, **20**(**24**):**7808-7818**.

51. **Rösch T BC, Gain T**: **Staging of pancreatic and ampullary carcinoma byendoscopic ultrasonography. Comparison with conventional sonography, computedtomography, and angiography**. ***Gastroenterology*** **1992**, **102**.

52. **Rösch T LR, Braig C**: **Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis**. ***Gastrointest Endosc*** **1991**, **37**.

53. **Müller MF MC, Bertschinger P**: **Pancreatic tumors: evaluation withendoscopic US, CT, and MR imaging.** ***Radiology*** **1994**, **190**.

54. **Gress FG HR, Savides TJ**: **Role of EUS in the preoperative staging of pancreaticcancer: a large single-center experience**. ***Gastrointest Endosc*** **1999**, **50**.

55. **Ainsworth AP RS, Wamberg PA, Durup J, Pless TK, Mortensen MB**: **Is there a difference in diagnostic accuracy and clinical impact between endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography?** ***Endoscopy*** **2003**, **35**:**1029-1032**.

56. **Bhutani MS GF, Giovannini M, Erickson RA, Catalano MF, Chak A, Deprez PH, Faigel DO, Nguyen CC**: **The No Endosonographic Detection of Tumor (NEST) Study: a case series of pancreatic cancers missed on endoscopic ultrasonography**. ***Endoscopy*** **2004**, **36**:**385-389**.

57. **Catanzaro A RS, Veloso H, Isenberg GA, Wong RC, Sivak MV, Chak A**: **Long-term follow-up of patients with clinically indeterminate suspicion of pancreatic cancer and normal EUS.** ***Gastrointest Endosc*** **2003**, **58**:**836-840**.

58. **Ranney N PM, Trevino J, Ramesh J, Wilcox CM, Varadarajulu S**: **Impact of biliary stents on EUS-guided FNA of pancreatic mass lesions.** ***Gastrointest Endosc*** **2012**, **76**:**76-83**.

59. **Gong TT HD, Zhu Q**: **Contrast-enhanced EUS for differential diagnosis of pancreatic mass lesions: a meta-analysis.** ***Gastrointest Endosc*** **2012**, **76**:**301-309**.

60. **Ophir J CI, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X**: **Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues.** . ***Ultrason Imaging*** **1991**, **13**:**111-134**.

61. **Hu DM GT, Zhu Q: Endoscopic ultrasound elastography for differential diagnosis of pancreatic masses: a meta analysis. *Dig Dis Sci* 2013, 58:1125-1131.**

62. **Mei M NJ, Liu D, Jin P, Sun L: EUS elastography for diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2013, 77:578-589.**

63. **Săftoiu A IS, Gheonea DI, Popescu C, Maloş A, Gorunescu F, Ciurea T, Iordache A, Popescu GL, Manea CT: Combined contrast-enhanced power Doppler and real-time sonoelastography performed during EUS, used in the differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos). *Gastrointest Endosc* 2010, 72:739-747.**

64. **Vilmann P JG, Henriksen FW, Hancke S: Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 1992, 38:172-173.**

65. **Hewitt MJ MM, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ: EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012, 75:319-331.**

66. **Hébert-Magee S BS, Varadarajulu S, Ramesh J, Frost AR, Eloubeidi MA, Eltoum IA: The presence of a cytopathologist increases the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasoundguided fine needle aspiration cytology for pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *Cytopathology* 2013, 24:159-171.**

67. **Wang KX BQ, Jin ZD, Du YQ, Zou DW, Liao Z, Li ZS: Assessment of morbidity and mortality associated with EUSguided FNA: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2011, 73:283-290.**

68. **Micames C JP, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, Hurwitz H, Pappas T, Tyler D, McGrath K: Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003, 58:690-695.**

