



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأورام

تقييم فعالية الإبر لوتينيب بالمشاركة مع الجيمسيتابين لدى
مرضى سرطان البنكرياس الغدي القنوي المتقدم
موضعياً والنقيلي

بحث أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في طب الأورام

إشراف:

م.د. نسرين خازم

الطالبة الباحثة:

علاء عدنان بغداد

لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

Approval

السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البشري في جامعة دمشق

بعد الاطلاع على النسخة المعدلة المُقدّمة من طالبة الدراسات العليا: **علاء عدنان بغداد**

تبين أنها تقيدت بالملاحظات وأجرت التصويبات المطلوبة كلها.

أعضاء لجنة الحكم:

الأستاذ الدكتور في قسم الأورام كلية الطب البشري، جامعة دمشق - رئيساً.

الاسم: أ.د. سهام سليمان

المدرس الدكتور في قسم الأورام كلية الطب البشري، جامعة دمشق - مشرفاً.

الاسم: م.د. نسرين خازم

الأستاذ الدكتور في قسم الأورام كلية الطب البشري، جامعة دمشق - عضواً.

الاسم: أ.د. ماهر سيفو

تصريح

أصرح بأن البحث الموصوف في الأطروحة بعنوان (تقييم فعالية الإبر لوتيشيب بالمشاركة مع الجيمسينا بين لدى مرضى سرطان البنكرياس الغدي القنوي المتقدم موضعياً والثقيلي) لا يوجد أي جزء من هذه الرسالة أخذ بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي وأن كافة الأعمال والنتائج المذكورة هي نتيجة مجهود شخصي وبتوجيه من الأستاذ المشرف، وأن أية معلومات أو نتائج ذكرت قد نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع.

الاسم والتوقيع:

عفراء عدنان بغداد

شكر وإهداء

إلى حبيبي الأول .. إلى الراحل جسداً لا مكانة.....إليك أبي

إلى الابتسامة المتعبة...إلى أمني وأماني.....إليك أُمي

إلى اليد التي تحنو وتسند...إلى حبيبي وصديقي.....إليك زين

إلى من ساروا بجانبني فهونوا الطريقإليكم إخوتي

إلى أصدقائي الصغار، إلى أُملي وبلسميإليكم أبناء إخوتي

إلى من أناروا لنا الدرب وكانو خير قدوة.....إليكم أساتذتي

إلى رفاق الدرب ..إلى الطموح الذي لا ينضب.....إليكم أصدقائي

إليكم أحبّتي

فهرس المحتويات

الصفحة	المحتوى
III	فهرس الأشكال
IV	فهرس الجداول
V	فهرس المخططات البيانية
VI	فهرس الاختصارات
VII	الملخص
١	الجزء التمهيدي
١٠	الجزء الأول - الدراسة النظرية
١١	١. وبائيات سرطان البنكرياس
١٣	٢. التصنيف النسيجي لسرطان البنكرياس
١٤	٣. العوامل المؤهبة لسرطان البنكرياس
١٤	١,٣ عوامل غير قابلة للتعديل
١٥	٢,٣ عوامل قابلة للتعديل
١٧	٤. التظاهرات السريرية
١٨	٥. التشخيص
١٨	١,٥ التشخيص السريري والمخبري
١٨	٢,٥ الواسمات الورمية
١٩	٣,٥ التصوير الشعاعي
٢٥	٦. التصنيف المرحلي الحديث لسرطان البنكرياس
٢٨	٧. العوامل الإنذارية
٣١	٨. المبادئ الأساسية في تدبير سرطان البنكرياس
٣١	١,٨ المعالجة الجراحية
٣١	٢,٨ المعالجات الكيماوية
٣٢	٣,٨ المعالجات الهدفية
٣٢	٤,٨ المعالجات المناعية
٣٣	٥,٨ المعالجة الشعاعية
٣٣	٩. مبادئ العلاج الكيماوي في ورم البنكرياس النقيلي

٣٨	الجزء الثاني - الدراسة العملية
٣٩	١. هدف البحث
٣٩	٢. مناهج البحث وأدواته
٣٩	١,٢ مكان وتاريخ الدراسة
٣٩	٢,٢ تصميم الدراسة
٣٩	٣,٢ مجموعة الدراسة
٣٩	٤,٢ معايير الاشتغال
٤٠	٥,٢ معايير الاستبعاد من الدراسة
٤٠	٦,٢ طريقة الدراسة
٤١	٧,٢ استبيان البحث
٤٣	٣. النتائج
٥٦	٤. المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية
٥٨	٥. الاستنتاجات
٥٩	٦. التوصيات
٧٠	المراجع

فهرس الأشكال

الصفحة	الشكل
١٢	الشكل (١): معدلات الحدوث العالمية حسب العمر والجنس
٢٠	الشكل (٢): صورة CT لكتلة تبين أنها سرطان البنكرياس
٢١	الشكل (٣): صورة MRI لكارسينوما غدية في البنكرياس
٢٣	الشكل (٤): صور PET-CT لكارسينوما غدية في البنكرياس
٢٣	الشكل (٥): صورة بالموجات فوق الصوتية بالتنظير الداخلي (EUS) لإجراء خزعة نسيجية FNA من كتلة بنكرياس
٢٤	الشكل (٦): صورة ERCP توضح علامة القناة المزدوجة الكلاسيكية

فهرس الجداول

الصفحة	الجدول
٢٥	الجدول (١): التصنيف المرحلي (TNM) لورم البنكرياس حسب الإصدار الثامن لـ AJCC
٢٦	الجدول (٢): التصنيف التشريحي/ المجموعات الإنذارية
٢٧	الجدول (٣): معايير قابلية الاستئصال لدى سرطان البنكرياس الغدي القنوي عند التشخيص
٤٣	الجدول (٤): وصف عينة الدراسة
٤٥	الجدول (٥): التقييم الشعاعي للمرضى
٤٦	الجدول (٦): توزيع عينة الدراسة حسب مواقع النقائل
٤٧	الجدول (٧): تقدير أيام البقاء على قيد الحياة للمصابين المتخذين للإيرلوتينيب كخط علاجي
٤٩	الجدول (٨): قيم PFS و OS لاتخاذ الإيرلوتينيب كخط علاجي
٥٠	الجدول (٩): قيم PFS و OS حسب تطور الطفح الجلدي
٥١	الجدول (١٠): قيم PFS و OS حسب مرحلة الورم
٥٢	الجدول (١١): العلاقة بين التقييم الشعاعي والنتيجة
٥٢	الجدول (١٢): العلاقة بين الواسم CA19-9 والنتيجة
٥٣	الجدول (١٣): العلاقة بين الاستجابة للعلاج وحدوث الطفح الجلدي
٥٤	الجدول (١٤): العلاقة بين حدوث الطفح الجلدي والواسم CA19-9
٥٥	الجدول (١٥): السمية الناجمة عن العلاج الدوائي
٥٧	الجدول (١٦): المقارنة بين دراستنا ودراسة Mie من حيث سمات المرضى
٥٩	الجدول (١٧): المقارنة بين دراستنا ودراسة Mie من حيث سمات الورم
٦١	الجدول (١٨): المقارنة بين دراستنا ودراسة Irigoyen من حيث سمات المرضى
٦٣	الجدول (١٩): المقارنة بين دراستنا ودراسة Irigoyen من حيث موقع النقائل
٦٣	الجدول (٢٠): المقارنة بين دراستنا ودراسة Irigoyen من حيث العلاقة بين الطفح الجلدي والبقاء
٦٤	الجدول (٢١): المقارنة بين دراستنا ودراسة Haas من حيث السمات الناجمة عن العلاج الدوائي
٦٦	الجدول (٢٢): المقارنة بين دراستنا ودراسة Park من حيث سمات المرضى

فهرس المخططات البيانية

الصفحة	المخطط البياني
٤٤	المخطط البياني (١): توزيع المرضى حسب الجنس
٤٤	المخطط البياني (٢): توزيع عينة المرضى حسب السوابق (سكري، كحول، تدخين) وموقع الورم البدئي و stage
٤٦	المخطط البياني (٣): توزيع عينة الدراسة حسب موقع النقائل
٥٠	المخطط البياني (٤): البقاء على قيد الحياة للمرضى المتعالجين بالإيرلوتينيب
٥٥	المخطط البياني (٥): السمية الناجمة عن العلاج الدوائي
٥٨	المخطط البياني (٦): المقارنة بين دراستنا ودراسة Mie من حيث التوزيع الجنسي للمرضى
٥٨	المخطط البياني (٧): المقارنة بين دراستنا ودراسة Mie من حيث الحالة الأدائية للمرضى (PS)
٥٩	المخطط البياني (٨): المقارنة بين دراستنا ودراسة Mie من حيث موقع النقائل
٦٠	المخطط البياني (٩): المقارنة بين دراستنا ودراسة Mie من حيث متوسط OS و PFS
٦٢	المخطط البياني (١٠): المقارنة بين دراستنا ودراسة Irigoyen من حيث التوزيع الجنسي للمرضى
٦٢	المخطط البياني (١١): المقارنة بين دراستنا ودراسة Irigoyen من حيث الحالة الأدائية للمرضى (PS)
٦٥	المخطط البياني (١٢): المقارنة بين دراستنا ودراسة Haas من حيث السمية الناجمة عن العلاج الدوائي
٦٦	المخطط البياني (١٣): المقارنة بين دراستنا ودراسة Park من حيث سمات المرضى
٦٧	المخطط البياني (١٤): المقارنة بين دراستنا ودراسة Park من حيث مرحلة الورم
٦٧	المخطط البياني (١٥): المقارنة بين دراستنا ودراسة Park من حيث متوسط OS و PFS