69. **Ikezawa K UH, Sakai A, Fukutake N, Imanaka K, Ohkawa K, Tanakura R, Ioka T, Tanaka S, Ishikawa O, Katayama K: Risk of peritoneal carcinomatosis by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2013, 48:966-972.**

70. **Beane JD HM, Coté GA, DeWitt JM, Al-Haddad M, LeBlanc JK, McHenry L, Sherman S, Schmidt CM, Zyromski NJ, Nakeeb A, Pitt HA, Lillemoe KD: Outcomes after preoperative endoscopic ultrasonography and biopsy in patients undergoing distal pancreatectomy. *Surgery* 2011, 150:844-853.**

71. **Ngamruengphong S XC, Woodward TA, Raimondo M, Stauffer JA, Asbun HJ, Wallace MB: Risk of gastric or peritoneal recurrence, and long-term outcomes, following pancreatic cancer resection with preoperative endosonographically guided fine needle aspiration. . *Endoscopy* 2013, 45:619-626.**

72. **Fritscher-Ravens A BL, Knöfel WT, Bobrowski C, Topalidis T, Thonke F, de Werth A, Soehendra N.: Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for focal pancreatic lesions in**

patients with normal parenchyma and chronic pancreatitis ***Am J Gastroenterol*** **2002**, **97**:**2768-2775**.

73. **Varadarajulu S TA, Eloubeidi MA**: **Yield of EUSguided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis.** . ***Gastrointest Endosc*** **2005**, **62**:**728-736 quiz 751, 753**.
74. **Schwartz DA UK, Levy MJ, Clain JE, Wiersema MJ.**: **The rate of false-positive results with EUS-guided fine-needle aspiration.** . ***Gastrointest Endosc*** **2002**, **56**:**868-872**.
75. **Siddiqui AA KT, Shahid H, O'Donnell S, TolinJ, Loren DE, Infantolino A, Hong SK, Eloubeidi MA**: **False positive EUS-guided FNA cytology for solid pancreatic lesions.** ***Gastrointest Endosc*** **2011**, **74**: **535-540**.
76. **Erickson RA S-RL, Beissner RS**: **Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies.** ***Gastrointest Endosc*** **2000**, **51**:**184-190**.
77. **LeBlanc JK CD, Al-Assi MT, McGrath K, Imperiale T, Tao LC, Vallery S, DeWitt J, Sherman S, Collins E**: **Optimal number of EUS-guided fine needle passes needed to obtain a correct diagnosis**. ***Gastrointest Endosc*** **2004**, **59**:**475-481**.
78. **Madhoun MF WS, Rastogi A, Early D, Gaddam S, Tierney WM, Maple JT.** : **The diagnostic accuracy of 22-gauge and 25-gauge needles in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions: a meta-analysis.** ***Endoscopy*** **2013**, **45**:**86-92**.
79. **Affolter KE SR, Matynia AP, Adler DG, Factor RE. Luz LP et al .** : **Needle size has only a limited effect on outcomes in EUS guided fine needle aspiration: a systematic review and metaanalysis.** ***Dig Dis Sci*** **2013**, **58**:**1026-1034**.
80. **Sakamoto H KM, Komaki T, Noda K, Chikugo T, Dote K, Takeyama Y, Das K, Yamao K, Kudo M.** : **Prospective comparative study of the EUS guided 25-gauge FNA needle with the 19-gauge Trucut needle and 22-gauge FNA needle in patients with solid pancreatic masses**. ***J Gastroenterol Hepatol*** **2009**, **24**:**384-390**.
81. **Camellini L CG, Azzolini F, Iori V, Cavina M, Sereni G, Decembrino F, Gallo C, Tamagnini I, Valli R, Piana S, Campari C, Gardini G, Sassatelli R**: **A randomized clinical trial comparing 22G and 25G needles in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid lesions**. ***Endoscopy*** **2011**, **43**:**709-715**.
82. **Varadarajulu S BJ, Hebert-Magee S**: **Assessment of the technical performance of the flexible 19-gauge EUS-FNA needle.** ***Gastrointest Endosc*** **2012**, **76**:**336-343**
83. **Ogura T YK, Sawaki A, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Niwa Y, Tajika M, Kondo S, Shimizu Y, Bhatia V, Higuchi K, Hosoda W, Yatabe Y**: **Clinical impact of K-ras mutation analysis in EUS-guided FNA specimens from pancreatic masses.** ***Gastrointest Endosc*** **2012**, **75**:**769-774**.