فہرست الاختصارات

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CA	Celiac artery
CR	Complete response
CRP	C-reactive protein
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ERCP	Endoscopic retrograde cholangio pancreatography
EUS	Endoscopic ultrasound
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FNA	Fine needle aspiration
FDA	Food and Drug Administration
HDI	Human development index
IPMNs	Intraductal papillary mucinous neoplasms
MCNs	Mucinous cystic neoplasms
MRCP	Magnetic resonance cholangiopancreatography
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MDCT	multi-detector computed tomography
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NOD	Nonobese Diabetic
OS	Overall Survival
PDAC	Pancreatic ductal adenocarcinoma
PanIN	pancreatic intraepithelial neoplasia
PR	Partial Response
PS	Performance status
PARP	poly-ADP ribose polymerase
PET-CT	Positron Emission Tomography
PD	Progression Disease
PFS	Progression Free Survival
SD	Stable Disease
SMA	superior mesenteric artery
SMV	superior mesenteric vein
T N M	Tumor – Nodes – Metastases
TKI	Tyrosine kinase inhibitor

الملخص

- **هدف البحث:** يهدف هذا البحث إلى تحديد البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية لدى مرضى سرطان البنكرياس المتقدم موضعياً والنقيلي المعالجين بالايرلوتينيب بالمشاركة مع الجيمسيتابين.
- **المواد والطرائق:** دراسة حشدية تقدمية وراجعة، تشمل مرضى سرطان البنكرياس الغدي القنوي (المتقدم موضعياً أو النقيلي) المثبت نسيجياً والقابل للقياس شعاعياً، ممن تتجاوز أعمارهم ١٨ سنة، ولديهم وظائف كلوية وكبدية مناسبة وقادرين على تناول الأدوية فمويًا. حيث تلقى المرضى فيها جيمسيتابين ١٠٠٠ ملغ/م^٢ عن طريق التسريب الوريدي في الأيام ١ و ٨ و ١٥ من دورة مدتها ٢٨ يوم مع تناول ايرلوتينيب ١٠٠ ملغ/يوم عن طريق الفم بشكل مستمر.
- **النتائج:** شملت الدراسة ٥٣ مريض مصاب بسرطان البنكرياس الغدي القنوي المتقدم موضعياً أو النقيلي، بمتوسط عمر ٦٣ سنة، معظمهم من الذكور ٥٨,٥%. كانت معظم الأورام على حساب رأس البنكرياس بنسبة ٧١,٧%، و كان لدى غالبية مرضى الدراسة مرض نقيلي بنسبة ٨١,١%، شكّل الكبد أشيع أماكن توضع النقائل بنسبة ٦٧,٩%. تطوّر لدى ١٣ مريض طفح جلدي، وكان متوسط البقيا الكلية والبقيا الخالية من التطور الورمي أفضل لديهم من أولئك ممن لم يظهر لديهم الطفح الجلدي. تم تصنيف المرضى حسب اعتماد المشاركة الدوائية كخط أول أو ثاني أو ثالث، وكانت أفضل النتائج من ناحية البقيا الكلية والبقيا الخالية من التطور الورمي في حالات الخط العلاجي الثاني ثم الأول فالثالث.
- **الخلاصة:** المشاركة الدوائية بين جيمسيتابين وايرلوتينيب فعّالة لدى مرضى سرطان البنكرياس الغدي القنوي المتقدم موضعياً والنقيلي عند استخدامه كخط علاجي ثاني أو كخيار بديل عن أدوية الخط الأول لدى المرضى غير القادرين على تحمل الأنظمة العلاجية الأكثر قوة من ناحية البقيا الخالية من التطور الورمي PFS والبقيا الكلية OS، مع ملف سمية دوائية مقبول.
- **الكلمات المفتاحية:** سرطان البنكرياس، ايرلوتينيب، جيمسيتابين، نقيلي، متقدم موضعياً.

الجزء التمهيدي

مقدمة:

- يعتبر سرطان البنكرياس من أسوأ الأورام الخبيثة إنذاراً^[1]، وهو يحدث بنسب أعلى لدى الذكور مع متوسط عمر عند التشخيص حوالي ٧٠ سنة^[2].
- لم يُعرف حتى الآن السبب الدقيق لحدوث سرطان البنكرياس ولكن تُتَّهم عدة عوامل بكونها عوامل خطر لحدوثه وتُقسم إلى قسمين: عوامل غير قابلة للتعديل كالعمر والجنس والعرق وزمرة الدم والسكري، وعوامل قابلة للتعديل كالتدخين والكحول ونمط الغذاء والتهاب البنكرياس والبدانة والعوامل الاقتصادية الاجتماعية.^[3,2]
- حسب إحصائيات السرطان العالمية عام ٢٠٢٠ بلغت أعداد الإصابات بسرطان البنكرياس ٤٩٥٧٧٣ وأعداد الوفيات ٤٦٦٠٠٣، أي أن نسبة الوفيات تعادل حوالي ٩٣,٩% من الحالات الجديدة. كما وُجد أن معدلات الإصابة والوفيات الأعلى تحدث لدى السود ثم البيض غير اللاتينيين ثم اللاتينيين والنسب المنخفضة تحدث خصوصاً لدى الآسيويين والهنود الأمريكيين^[4,3].
- ٩٥% من سرطانات البنكرياس هي سرطانات الخلايا المفرزة وخصوصاً سرطان البنكرياس الغدي القنوي PDAC، أما أورام البنكرياس الغدية الصماوية فهي أقل حدوثاً وأبطأ نمواً وأفضل إنذاراً^[5].
- صُنِّف سرطان البنكرياس كسابع مسبب للوفيات المرتبطة بالسرطان عالمياً مع معدل بقيا لخمس سنوات حوالي ١٠%^[3-1]. هذا وقد ازداد معدل الإصابة والوفيات بسرطان البنكرياس بنسبة ٠,٣% بالسنة خلال العقد الماضي.
- يُعد الاستئصال الجراحي حجر أساس بالمعالجة ولكن فقط ١٥-٢٠% من الإصابات قابلة للاستئصال الجراحي^[4]، أما ٨٠% من الحالات فهي غير قابلة للاستئصال الجراحي عند التشخيص وذلك إما لوجود

- ورم متقدم موضعياً أو ورم نقيلي^[6]. حيث وُجد أن أقل من ٣% من المرضى النقيليين stage IV لديهم معدل بقيا لخمس سنوات ولكن هذه النسبة ترتفع حتى ٧٠% لدى مرضى السرطان الموضع stage 1a.^[7]
- اعتُبر الجيمسيتابين Gemcitabin كعلاج وحيد الخيار العلاجي الأفضل لمرضى سرطان البنكرياس لعدة عقود بناءً على دراسة مرجعية عام ١٩٩٧.^[8] أمّا حديثاً فقد أظهرت المعالجات بمركبات الـ FOLFIRINOX (FFX) والمشاركة بين الجيمسيتابين مع nab-paclitaxel (GnP) تفوقاً ملحوظاً على المعالجة بالجيمسيتابين لوحده وهي تعتبر حالياً خيارات كخط أول لمعالجة سرطان البنكرياس غير القابلة للاستئصال الجراحي.^[9] كما أُجريت عدّة تجارب سريرية على مشاركات دوائية معتمدة على الجيمسيتابين والتي أظهرت فائدة إضافية قليلة إلى معدومة.^[8]
 - بعد ملاحظة ازدياد التعبير عن عامل النمو النسيجي البشري EGFR في خلايا سرطان البنكرياس في حوالي ٩٠% من الحالات وتأثيره السيء للإنذار. تم إجراء تجربة معشاة من قبل Moore وآخرون لدراسة إضافة الايرلوتينيب Erlotinib وهو مثبط التيروسين كيناز TKI إلى الجيمسيتابين. حيث يكمن دور الايرلوتينيب في تثبيط فسفرة EGFR Tyrosine Kinase مما يوقف سبيل نقل الإشارة المسبب للتكاثر الخلوي ونمو الأوعية المغذية للورم.^[10] وقد حققت هذه الدراسة تأثيراً مهماً إحصائياً ولكن منخفض سريرياً على معدل البقيا الكلي مقارنةً مع الجيمسيتابين مع الدواء الوهمي Placebo.^[11] وبناءً عليه في عام ٢٠٠٧ حصل الايرلوتينيب على موافقة إدارة الغذاء والدواء FDA لدى مرضى سرطان البنكرياس المتقدم موضعياً والنقيلي.^[12]
 - مع استخدام بروتوكولات العلاج الحديثة كالـ FFX و GnP انخفض الاستخدام السريري للايرلوتينيب مع استمرار استخدامه كخط علاجي ثالث أو أكثر لدى المرضى المعندين على الـ GnP والعلاجات المعتمدة على الفلورويوراسيل باعتبار الايرلوتينيب يختلف بآلية تأثيره عن بقية العلاجات.^[6] وعلى نقيض ما سبق عن الفعالية القليلة للايرلوتينيب لدى مرضى سرطان البنكرياس الغدي القنوي المتقدم PDAC فإنّ

مجموعات من المرضى الذين طُوروا اندفاعات جلدية أثناء العلاج بالايبرولوتينيب (وهو تأثير جانبي معروف للمعالجات الهدافية لسبيل الـ EGFR) حققوا تقدماً ملحوظاً في البقاء لعام واحد بنسبة تتجاوز الـ ٤٠%.^[13]

المشكلة البحثية:

ما يزال سرطان البنكرياس من أسوأ أنواع السرطانات إنذاراً وأكثرها إماتة وحتى الآن لم تثبت بروتوكولات الأدوية المستخدمة تحسناً كبيراً في البقاء لدى مرضى سرطان البنكرياس، لذا سنعمل في بحثنا هذا على دراسة تأثير الإيبرولوتينيب بالمشاركة مع الجيمسيتابين على البقاء الكلية والخالية من التطور الورمي لدى مرضى سرطان البنكرياس الغدي القنوي المتقدم موضعياً والنقيلي في مستشفى البيروني الجامعي.

تساؤلات البحث:

- ما هو معدّل البقاء الخالية من التطور الورمي التي حققتها مشاركة الإيبرولوتينيب مع الجيمسيتابين عند مرضى سرطان البنكرياس الغدي القنوي المتقدم موضعياً والنقيلي؟
- ما هو معدّل البقاء الكلي لدى مرضى سرطان البنكرياس الغدي القنوي المتقدم موضعياً والنقيلي المعالجين بالإيبرولوتينيب بالمشاركة مع الجيمسيتابين؟
- ما هي التأثيرات الجانبية لمشاركة دواء الإيبرولوتينيب مع الجيمسيتابين؟
- هل هناك ارتباط بين حدوث الطفح الجلدي المرافق لإعطاء الإيبرولوتينيب مع الجيمسيتابين ومعدّل البقاء الكلي والبقاء الخالية من التطور الورمي لدى مرضى سرطان البنكرياس؟

هدف البحث:

تحديد البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية لدى مرضى سرطان البنكرياس الغدي القنوي المتقدم موضعياً والنقيلي المعالجن بالايملوتينيب بالمشاركة مع الجيمسيتابين.

مسوغات البحث:

لم تتوصل معظم الدراسات التي أجريت لدراسة تأثير الأدوية على ورم البنكرياس المتقدم موضعياً والنقيلي إلى علاج مؤثر بشكل كبير على معدل البقيا الكلي وعلى معدل البقيا الخالية من التطور الورمي. تعد هذه الدراسة الأولى من نوعها في مستشفى البيروني الجامعي والتي ستدرس تأثير إضافة الإيملوتينيب إلى الجيمسيتابين في علاج مرضى سرطان البنكرياس المتقدم موضعياً والنقيلي. وستجرى هذه الدراسة لتحديد الاستجابة ومعدل البقيا الكلي ومعدل البقيا الخالية من التطور الورمي ومن ثم مقارنة هذه النتائج مع الدراسات العالمية، والخروج باقتراحات لدراسات مستقبلية حول العلاج الأمثل لزيادة البقيا لدى مرضى سرطان البنكرياس النقيلي والمتقدم موضعياً.

مناهج البحث وأدواته:

مكان وتاريخ الدراسة: شعبة الهضم في مستشفى البيروني الجامعي بدمشق ما بين ٢٠٢٣/٩ وحتى ٢٠٢٥/٣.

تصميم الدراسة: دراسة حشدية راجعة وتقدمية لمرضى سرطان البنكرياس الغدي القنوي المتقدم موضعياً والنقيلي

من خلال استجواب المرضى المراجعين لعيادة الهضم في مستشفى البيروني الجامعي ومن خلال العودة إلى

أضابير المرضى في شعبة الهضم في مستشفى البيروني الجامعي المقبولين خلال فترة الدراسة (٢٠٢٣-٢٠٢٤).

(٢٠٢٤).

مجموعة الدراسة: جميع مرضى سرطان البنكرياس الغدي القنوي المتقدم موضعياً والنقيلي المراجعين لمستشفى البيروني الجامعي الذين يحققون معايير الاشتمال وغير المستبعدين بمعايير الاستبعاد بعد أخذ موافقة إدارة المشفى.

معايير الاشتمال:

- سرطان البنكرياس المتقدم موضعياً المثبت نسيجياً والقابل للقياس شعاعياً.
- سرطان البنكرياس النقيلي المثبت نسيجياً والقابل للقياس شعاعياً.

معايير الاستبعاد من الدراسة: تم استثناء المرضى:

- كل سرطان بنكرياس غير مثبت نسيجياً.
- كل سرطان بنكرياس غير قابل للقياس شعاعياً.
- سرطان بنكرياس قابل للجراحة.
- وجود مرض آخر مهدد للحياة (البقاء المتوقعة أقل من ٦ أشهر)

حجم العينة: بالاعتماد على الموقع الإلكتروني <http://powerandsamplesize.com> قمنا باستخدام

القانون الإحصائي المحدد لحجم العينة الأصغري المفترض جمعه وذلك بعد الارتكاز على المعايير التالية:

اعتماد قوة الدراسة ٨٠% ونسبة الخطأ ٥%.

بناءً على ما سبق وتطبيق القانون الإحصائي المناسب فإن حجم العينة اللازم حتى يكون للدراسة المجرة دلالة إحصائية هو (٤٠) مريض.

مصادر البيانات: البيانات التي سترد في الدراسة مأخوذة من الاستبيانات التي تم ملؤها في شعبة الهضم في

مستشفى البيروني الجامعي بدمشق ومن ثم إكمالها بشكل دوري من خلال متابعة المرضى في الشعبة والعيادات الخارجية للمستشفى.

تحليل البيانات:

تم استخدام الأساليب الإحصائية التالية، بالاعتماد على الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية Package for the Social Sciences Statistical (SPSS) النسخة ٢٥ لتحليل البيانات:

- **الإحصاءات الوصفية:** عن طريق عرض التكرارات والنسب المئوية للمتغيرات النوعية وأيضاً المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمتغيرات الكمية.
- **البقاء على قيد الحياة:** عن طريق اختبار Kaplan–Meier لتحليل أيام البقاء على قيد الحياة.
- **اختبار الاستقلال:** دراسة الاستقلال عن طريق اختبار Chi-Square Independence Tests ويستخدم لتقويم العلاقة بين متغيرين نوعيين (تقييم الاختلافات في النسب)، حيث يمكن أن يكون المتغيرين مستقلين أو مرتبطين.

الفروق عند عتبة الدلالة p value أقل أو تساوي ٠,٠٥، اعتبرت هامة إحصائياً

مقارنة النتائج الموصول إليها مع النتائج العالمية المتوفرة ومناقشتها.

الدراسات المرجعية:

١. دراسة Mie وزملاؤه: [6] دراسة يابانية بعام ٢٠٢٠ حشدية راجعة أجريت على مرضى سرطان البنكرياس

غير القابل للاستئصال الجراحي ما بين عام ٢٠١٤ وعام ٢٠٢٠ بمستشفى Hospital of Cancer Institute

Foundation for Cancer Research Japanese والذين تلقوا المعالجة بالErlotinib مع ال

Gemcitabine كخط ثالث أو متأخر، شملت الدراسة ٥٦ مريض، كان جميع المرضى قد تلقوا سابقاً

الجيوسيتابين مع الناباكليتاكسل (Gemcitabin+nab-paclitaxel)، وتلقى ٤٥ منهم FOLFIRINOX. بلغ

معدل البقاء الخالية من التطور الورمي (PFS) ١,٦ شهر ومعدل البقاء الكلي (OS) ٤,٦ شهر. اعتمدت الدراسة

على عدة عوامل إنذارية كالحالة الأدائية وسلم غلاسكو الإنذاري المعدل ومستوى ال CEA حيث صنف

المرضى على أساسها إلى مرضى ذوي إنذار جيده وعددهم ٣٢ ومرضى ذوي إنذار سيء وعددهم ٢٤ وكان متوسط ال PFS وال OS أطول لدى المرضى ذوي الإنذار الجيد ولكن الفرق بال PFS بين المجموعتين كان قليل: (PFS: 2.1 vs. 1.4 months) (P= 0.01) (OS: 6.8 vs 2.4) ($P < 0.01$) مع حدوث ذات رئة خلالية لدى مريض واحد. وكانت نتيجة الدراسة أن الفائدة من استخدام الايرلوتينيب مع الجيمسيتابين كخط ثالث أو متأخر محدودة وخصوصا على مستوى ال PFS.