84. **Fuccio L HC, Laterza L, Correale L, Pagano N, Bocus P, Fabbri C, Maimone A, Cennamo V, Repici A, Costamagna G, Bazzoli F, Larghi A.** : **The role of K-ras gene mutation analysis in EUS-guided FNA cytology specimens for the differential diagnosis of pancreatic solid masses: a meta-analysis of prospective studies**. ***Gastrointest Endosc*** **2013**, **78**:**596-608**.

85. **Salek C BL, Zavoral M, Nosek V, Kasperova L, Ryska M, Strnad R, Traboulsi E, Minarik M.**: **Evaluation of clinical relevance of examining K-ras, p16 and p53 mutations along with allelic losses at 9p and 18q in EUS-guided fine needle aspiration samples of patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer**. ***World J Gastroenterol*** **2007**, **13**:**3714-3720**.

86. **Kubiliun N RA, Fan YS, Rocha-Lima CM, Sleeman D, Merchan J, Barkin J, Levi J**: **EUS-FNA with rescue fluorescence in situ hybridization for the diagnosis of pancreatic carcinoma in patients with inconclusive on-site cytopathology results**. ***Gastrointest Endosc*** **2011**, **74**:**541-547**.

87. **Ahmad NA LJ, Siegelman ES**: **Role of endoscopic ultrasound and magneticresonance imaging in the preoperative staging of pancreatic adenocarcinoma**. ***Am JGastroenterol*** **2000**, **95**.

88. **Yasuda K MH, Nakajima M, Kawai K**: **Staging of pancreatic carcinoma by endoscopic ultrasonography**. ***Endoscopy*** **1993**, **25**:**151-155**.

89. **Akahoshi K CY, Nakano I, Nawata H, Ogawa Y, Tanaka M, Nagai E, Tsuneyoshi M**: **Diagnosis and staging of pancreatic cancer by endoscopic ultrasound**. ***Br J Radiol*** **1998**, **71**:**492-496**.

90. **Ahmad NA LJ, Ginsberg GG, Rosato EF, Morris JB, Kochman ML.** : **EUS in preoperative staging of pancreatic cancer.** ***Gastrointest Endosc*** **2000**, **52**:**463-468**.

91. **Bhutani MS HR, Hoffman BJ**: **A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion**. ***Gastrointest Endosc*** **1997**, **45**:**474-479**.

92. **Catalano MF SM, Rice T, Gragg LA, Van Dam J**: **Endosonographic features predictive of lymph node metastasis.** ***Gastrointest Endosc*** **1994**, **40**:**442-446**.

93. **Midwinter MJ BC, Wilsdon JB, Bennett MK, Baudouin CJ, Charnley RM**: **Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours.** ***Br J Surg*** **1999**, **86**:**189-193**.

94. **Ramsay D MM, Song S, Zimmerman M, Edmunds S, Yusoff I, Cullingford G, Fletcher D, Mendelson R.**: **Identification and staging of pancreatic tumours using computed tomography, endoscopic ultrasound and mangafodipir trisodium-enhanced magnetic resonance imaging**. ***Australas Radiol*** **2004**, **48**:**154-161**.

95. **Rivadeneira DE PM, Grobmyer SR, Lieberman MD, Christos PJ, Jacobson I, Daly JM**: **Comparison of linear array endoscopic ultrasound and helical computed tomography for the staging of periampullary malignancies**. ***Ann Surg Oncol*** **2003**, **10**:**890-897**.