٢. دراسة Haas وزملاؤه: [13] دراسة تقدّمية ألمانية بعام ٢٠١٨ Phase II شملت ١٥٠ مريض من ٢٠ مركز في ألمانيا بين عامي ٢٠١٢ و ٢٠١٥ تلقّوا جميعاً الجيمسيتابين مع الايرلوتينيب لمدة ٤ أسابيع كخط أول، وتم اختيار العلاج التالي تبعاً لظهور طفح جلدي فالمرضى الذين طوّروا طفح من الدرجة ١-٤ استمروا بالمعالجة بالاييرلوتينيب و الجيمسيتابين، أمّا الذين لم يطوّروا أي طفح تم تحويلهم للمعالجة بالـ Folforinox. طوّر ٩٠ مريض طفح جلدي وقد أظهروا معدّل بقيا لسنة واحدة حوالي ٤٠% (95% confidence interval (OS) 29.8e50.9 [CI] ، بمتوسط معدّل بقيا كلي (OS) ١٠ أشهر وبقيا خالية من التطور الورمي حوالي ٣,٨ شهر. أما المرضى الذين تابعوا المعالجة بال FOLFORINOX وعددهم ٢٧ كانت نسبة البقيا لعام واحد لديهم حوالي ٤٨% (95% CI 28.7e68.1) بمتوسط معدّل بقيا كلي ١٠,٩ شهر وبقيا خالية من التطور الورمي حوالي ٦,٦ شهر، بدأ أن المرضى الذين لم يطوّروا طفح جلدي كان لديهم نوعية حياة أقل كحد أدنى ولكن كان لديهم سيطرة جيده على الألم بتلقي FOLFORINOX.

٣. دراسة Irigoyen وزملاؤه: [14] دراسة اسبانية بعام ٢٠١٧ Phase II أجريت في إسبانيا بين عامي ٢٠١١ و ٢٠١٣ على ١٢٠ مريض سرطان بنكرياس نقيلي من ٢٣ مركز في اسبانيا بمتوسط عمر ٦٣ سنة وبحالة أدائيّة ٢/١/٠ (٣٣%/٥٨%/٨%) تم تقسيمهم عشوائياً إلي مجموعتين الأولى GEC تلقت جيمسيتابين (١٠٠٠ مغ/م^٢ يوم ١-٨-١٥) وإيرلوتينيب (١٠٠ مغ يومياً من ١-٢٨) مع الكابسيتابين

(١٦٦٠ مغ/م^٢ يومياً من ١-٢١ يوم) والمجموعة الثانية **GE** تلقت جيمسيتابين مع إيرلوتينيب كل ٤ أسابيع حتى تطوّر الورم أو عدم تحمل السمية وشملت الدراسة كلاً من البقيا الخالية PFS من تطوّر المرض ،البقيا الكلية OS ، معدّل الاستجابة وعلاقة الطّفح بال PFS/OS والأمان. تمّت متابعة المرضى لمدة ١٦,٥ شهر. كان متوسط ال PFS التطور الخالي من الورم لدى مجموعة GEC و مجموعة GE هي ٤,٣ و ٣,٨ على التوالي (hazard ratio [HR]: 0.88, 95% confidence interval [CI]: 0.58e1.31; p Z 0.52) . ومتوسط البقيا الكلية OS في المجموعتين GEC و GE ٦,٨ و ٧,٧ شهر على التوالي (HR: 1.09, 95% CI: 0.72e1.63; p Z 0.69). كانت نسبة حصول نقص العدلات من الدرجة ٤/٣ بالمجموعتين (GEC 43% versus GE 15%; p Z 0.0008) . ونسبة حدوث التهاب المخاطيات (GEC 9% versus GE 0%; p Z 0.03) . وكان التأثير مهم إحصائياً في الدرجة ٣ / ٤. كان كل من البقيا الكلية والبقي الخالية من المرض أطول لدى المرضى الذين طوّروا طفح جلدي من الدرجة أكبر أو تساوي ١ مقارنة بالمرضى دون حدوث طفح.

٤. دراسة Park وزملاؤه: [15] دراسة نُشرت عام ٢٠١٣ أُجريت في كوريا الجنوبية بين عامي ٢٠٠٦ و ٢٠٠٩ على ٦٩ مريض سرطان بنكرياس غير قابل للاستئصال الجراحي ممن خضعوا للمشاركة الدوائية (إيرلوتينيب + جيمسيتابين) كخط علاجي أول. متوسط مدة البقيا الكلية (OS) بلغ ٧,٧ شهر (٦,٠ - ٩,٤ شهر)، متوسط مدة البقيا الخالية من التقدم (PFS) بلغ ١,٩ شهر (١,٤ - ٢,٥ شهر). العوامل الإنذارية للاستجابة الجيدة للعلاج الكيماوي كانت الحالة الأدائية الجيدة وحدوث الطفح الجلدي خلال العلاج الكيماوي.

مكونات البحث:

❖ **الجزء الأول:** يتحدث عن الإطار النظري ويشمل:

١. وبائيات سرطان البنكرياس
٢. التصنيف النسيجي لسرطان البنكرياس

٣. العوامل المؤهبة لسرطان البنكرياس

٤. التظاهرات السريرية

٥. التشخيص

٦. التصنيف المرحلي الحديث لسرطان البنكرياس

٧. العوامل الإنذارية

٨. المبادئ الأساسية في تدبير سرطان البنكرياس

٩. مبادئ العلاج الكيماوي في ورم البنكرياس النقيلي

❖ **الجزء الثاني:** يتحدث عن الإطار العملي لدراستنا ويشمل طريقة الدراسة والنتائج التي توصلنا لها

ومقارنتها مع الدراسات العالمية، ويشمل الفصول الآتية:

١. هدف البحث

٢. مناهج البحث وأدواته

٣. النتائج ومناقشتها

٤. المقارنة مع الدراسات العالمية

٥. الاستنتاجات

٦. التوصيات

الجزء الأول – الدراسة النظرية

١. وبائيات سرطان البنكرياس:

يُعد سرطان البنكرياس سابع مسبب للوفيات المرتبطة بالسرطان عالمياً^[16]، وتشير الدراسات العالمية إلى زيادة في حالات التشخيص^[17]، كما ويُعدّ سرطان البنكرياس حالياً ثالث الأسباب الرئيسية لوفيات السرطان في الولايات المتحدة، حيث ارتفعت معدلات الإصابة في الولايات المتحدة بنسبة ٠,٥% سنوياً منذ عام ٢٠١٠. و يُشخص حوالي ٦٢,٢٠٠ حالة جديدة سنوياً، بينما تبلغ معدلات الوفيات حوالي ٤٨,٨٠٠ حالة^[18]. ومن المتوقع أن يصبح ثاني سبب رئيسي للوفيات المتعلقة بالسرطان في أمريكا بحلول ٢٠٣٠.^[20,19]

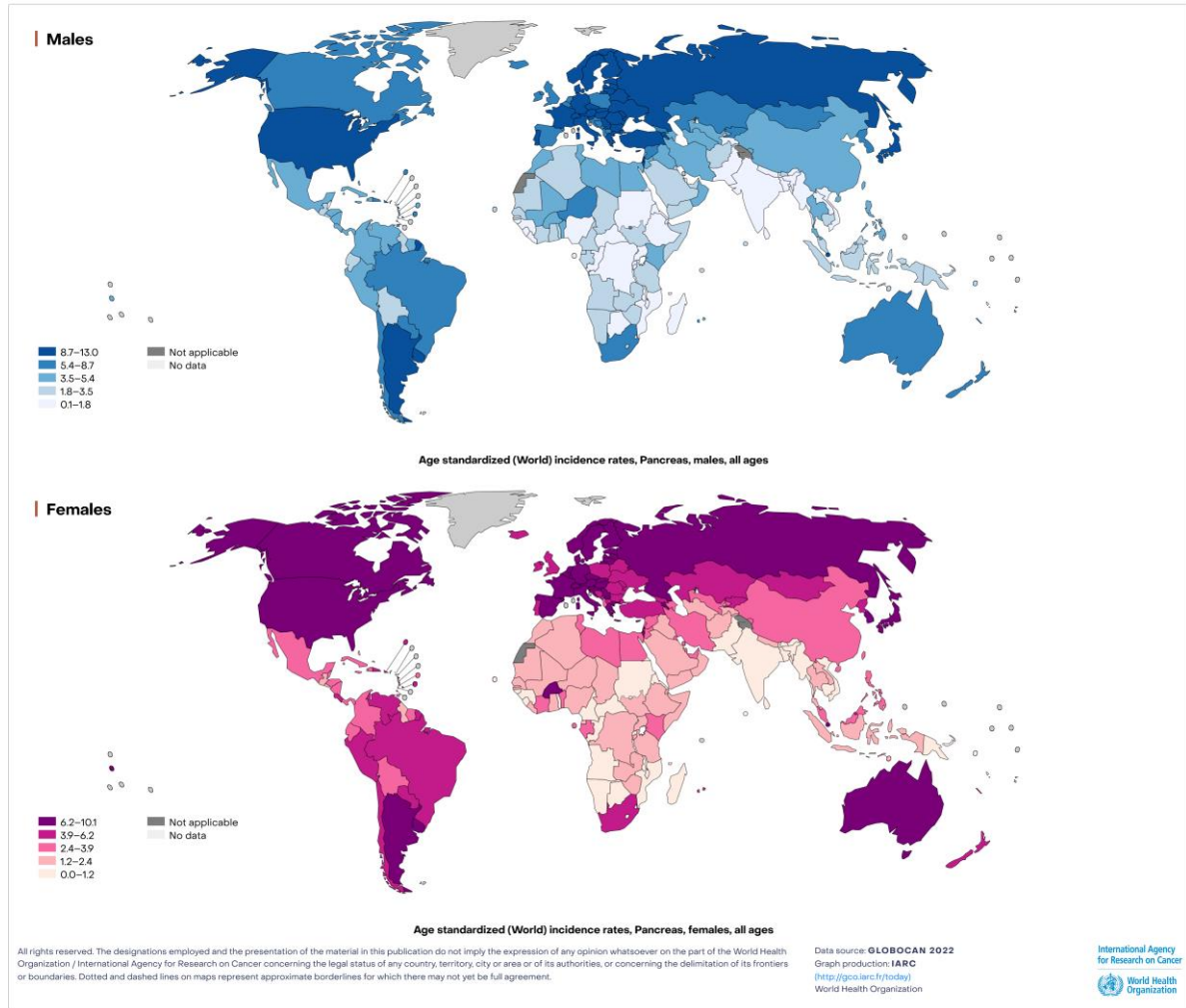
تحدث حوالي ٩٠% من الحالات بعد عمر ال ٥٥ سنة حيث ترتفع معدلات الإصابة بسرطان البنكرياس بين الرجال مقارنة بالنساء، خاصة لدى الفئات العمرية أقل من ٧٥ عاماً^[23-21]