96. **Tio TL SL, Kallimanis G, Luiken GJ, Kimmings AN, Huibregtse K, Tytgat GN**: **Staging of ampullary and pancreatic carcinoma: comparison between endosonography and surgery**. ***Gastrointest Endosc*** **1996**, **44**:**706-713**.

97. **Bhutani MS HR, Hoffman BJ.**: **A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion**. ***Gastrointest Endosc*** **1997**, **45**:**474-479**.

98. **Hollerbach S WJ, Topalidis T, Reiser M, Schmiegel W.**: **Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of liver lesions: histological and cytological assessment.** ***Endoscopy*** **2003**, **35**:**743-749**.

99. **tenBerge J HB, Hawes RH, Van Enckevort C**: **EUS-guided fine needle aspiration of the liver: indications, yield, and safety based on an international survey of 167 cases**. ***Gastrointest Endosc*** **2002**, **55**:**859-862**.

100. **DeWitt J LJ, McHenry L, Ciaccia D, Imperiale T, Chappo J, Cramer H, McGreevy K, Chriswell M, Sherman S.**: **Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of solid liver lesions: a large single-center experience.** ***Am J Gastroenterol*** **2003**, **98**:**1976-1981**.

101. **Chang KJ AC, Nguyen P**: **Endoscopic ultrasoundguided fine needle aspiration of pleural and ascitic fluid.** ***Am J Gastroenterol*** **1995**, **90**:**148-150**.

102. **Nguyen PT CK**: **EUS in the detection of ascites and EUS-guided paracentesis**. ***Gastrointest Endosc*** **2001**, **54**:**336-339**.

103. **DeWitt J YM, Al-Haddad MA, Sherman S, McHenry L, Leblanc JK.** : **Survival in patients with pancreatic cancerafter the diagnosis of malignant ascites or liver metastases by EUS-FNA**. ***Gastrointest Endosc*** **2010**, **71**:**260-265**.

104. **Tamburrino D RD, Yaghoobi M**: **Diagnostic accuracy of different imagingmodalities following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectabilitywith curative intent in pancreatic and periampullary cancer.** ***Cochrane Database Syst Rev*** **2016**, **9**.

105. **Best LM RV, Pereira SP**: **Imaging modalities for characterising focal pancreaticlesions**. ***Cochrane Database Syst Rev*** **2017**, **4**.

106. **Rösch T DH, Strobel K**: **Endoscopic ultrasound criteria for vascular invasion inthe staging of cancer of the head of the pancreas: a blind reevaluation of videotapes**. ***Gastrointest Endosc*** **2000**, **52**.

107. **Săftoiu A VP**: **Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging ofpancreatic cancer**. ***J Clin Ultrasound*** **2009**, **37**.

108. **Yasuda K MH, Fujimoto S**: **The diagnosis of pancreatic cancer by endoscopicultrasonography.** ***Gastrointest Endosc*** **1988**, **34**.

109. **Nakaizumi A UH, Iishi H**: **Endoscopic ultrasonography in diagnosis and staging of pancreatic cancer**. ***Dig Dis Sci*** **1995**, **40**.

110. **Brugge WR LM, Kelsey PB**: **The use of EUS to diagnose malignant portal venoussystem invasion by pancreatic cancer**. ***Gastrointest Endosc*** **1996**, **43**.

111. **Du T BK, Ford J**: **The diagnosis and staging of pancreatic cancer: A comparison ofendoscopic ultrasound and computed tomography with pancreas protocol.** ***Am J Surg*** **2018**, **215**.

112. **Hunt GC FD**: **Assessment of EUS for diagnosing, staging, and determiningresectability of pancreatic cancer: a review**. ***Gastrointest Endosc*** **2002**, **55**.

113. **Yang R LM, Qian X**: **Diagnostic accuracy of EUS and CT of vascular invasion inpancreatic cancer: a systematic review.** ***J Cancer Res Clin Oncol*** **2014**, **140**.

114. **Smith SL RP**: **Imaging of pancreatic adenocarcinoma with emphasis on multidetectorCT.** ***Clin Radiol*** **2004**, **59**.

115. **Fukushima H IS, Takada A**: **Diagnostic value of curved multiplanar reformattedimages in multislice CT for the detection of resectable pancreatic ductal adenocarcinoma**. ***Eur Radiol*** **2006**, **16**.

116. **Cannon ME CS, Elta GH**: **EUS compared with CT, magnetic resonanceimaging, and angiography and the influence of biliary stenting on staging accuracy ofampullary neoplasms**. ***Gastrointest Endosc*** **1999**, **50**.

117. **Shami VM MA, Loch MM**: **Comparison between endoscopic ultrasound andmagnetic resonance imaging for the staging of pancreatic cancer.** ***Pancreas*** **2011**, **40**.

118. **Ballehaninna UK CR**: **The clinical utility of serum CA 19–9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: an evidence based appraisal**. ***J Gastrointest Oncol*** **2012**, **3**:**105–119**.

119. **Bauer TM E-RB, Li X**: **Carbohydrate antigen 19–9 is a prognostic and predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine-containing chemotherapy: a pooled analysis of 6 prospective trials**. ***Cancer*** **2013**, **119**:**285–292**.

120. **Pelzer U HA, Sinn M**: **Value of carbohydrate antigen 19–9 in predicting response and therapy control in patients with metastatic pancreatic cancer undergoing first-line therapy**. ***Front Oncol*** **2013**, **3**:**155**.

121. **Hartwig W SO, Hinz U**: **CA19–9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy**. ***Ann Surg Oncol*** **2013**, **20**:**2188–2196**.

122. **Maisey NR NA, Hill A, Massey A, Oates J, Cunningham D**: **CA19–9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: the implication for clinical trials**. ***Br J Cancer*** **2005**, **93**:**740–743**.

123. **Saad ED MM, Wajsbrot D**: **Pretreatment CA 19–9 level as a prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine**. ***Int J Gastrointest Cancer*** **2002**, **32**:**35–41**.

124. **Mann DV ER, Ho S, Lau WY, Glazer G**: **Elevated tumour marker CA19–9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice.** ***Eur J Surg Oncol*** **2000**, **26**:**474–479**.

125. **Lu C XC, Wan XY, Zhu HT, Yu CH, Li YM**: **Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: a systematic review**. ***World J Gastroenterol*** **2015**, **21**:**8678–8686**.

126. **Canto MI HR, Fishman EK**: **Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals**. ***Gastroenterology*** **2012**, **142**:**796–804**.

127. **Canto MI HF, Hruban RH**: **International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer.** ***Gut*** **2013**, **62**:**339–347**.

128. **Bockhorn M UF, Adham M**: **Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)**. ***Surgery*** **2014**, **155**:**977–988**.

129. **Abrams RA LA, O'Reilly EM, Wolff RA, Picozzi VJ, Pisters PW**: **Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement.** ***Ann Surg Oncol*** **2009**, **16**:**1751–1756**.

130. **Isaji S MS, Windsor JA**: **International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017.** ***pancreatology*** **2018**, **18**:**2-11**.

131. **Pisters PW LJ, Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB**: **Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer**. ***Br J Surg*** **2001**, **88**:**325–337**.

132. **Jonathan D Mizrahi RS, Juan W Valle, Rachna T Shroff**: **Pancreatic cancer**. ***LANCET*** **2020**, **395**.

133. **Millikan KW DD, Silverstein JC**: **Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas**. ***Am Surg*** **1999**, **65**:**618–623:discussion 623–624**.