وتشير الإحصائيات إلى أن معدلات الإصابة بسرطان البنكرياس تبلغ حوالي أربعة أضعاف في الدول ذات المؤشر العالي للتنمية البشرية (HDI) مقارنة بالدول ذات المؤشر المنخفض.^[24] وتُسجل أعلى معدلات الإصابة في أوروبا وأمريكا الشمالية وأستراليا/نيوزيلندا، بينما تُظهر البيانات أن أعلى المعدلات عالمياً تُسجل بين الرجال في أرمينيا (غرب آسيا) وبين النساء في أوروغواي (أمريكا الجنوبية)^[25,24]. وتتراوح معدلات الإصابة بين ٨,٥ حالات لكل ١٠٠,٠٠٠ في أوروبا الغربية وأمريكا الشمالية، مقابل ١,٣ حالة لكل ١٠٠,٠٠٠ في جنوب شرق آسيا.^[25,17] ترتبط هذه الاختلافات في معدلات الإصابة بين الأعراق جزئياً بتفاوت انتشار عوامل الخطر مثل التدخين والسمنة ومرض السكري وغيرها من العوامل، ومع ذلك لا تزال الحاجة ملحة إلى دراسات إضافية لفهم هذه الفروقات بشكل أفضل.^[28,27]

تشكل الأورام الغدية القنوية (PDAC) حوالي ٩٠% من حالات سرطان البنكرياس. ويُظهر هذا النوع من السرطان تحديات كبيرة على مستوى التشخيص والعلاج، حيث تُكتشف أكثر من ٨٠% من الحالات في مراحل متقدمة، مما يجعل نسبة البقاء لمدة خمس سنوات لا تتجاوز ١١%.^[29] بينما يُشخص فقط ١٥% إلى ٢٠% من المرضى بمرحلة قابلة للاستئصال الجراحي، وتتميز هذه الفئة بكونها تُظهر معدلات بقاء أفضل، حيث تصل

لديهم معدلات البقاء لخمس سنوات إلى ٣٠-٥٨ %، ولكن على الرغم من التحسّن الطّفيف في معدّلات البقاء على قيد الحياة لمدة خمس سنوات، إلّا أن هذه النسبة لا تزال منخفضة ويُعزى ذلك إلى التشخيص المتأخر في معظم الحالات بسبب الأعراض غير النوعيّة بهذه المرحلة.^[30]

لقد تنوّعت طرائق المعالجة تبعاً للمرحلة الورميّة ما بين جراحة ومعالجة كيميائية و شعاعية وهدفية و أخرى تلطيفية ولكن ما تزال المواتة العالية أبرز صفات سرطان البنكرياس والأسباب وراء ذلك ما تزال قيد الدراسة والفهم.^[31]



الشكل (١): معدلات الحدوث العالمية حسب العمر والجنس

٢. التصنيف النسيجي لسرطان البنكرياس:

تُعدُّ سرطانات البنكرياس من الأورام التي يمكن أن تنشأ من الخلايا الإفرازية أو الصمَاء، مما يؤدي إلى

اختلافات ملحوظة في المظهر النسيجي والسلوك البيولوجي.^[32]

يُعتبر سرطان البنكرياس الغدي القنوي (PDAC) الأكثر شيوعاً بين الأورام الإفرازية، حيث يشكّل أكثر من

٩٠% من سرطانات البنكرياس الخبيثة.^[33] ويتميز بعدوانيته الشديدة ومقاومته للعلاج. بينما تُعد الأورام

المخاطية (Mucinous carcinoma) ثاني أكثر الأنواع النسيجية شيوعاً، حيث تمثل أقل من ١٠% من

الحالات^[33]. وعادةً ما تكون هذه الأورام أقل غزواً.^[35] أما عن الأنواع الأخرى فهي السرطان الغدي الحرشي

(Adenosquamous carcinoma) الذي يشكّل ١-٤% من سرطانات البنكرياس والسرطان ذو الخلايا

العملاقة ناقضة العظم (Osteoclastic giant cell carcinoma) الذي يشكّل ١,٤% من الحالات والسرطان

النخاعي (Medullary) وهو نادر جداً.^[36]

أما الأورام العصبية الصمائية البنكرياسية (Neuroendocrine Tumors) فهي ذات خصائص مختلفة تتميز

بسلوك أقل عدوانية مقارنة بالأورام الإفرازية وتمثل أقل من ٥% من جميع سرطانات البنكرياس وتنشأ من خلايا

جزر البنكرياس، وهي غالباً ما تصيب الكبار بالعمر بمتوسط عمر حوالي ٥٨ سنة وتنتج كميات مفرطة من

الهرمونات مما يسهل تشخيص هذه الأورام. من أهمها أورام الإنسولين (Insulinomas) أورام الجلوكاجون

(Glucagonomas) و أورام الجاسترين (Gastrinoma). يعدّ إنذار هذه الأورام أفضل من إنذار أورام

البنكرياس الغدية القنوية.^[37,32]

٣. العوامل المؤهبة لسرطان البنكرياس:

تُصنّف إلى:

١,٣ عوامل غير قابلة للتعديل^[38]:

- **العمر:** يظهر سرطان البنكرياس عادةً عند الكبار في السن، حيث تتراوح غالبية الإصابات بين ٦٠ و ٨٠ عاماً. ويُعتبر قليل الحدوث لدى الذين تقل أعمارهم عن ٤٠ عاماً. بينما وُجد أنّ متوسط العمر في نصف الحالات تقريباً عند التشخيص حوالي ٧١ سنة.^[39,28]
- **الجنس:** يعتبر معدّل الإصابة بسرطان البنكرياس أقل بين النساء مقارنةً بالرجال عالمياً، ويُلاحظ فجوة أكبر بين الجنسين في الدول المتقدمة وذلك غالباً بسياق الاختلافات الجينية والتعرّض البيئي. كما يُعتقد أنّ مستويات الهرمونات الستيرويدية الأعلى لدى النساء تؤثر تأثيراً وقائياً ضد المرض، ولكنها لم تثبت بعد.^[3]
- **المنطقة الجغرافية والعرق:** تختلف معدّلات الإصابة بسرطان البنكرياس حول العالم. حيث تحتل أوروبا المرتبة الأولى بالحدوث عالمياً وتليها أمريكا الشمالية بينما تمتلك أفريقيا أقل نسب حدوث. كما أن معدل الإصابة أعلى بين الأمريكيين من أصل إفريقي مقارنةً بالبيض في الولايات المتحدة، بينما يسجل الأمريكيين من أصل آسيوي وجزر المحيط الهادئ أقل المعدّلات. ويُلاحظ أنّ معدّلات الإصابة والوفيات في المناطق الحضرية أعلى من الريفية، ربما يعود ذلك إلى الفوارق الاجتماعية والاقتصادية وأنماط الحياة المختلفة.^[40,38]
- **فصيلة الدم:** تشير الأبحاث الحديثة إلى أنّ مستضدات فصائل الدم ABO تلعب دوراً في زيادة خطر الإصابة بسرطان البنكرياس. حيث أن الأشخاص ذوي فصائل الدم A، AB، أو B معرّضون لخطر أكبر للإصابة بسرطان البنكرياس مقارنةً بفصيلة الدم O، خاصةً بين مرضى السكري. ويُعتقد أنّ مستضدات فصيلة الدم قد تؤثر على العمليات الالتهابية واستجابة الجهاز المناعي، مما يعزّز تطوّر الأورام وانتشارها.^[41]
- **التاريخ العائلي والاستعداد الوراثي:** أثبتت الدّراسات أنّ لسرطان البنكرياس أساساً عائلياً واضحاً، حيث يزيد التاريخ العائلي لسرطان البنكرياس أو الثدي أو المبيض أو الكولون أو البروستات -خصوصاً لدى الأقارب

من الدرجة الأولى -من خطر الإصابة بسرطان البنكرياس. تُظهر الدّراسات ارتباط حوالى ١٠% من حالات سرطان البنكرياس بتغيرات جينية وراثية، أبرزها الطّفرات على مستوى الجينات مثل BRCA1، BRCA2 ، PALB2 و ATM المرتبطة بإصلاح تلف الحمض النووي. وتشير الدّراسات إلى أنّ أكثر من ٩٠% من حالات PDAC تحمل طفرات جسدية نشطة في الجين KRAS ، بالإضافة إلى طفرات أخرى في جينات مثبطة للأورام مثل p16/CDKN2A ، TP53 ، و SMAD4. [42-44]

- **الأورام الكيسية البنكرياسية:** على الرّغم من أنّ معظم سرطانات البنكرياس لا تنشأ من الأورام الكيسية، إلّا أنّ بعض الأنواع مثل الأورام الخليمية المخاطية داخل القناة (IPMNs) والأورام المخاطية الكيسية (MCNs) قد تتطوّر إلى سرطان. [45]

٢,٣ عوامل قابلة للتّعديل [46]:

- **التهاب البنكرياس:** يعتبر من العوامل غير القابلة للتّعديل ومن العوامل القابلة للتّعديل لكونه قد يرتبط بالتدخين والكحول. يزيد الالتهاب المزمن من خطر الإصابة بسرطان البنكرياس، وعلى الرّغم من أنّ هذا الخطر يقلّ مع تقدّم العمر ولكنّه يبقى عالياً حتى عشرة سنوات بعد تشخيص التهاب البنكرياس المزمن. أمّا القيمة الإنذارية لعلاقة التهاب البنكرياس الحاد بحدوث سرطان البنكرياس فهي غير واضحة تماماً ولكن أشارت الدّراسات إلى ارتباط التهاب البنكرياس الحاد بالمراحل الورميّة الباكرة حيث هناك دور للجراحة. [47,48]
- **التّدخين:** المدخنين الحاليين لديهم خطر تطور سرطان البنكرياس أعلى ب ٨٠% من غير المدخنين. ويزداد هذا الخطر مع ازدياد تواتر ومدة التدخين. [49]
- **الكحول:** يرتبط استهلاك الكحول بكميّات كبيرة بزيادة معتدلة في هذا الخطر. بينما الشّرب الخفيف للكحول مع وجود التدخين يزيد خطر سرطان البنكرياس بشكل واضح. [50]

- **البدانة:** ترتبط البدانة بزيادة خطر تطوّر سرطان البنكرياس بنسبة ٥٠-٦٠% خصوصاً عند النساء.^[51]
 - **الميكروبيوم البشري:** يتكوّن الميكروبيوم البشري من مجموعة متنوعة من الكائنات الدقيقة كالبكتيريا والفيروسات والفطريات التي لها دوراً حيوياً في صحّة الإنسان. ولكن أظهرت الدراسات وجود علاقة بين الميكروبيوم البشري وتطوّر سرطان البنكرياس (PDAC). حيث تلعب الكائنات الدقيقة في الفم والجهاز الهضمي والبنكرياس دوراً محتملاً في تطور سرطان البنكرياس من خلال حدوث التهاب مزمن بالبنكرياس مع دخول نسيج البنكرياس بحلقة من النخر والتليف تنتهي بتطور السرطان. يعدّ الميكروبيوم البشري من العوامل القابلة للتعديل لكونه يتأثر بالحالة التغذوية والتدخين وغيرها من العوامل القابلة للتعديل.^[52]
 - **مرض السكرى:** يعتبر من العوامل القابلة للتعديل وغير القابلة للتعديل لكونه يرتبط بعدّة عوامل أخرى كالعمر والبدانة والتاريخ العائلي والتي هي بنفس الوقت عوامل خطر لحدوث سرطان البنكرياس. يُضاعف داء السكرى من النوع الثاني خطر الإصابة بسرطان البنكرياس، ويزيد هذا الخطر بشكل ملحوظ خلال السنوات الثلاث الأولى من تشخيص السكري، لذا قد يعدّ السكرى مؤشراً مبكراً على وجود سرطان. ومن جهة ثانية يعود الداء السكري حديث الظهور لوجود السرطان في العديد من الحالات مما جعله واسم مفيد للتشخيص.^[53]
- يعكس فهم العوامل المرتبطة بسرطان البنكرياس تعقيد المرض وتعدّد أسبابه. ويُعدّ التركيز على الوقاية من خلال معالجة العوامل القابلة للتعديل، إلى جانب الفحص المبكر بين الفئات المعرضة للخطر، أمراً ضرورياً للحد من عبء المرض عالمياً.

٤ . التظاهرات السريرية:

تقتصر أعراض سرطان البنكرياس لدى معظم المرضى على المراحل المتقدمة من المرض. وعندما تبدأ الأعراض بالظهور غالباً ما تكون غامضة وغير مُحَدَّدة، ممَّا يؤدي إلى تأخير في التشخيص قد يمتد لعدَّة أشهر. تشمل الأعراض الأكثر شيوعاً التعب وفقدان الوزن وفقدان الشهية وعسر الهضم وتغيُّر عادات التَّعَوُّط كحدوث الإسهال الدهني وآلام في البطن أو الظهر؛ حيث يعاني حوالي ٧٠-٨٠% من مرضى سرطان البنكرياس من آلام في منطقة الشرسوف (epigastrium) التي قد تمتدَّ إلى الجانبين أو الطَّهر، ويخفَّ هذا الألم عادةً عند الجلوس بثبات أو الانحناء للأمام.

قد ترتبط الأورام التي تنشأ في رأس وعنق البنكرياس بقصور إفراز البنكرياس وانسداد القنوات الصفراوية والذي يتظاهر بالحكة واليرقان واغمقاق لون البول والتعب، في حين أنَّ الأورام التي تصيب جسم وذيل البنكرياس غالباً ما تتظاهر بالألم.

في حالات نادرة، قد يكون التهاب البنكرياس الحادَّ هو التظاهر الأوَّلي لسرطان البنكرياس، حيث يحدث لدى حوالي ٣% من المرضى حديثي التشخيص.

وجود داء سكري حديث الظهور (NOD) إلى جانب أي من هذه الأعراض يجب أن يدفع الطبيب للنظر في سرطان البنكرياس كجزء من التشخيص التفريقي. كما ومن المهم أخذ تاريخ عائلي مُفصَّل عن حالات السرطان لتحديد ما إذا كان المريض ينتمي إلى عائلة لديها تاريخ من سرطان البنكرياس، أو يحمل طفرة جينية مسببة للمرض، لا سيما إذا كان هناك أقارب من الدرجة الأولى مصابون بسرطان الثدي، القولون، أو الجلد

(الميلانوما). [54-56]

٥. التشخيص:

٥, ١ التشخيص السريري والمخبري:

بدايةً يتم دراسة التاريخ المرضي الكامل والفحص السريري، ثم ينبغي أن يخضع المرضى لتحاليل مخبرية تشمل: تعداد الدم الكامل، الشوارد، اختبارات وظائف الكبد التي تساعد في تقييم ما إذا كان هناك انسداد في القنوات الصفراوية وقياس مستوى الأميلاز في الدم للمرضى الذين يعانون من آلام شرسوفية أو في الظهر، لتقييم وجود التهاب بنكرياس حاد. [55]

٥, ٢ الواسمات الورمية:

يُعدّ المستضد الكربوهيدراتي 19-9 (CA 19-9) من أكثر الواسمات البيولوجية شيوعاً في تشخيص سرطان البنكرياس الغدي القنوي (PDAC)، حيث يتمتع بحساسية حوالي ٨٠% ونوعية تتراوح بين 80% إلى 90% لدى المرضى الذين تظهر لديهم أعراض المرض. ولكن قد ترتفع مستويات CA 19-9 في بعض الحالات الحميدة، مثل أمراض البنكرياس والقنوات الصفراوية وانسداد القناة الصفراوية. بينما 10% من الأشخاص المصابين بسرطان البنكرياس لا يُعبرون عن مستضدات Lewis، مما يجعل قياس CA 19-9 غير مفيد لديهم. ترتبط مستويات CA 19-9 بحجم الورم، ووجود النقائل، وتوقعات سير المرض. لذا يجب إعادة قياس CA 19-9 بعد علاج الانسداد لدى المرضى الذين يعانون من انسداد صفراوي ويخضعون لوضع دعامة صفراوية، لتقييم العبء الحقيقي للورم قبل بدء العلاج. أما المرضى الذين لديهم مرض موضعي قابل للاستئصال ومستويات عالية من CA 19-9، يُوصى بالنظر في العلاج الكيميائي قبل الجراحي (Neoadjuvant therapy) أولاً، على الرغم من عدم وجود حدّ معين لمستوى CA 19-9 في إرشادات الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان (NCCN)، كما يتم استخدام المراقبة التسلسلية لـ CA 19-9 لتقييم استجابة المرضى للعلاج الجهازي. وعلى

الرغم من أن CA 19-9 وحده لا يمتلك حساسية كافية للكشف المبكر عن سرطان البنكرياس، إلا أن استخدامه مع واسمات بيولوجية أخرى قد يكون مفيداً في تطوير اختبار دم للكشف المبكر في المستقبل. ومن الواسمات الورمية الأخرى: CEA والذي يتمتع بحساسية حوالي ٤٤% ونوعية حوالي ٨٤% وترتبط مستوياته العالية بسوء الإنذار وزيادة العبء الورمي. [57,55]