134. **Okasha H ES, El-Sayed R**: **Real time endoscopic ultrasound elastography and strain ratio in the diagnosis of solid pancreatic lesions.** ***World J Gastroenterol*** **2017**, **23**:**5962–5968**.

135. **Kendrick ML CD**: **Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy: feasibility and outcome in an early experience.** ***Arch Surg*** **2010**, **145**:**19–23**.

136. **Zureikat AH BJ, Steel JL, Hughes SJ**: **Can laparoscopic pancreaticoduodenectomy be safely implemented?** ***J Gastrointest Surg*** **2011**, **15**: **1151–1157**.

137. **Croome KP FM, Que FG**: **Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: oncologic advantages over open approaches?** . ***Ann Surg Oncol*** **2014**, **260**:**633–638, discussion 638–640**.

138. **Ho V HM**: **Effect of hospital volume and experience on in-hospital mortality for pancreaticoduodenectomy.** ***Ann Surg Oncol*** **2003**, **237**:**509–514**.

139. **Hata T MF, Ishida M: Effect of hospital volume on surgical outcomes after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016, 263:664–672.**

140. **Kasumova GG CW, Tseng JF: The role of venous and arterial resection in pancreatic cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2018, 25:51–58.**

141. **Neoptolemos JP DJ, Stocken DD: Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. . *Lancet* 2001, 358:1576–1585.**

142. **Oettle H PS, Neuhaus P: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007, 297:267–277.**

143. **Neoptolemos JP PD, Ghaneh P, et al: Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. ;. *Lancet* 2017, 389:1011–1024.**

144. **Conroy T HP, Hebbar M, et al: FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018, 379:2395–2406.**

145. **Tempero MA RM, Riess H, et al: APACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. . *J Clin Oncol* 2019, 37:(suppl 15): 4000.**

146. **Ma SJ OO, Miccio JA, Iovoli AJ, Hermann GM, Singh AK: Association of timing of adjuvant therapy with survival in patients with resected stage I to II pancreatic cancer. . *JAMA Netw Open* 2019, 2.**

147. **Katz MH SQ, Ahmad SA, et al.: Preoperative modified**

FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based

chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer. *JAMA Surg* 2016, 151.

148. **Van Buren G 2nd RR, Krasinskas AM: Phase II study of induction fixed-dose rate gemcitabine and bevacizumab followed by 30 Gy radiotherapy as preoperative treatment for potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013, 20:3787–3793.**

149. **Artinyan A AD, McKenzie S, Ellenhorn JD, Kim J.: Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2011, 117:2044–2049.**

150. **Versteijne E SM, Groothuis K: Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the Dutch randomized phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol* 2020.**

151. **Hammel P LJ, Portales F, et al. 2018;, 204.: Phase II LAPACT trial of**

nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) for patients with locally

advanced pancreatic cancer (LAPC). *J Clin Oncol* 2018, 36 (suppl 4):204.

152. **Marthey L S-CA, Blanc JF: FOLFIRINOX for locally**

advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an AGEO

multicenter prospective observational cohort. *Ann Surg Oncol* 2015, 22: 295–301.

153. **Philip PA LJ, Portales F: Nab-paclitaxel plus gemcitabine**

in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPACT):

a multicentre, open-label phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020, 5:285–294.

154. **Chauffert B MF, Bonnetain F: Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with**

gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000–01 FFCD/SFRO study.

. *Ann Oncol* 2008, 19:1592–1599.

155. **Loehrer PJ Sr FY, Cardenes H: Gemcitabine alone versus**

gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced

pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011, 29: 4105–4112.

156. **Hammel P HF, van Laethem JL: Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. . *JAMA* 2016, 315:1844–1853.**

157. **Conroy T DF, Ychou M: FOLFIRINOX versus**

gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. . *N Engl J Med* 2011, 364:1817–1825.