٣,٥ التصوير الشعاعي: (42,41)

يُعدّ التصوير الشعاعي أداة أساسية في تشخيص سرطان البنكرياس وتحديد مدى انتشاره، حيث تتوفر عدة تقنيات لكل منها دور محدّد في التشخيص والتخطيط للعلاج. [55,56]

١,٣,٥ التصوير المقطعي المحوسب متعدد الشرائح (MDCT):

يُعتبر التصوير المقطعي المحوسب متعدد الشرائح (MDCT) المعيار الذهبي في تشخيص سرطان البنكرياس. حيث تتراوح حساسيته بين ٧٦% و ٩٦%. حيث يعدّ كـ "العين الافتراضية" للجراح لتقييم قابلية الورم للاستئصال وتحديد مرحلة الورم بدقة، ويوفر التصوير المقطعي تفاصيل تشريحية دقيقة حول علاقة الورم بالشريان المساريقي العلوي (SMA)، والوريد المساريقي العلوي (SMV) والجذع الزلاقي (CA) مما يساعد في تقييم مدى غزو الورم للأوعية الدموية، وبذلك يُساهم في تقييم إمكانية استئصال الورم جراحياً من خلال الكشف عن أي انتشار بعيد، ويساعد في تحديد إمكانية إعادة بناء الأوعية الدموية في حال تأثرها بالورم. أي يُعتبر هذا الفحص ضرورياً لتصنيف الورم إلى أحد الفئات الثلاث: قابل للاستئصال، غير قابل للاستئصال موضعياً، أو منتشر، مما يساعد في تحديد المسار العلاجي الأنسب لكل حالة.

تتضمن إرشادات **NCCN** للتصوير المقطعي البروتوكولي لسرطان البنكرياس معايير تقنية محددة مثل:

- سماكة الشرائح دون المليمتر.
- التوقيت المناسب للمرحلة الشريانية والوريدية مؤلف من مرحلتين رئيسيتين: المرحلة البنكرياسية تحدث خلال ٤٠-٥٠ ثانية بعد الحقن والمرحلة الوريدية البابية: تحدث خلال ٦٥-٧٠ ثانية بعد الحقن.
- إعادة البناء ثلاثي الأبعاد لتقييم الأوعية الدموية بدقة.

ومع ذلك، يعاني ال MDCT من بعض القيود:

- حساسية منخفضة في الكشف عن الآفات التي يقل حجمها عن ٢ سم.
- قدرة ضئيلة على اكتشاف الآفات ما قبل الغزو.
- زيادة خطر الإصابة بأورام ثانوية ناتجة عن الإشعاع عند استخدامه بشكل روتيني في الفحص المبكر للأشخاص المعرضين لمخاطر عالية. [58-60]



الشكل (٢): صورة CT تظهر كتلة تبين أنها سرطان بنكرياس

٢,٣,٥ التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) وتصوير القنوات الصفراوية بالرنين المغناطيسي (MRCP) :

يُستخدم التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) كبديل أو مكمل للتصوير المقطعي المحوسب، خاصةً في حالات وجود فشل كلوي متقدم أو حساسية شديدة لمادة التباين والحالات التي تحتاج إلى تقييم أكثر دقة للأنسجة الرخوة، حيث يمكن استخدام الـ MRI كأداة مساعدة لتحديد طبيعة الآفات الكبدية غير الواضحة في التصوير المقطعي. كما ويمتلك القدرة على تمييز الأورام صغيرة الحجم ($2 < \text{سم}$).

أظهرت الدّراسات أن حساسيته ونوعيته في تشخيص سرطان البنكرياس مماثلة للتصوير المقطعي، ولكنّه أقل استخداماً بسبب تكلفته العالية وصعوبة توفّره في بعض المراكز. [61]



الشكل (٣): صورة MRI لكارسينوما غدية في البنكرياس

أمّا تصوير القنوات الصفراوية بالرنين المغناطيسي (MRCP) فهو يوفر تفاصيل دقيقة عن القنوات الصفراوية والبنكرياسية باستخدام تقنيات غير باضعة. كما يعدّ أداة فعالة لتقييم الانسداد الصفراوي المرتبط بسرطان

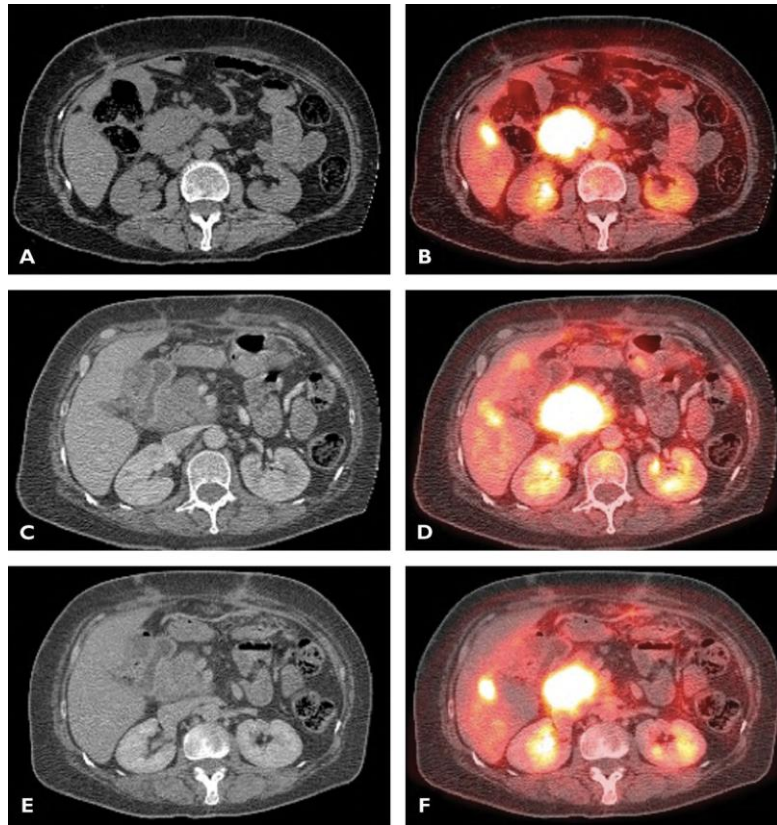
البنكرياس، مما يساعد في تمييزه عن الأمراض الأخرى مثل التهاب البنكرياس المزمن . كما و يتفوق على MDCT في الكشف عن الآفات الكيسية الصغيرة مثل الأورام المخاطية الخليمية داخل القنوات البنكرياسية (IPMNs). [62]

٣,٣,٥ التصوير بالإصدار البوزيتروني المقطعي (PET-CT)

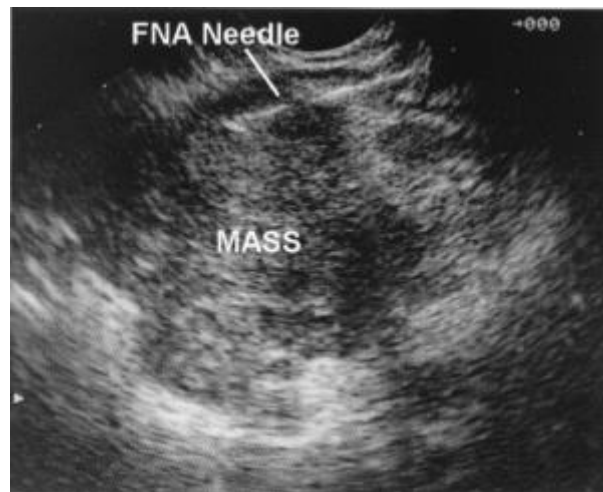
يملك PET حساسية عالية (87%-90.1%) ولكن نوعية متوسطة (٨٠,١%-٨٣%). حيث لديه حساسية منخفضة في تحديد مرحلة إصابة العقد اللمفاوية (N staging) في سرطان البنكرياس . تكمن سلبية الرئيسية بعدم القدرة على التمييز بين الأورام الالتهابية والخبيثة كما أنّ دوره في تحديد المرحلة الورمية (T staging) محدود مقارنة بـ MDCT، يُستخدم التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني مع التصوير المقطعي المحوسب (PET-CT) بشكل أساسي لتقييم مدى انتشار الورم وتحديد النقائل البعيدة وتقييم استجابة الورم للعلاج الكيميائي، وذلك من خلال الكشف عن النشاط الأيضي للخلايا السرطانية. حيث يُعد ذا قيمة إضافية في بعض الحالات، خاصةً عندما تكون هناك حاجة إلى تقييم الأورام صغيرة الحجم أو المشكوك في طبيعتها. ولكن على الرغم من فوائده إلا أن PET-CT ليس بديلاً عن التصوير المقطعي المحوسب أو الرنين المغناطيسي. [63]

٤,٣,٥ التصوير بالموجات فوق الصوتية بالتنظير الداخلي (EUS) :

يُعتبر التصوير بالموجات فوق الصوتية بالتنظير الداخلي (EUS) من أكثر الفحوصات دقة في كشف الأورام الصغيرة في البنكرياس، يُعدّ هذا الفحص مفيداً بشكل خاص في الحالات التي تكون فيها نتائج الفحوصات الأخرى غير واضحة، حيث يتيح رؤية تفصيلية للبنكرياس والهياكل المحيطة به. كما يُستخدم لأخذ خزعات نسيجية موجهة (EUS-FNA) لتأكيد التشخيص والتخطيط للعلاج. [64]



الشكل (٤): كارسينوما غدية في البنكرياس. صور CT (A) دون حقن، (C) طور شرياني (E) طور وريدي، صور PET-CT (B، D، F).