158. **Von Hoff DD ET, Arena FP: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013, 369:1691–1703.**

159. **Chan KKW GH, Cheng S: Real-world outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine and nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer: a population-based propensity score-weighted analysis. . *Cancer Med* 2020, 9:160–169.**

160. **Waddell N PM, Patch AM . Whole genomes redefine the**

mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015, 518:495–501.

161. **Holter S BA, Dodd A: Germline BRCA mutations in a large clinic-based cohort of patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2015, 33:3124–3129.**

162. **Shroff RT HA, McWilliams RR**: **Rucaparib monotherapy in patients with pancreatic cancer and a known deleterious BRCA mutation**. ***JCO Precis Oncol*** **2018**, **2 1-15**.

163. **Domchek SM AC, Shapira-Frommer R**: **Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy**. ***Gynecol Oncol*** **2016**, **140**:**199–203**.

164. **Golan T HP, Reni M**: **Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer**. ***N Engl J Med*** **2019**, **381**:**317-327**.

165. **US FDA. FDA approves olaparib for gBRCAm metastatic pancreatic adenocarcinoma**. **2019**.

166. **Wang-Gillam A LC, Bodoky G**: **Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial.** ***Lancet*** **2016**, **387**:**545–557**.

167. **Wong GY SD, Carns PE**: **Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial.** ***JAMA Netw Open*** **2004**, **291**:**1092–1099**.

168. **Arcidiacono PG CG, Carrara S, McNicol ED, Testoni PA**: **Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults.** ***Cochrane Database Syst Rev*** **2011**.

169. **Moss AC ME, Leyden J, MacMathuna P**: **Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results**. ***Cancer Treat Rev*** **2007**, **33**:**213–221**.

170. **Chew HK WT, Harvey D, Zhou H, White RH**: **Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers.** . ***Arch Intern Med*** **2006**, **166**:**458–464**.

171. **Vadhan-Raj S MM, Venerito M**: **Rivaroxaban thromboprohylaxis in ambulatory patients with pancreatic cancer: results from a prespecified subgroup analysis of the CASSINI study.** ***J Clin Oncol*** **2019**, **37**.

172. **Sohal DPS KE, Khorana A**: **Metastatic pancreatic cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update.** ***J Clin Oncol*** **2018**, **36**:**2545–2556**.

173. **Jang RW KM, Zimmermann C, Taback N, Alibhai SM.**: **Palliative care and the aggressiveness of end-of-life care in patients with advanced pancreatic cancer.** ***J Natl Cancer Inst*** **2015**, **107**.

174. **Neoptolemos JP DJ, Stocken DD**: **Adjuvant**

chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic

cancer: a randomised controlled trial. ***Lancet*** **2001**, **358**: **1576–1585**.

175. **Artinyan A AD, McKenzie S, Ellenhorn JD, Kim J**: **Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in**

resectable pancreatic adenocarcinoma. ***Cancer*** **2011**, **117**:**2044–2049**.

176. **Versteijne E SM, Groothuis K**: **Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the Dutch randomized phase III PREOPANC Trial**. ***J Clin Oncol*** **2020**.

177. **Hammel P LJ, Portales F**: **Phase II LAPACT trial of nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) for patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC).** ***J Clin Oncol*** **2018**, **36**.

178. **Hammel P HF, van Laethem JL**: **Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial.** ***JAMA*** **2016**, **315**:**1844–1853**.

179. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: **Cancer statistics, 2016**. *CA: a cancer journal for clinicians* 2016, **66**(1):7-30.

180. Fogel EL, Shahda S, Sandrasegaran K, DeWitt J, Easler JJ, Agarwal DM, Eagleson M, Zyromski NJ, House MG, Ellsworth S *et al*: **A Multidisciplinary Approach to Pancreas Cancer in 2016: A Review**. *The American journal of gastroenterology* 2017, **112**(4):537-554.

181. Aliya Qayyum MEPT, MDb; Ihab R. Kamel, MD, PhDc; Peter J. Allen, MDd; Hina Arif-Tiwari, MDe; Victoria Chernyak, MD, MSf; Tamas A. Gonda, MDg; Joseph R. Grajo, MDh; Nicole M. Hindman, MDi; Jeanne M. Horowitz, MDj; Harmeet Kaur, MDk; Michelle M. McNamara, MDl; Richard B. Noto, MDm; Pavan K. Srivastava, MDn; Tasneem Lalani, MD.o: **American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria® Staging of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma**. 2017.

182. Wong JC, Lu DS: **Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies**. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2008, **6**(12):1301-1308.

183. Dewitt J, Devereaux BM, Lehman GA, Sherman S, Imperiale TF: **Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review**. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2006, **4**(6):717-725; quiz 664.

184. Catanzaro A, Richardson S, Veloso H, Isenberg GA, Wong RCK, Sivak MV, Jr., Chak A: **Long-term follow-up of patients with clinically indeterminate suspicion of pancreatic cancer and normal EUS**. *Gastrointestinal endoscopy* 2003, **58**(6):836-840.

185. Varadarajulu S, Tamhane A, Eloubeidi MA: **Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis**. *Gastrointestinal endoscopy* 2005, **62**(5):728-736; quiz 751, 753.

186. Fritscher-Ravens A BL, Kno¨ fel WT, et al: **Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for focal pancreatic lesions in patients with normal parenchyma and chronic pancreatitis**. *Am J Gastroenterol* 2002, **97**(11):2768–2775.

187. Singh A, Faulx AL: **Endoscopic Evaluation in the Workup of Pancreatic Cancer**. *The Surgical clinics of North America* 2016, **96**(6):1257-1270.

188. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Pancreatic Adenocarcinoma**. 2019.

189. Nawaz H, Fan CY, Kloke J, Khalid A, McGrath K, Landsittel D, Papachristou GI: **Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis**. *JOP : Journal of the pancreas* 2013, **14**(5):484-497.

190. **Yang R LM, Qian X**: **Diagnostic accuracy of EUS and CT of vascular invasion in pancreatic cancer: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014**, **140**:**2077-2086**.

191. **L HMMMJWP**: **EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis**. ***Gastrointest Endosc***, **75**(**2**).

192. **Lu DS RH, Krasny RM**: **Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of Major vessels as reviewed by Pancreatic phase, thin section helical CT. *Am J Roentgenol* 1997**, **168**(**6**):**1439-1443**.

193. **Sheridan MB WJ, Guthrie JA**: **Dynamic contrast-enhanced MR imaging and dual-phase helical CT in the preoperative assessment of suspected pancreatic cancer: a comparative study with receiver operating characteristic analysis**. ***Am J Roentgenol* 1999**, **173**:**583-590**.

194. **Tianli Du a KABd, Jennifer Ford a, Mohammed Barawi b, Richard D. Hayward a, Amer Alame a, Richard N. Berri c**: **The diagnosis and staging of pancreatic cancer: A comparison of endoscopic ultrasound and Computed Tomography with pancreas protocol**. ***The American Journal of Surgery* 2017**, **1**(**4**).

195. **James PD**: **The incremental benefit of EUS for identifying unresectable disease among adults with pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis**. ***PLoS One* 2017**, **12**(**3**).

196. James PD, Meng ZW, Zhang M, Belletrutti PJ, Mohamed R, Ghali W, Roberts DJ, Martel G, Heitman SJ: **The incremental benefit of EUS for identifying unresectable disease among adults with pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis**. *PloS one* 2017, **12**(3):e0173687.

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of internal medicine

Gastroenterology and Hepatology

Effecacy of Endoscopic Ultrasound in Diagnosis and Primary and Secondary Staging of Pancreatic Cancer

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Ph.D in Gastroenterology and Hepatology

by

Dr. Lama Yassin Ghanimeh

Supervisor

Dr. Ayman fahed Ali

Damascous 2024