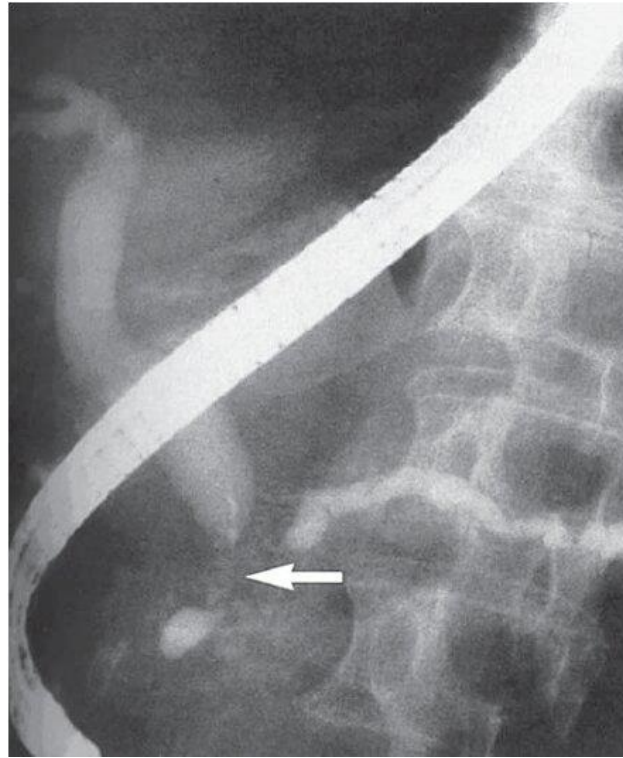


الشكل (5): صورة بالموجات فوق الصوتية بالتنظير الداخلي (EUS) لإجراء خزعة نسيجية FNA من كتلة بنكرياس

٥,٣,٥ تصوير الطرق الصفراوية والبنكرياسية بالطريق الراجع (ERCP):

وهو يعتبر إجراء تشخيصي وعلاجي معاً، حيث يظهر تشريح الأبنية الصفراوية والبنكرياسية ويستخدم كدخول لتصريف الصفراء عند حدوث انسداد بالأبنية الصفراوية بسياق الورم مما يسمح بإعطاء المعالجة ما قبل الجراحية. كما أنه يعدّ إجراء تلطيفي لتخفيف الأعراض عبر وضع دعائم بالحالات المتقدمة غير القابلة للاستئصال الجراحي.

تُستخدم هذه التقنيات بشكل تكاملي لتوفير صورة دقيقة عن الورم، مما يُسهم في اتخاذ القرار العلاجي المناسب، سواء كان جراحياً أو علاجياً تحفظياً.^[65]



الشكل (٦): ERCP توضع علامة "القناة المزدوجة double duct" الكلاسيكية. يوضح السهم تسبب الورم بانسداد كل

من القناة الصفراوية (يسار) والقناة البنكرياسية (يمين)

٦. التصنيف المرحلي الحديث لسرطان البنكرياس:

يعد تصنيف الـ (AJCC) American Joint Committee on Cancer أشيع تصنيف مرحلي مُعتمد

عالمياً. وهو يعتمد على نظام الـ TNM وعلى الـ (NCCN) National Comprehensive Cancer

Network حيث:^[66]

• Tumor = T حجم الورم

• Node = N عدد العقد المصابة

• Metastasis=M النقائل

الجدول (١): التصنيف المرحلي (TNM) لورم البنكرياس حسب الإصدار الثامن لـ AJCC^[67]

(T) الورم البدئي:	
T _x	لا يمكن تقييم الورم البدئي
T _o	لا دليل على الورم البدئي
T _{is}	Carcinoma in Situ ويشمل ذلك الورم داخل الظهارة البنكرياسية عالية الدرجة (PanIn-III)، والأورام المخاطية الحليمية داخل القنوية مع خلل التنسج عالي الدرجة، والأورام الأنبوبية الحليمية داخل القنوية مع خلل تنسج عالي الدرجة، والأورام الكيسية المخاطية المصحوبة بخلل التنسج عالي الدرجة
T ₁	الورم بقطر أعظمي أقل أو يساوي 2سم
T ₂	الورم بقطر أعظمي أكبر من 2سم ولكنه يساوي أو أقل 4سم
T ₃	الورم بقطره الأعظمي أكبر من 4سم
T ₄	الورم بأي حجم يصيب إحدى البنى التالية: الجذع الزلاقي، الشريان المساريقي العلوي، و/ أو الشريان الكبدي الأصلي

(N) العقد الناحية:	
N_x	لا يمكن تقييم حالة العقد
N_o	عقد سليمة
N_1	إصابة 1-3 عقد ناحية
N_2	إصابة 4 عقد ناحية أو أكثر
(M) النقائل البعيدة:	
M_o	لا يوجد نقائل بعيدة
M_1	يوجد نقائل بعيدة

الجدول (٢): التصنيف التشريحي/ المجموعات الإنذارية:			
Stage	T	N	M
Stage O	T_{is}	N_o	M_o
Stage IA	T_1	N_o	M_o
Stage IB	T_{2a}	N_o	M_o
Stage IIA	T_3	N_o	M_o
Stage IIB	$T_1-T_2-T_3$	N_1	M_o
Stage III	$T_1-T_2-T_3$	N_2	M_o
	T_4	Any N	M_o
Stage IV	Any T	Any N	M_1

الجدول (٣): معايير قابلية الاستئصال لدى سرطان البنكرياس الغدي القنوي عند التشخيص: [68]

قابلية الاستئصال	حالة الشرايين	حالة الأوردة
قابل للاستئصال	لا يوجد تماس مع أي من الشرايين (الجزع الزلاقي، المساريقي العلوي، الكبدية الأصلي)	لا يوجد تماس مع أي من الأوردة (الوريد المساريقي العلوي، وريد الباب) أو درجة التماس > ١٨٠° دون اضطراب بحواف الوريد
حدي	بحال الإصابة على مستوى رأس البنكرياس أو الناتئ: - الورم يلامس الشريان الكبدي الأصلي بدون امتداد للجزع الزلاقي أوتفرع الشريان الكبدي مما يسمح بالاستئصال التام والكامل مع إعادة البناء. - الورم يلامس الشريان المساريقي العلوي بزاوية أقل أو تساوي ١٨٠° - الورم يلامس تشريح شرياني متغيّر مثل (الشريان الكبدي الأيمن الإضافي - الشريان الكبدي المشترك البديل - منشأ الشريان الإضافي أو البديل) الإصابة على مستوى الجسم أو الذيل:	- الورم يلامس الوريد المساريقي العلوي أو وريد الباب بزاوية أكبر من ١٨٠° أو يلامسه بزاوية أقل من ١٨٠° مع حدوث عدم انتظام بمحيط الوريد أو خثار وريدي ولكن مع وجود وعاء قريب وبعيد مناسبين لإجراء استئصال تام وآمن مع إعادة البناء. - الورم يلامس الوريد الأجوف السفلي.

	• الورم يلامس الجذع الزلاقي بزاوية أقل من ١٨٠°	
الورم غير قابل للاستئصال مع إعادة البناء نظراً لوجود انسداد تام للوريد المساريقي العلوي /وريد الباب.	الإصابة على مستوى الرأس -الناثئ: • الورم يلامس الجذع الزلاقي والشریان الكبدي الأصلي بزاوية أكبر من ١٨٠° بحال الإصابة على مستوى الجسم أو الذيل: • الورم يلامس الجذع الزلاقي والشریان الكبدي الأصلي بزاوية أكبر من ١٨٠° • الورم يلامس الجذع الزلاقي ويندخل بالأبهر.	متقدّم موضعياً

٧. العوامل الإنذارية:

يُعدّ تحديد العوامل الإنذارية التي تساهم في تصنيف المرضى أمراً بالغ الأهمية لاختيار الاستراتيجيات العلاجية المناسبة. ورغم أن بعض هذه العوامل تبدو واعدة، إلا أن القليل منها تمّت ترجمته إلى الممارسة السريرية. حتى الآن يُعدّ كل من الحالة الوظيفية PS ومستوى مؤشر CA19-9 من العوامل الإنذارية الرئيسية لدى مرضى

سرطان البنكرياس القنوي الغدي (PDAC).^[69]

١,٧ مستوى مؤشر 9-CA19:

يُعدّ 9-CA19 أحد العوامل الإنذارية المؤكّدة، حيث أظهرت دراسة أجراها Berardi et al. على ١٨١ مريضاً مشخصاً سريراً أو نسيجياً بسرطان البنكرياس الغديّ القنوي أنّ ارتفاع مستوياته في بداية العلاج الكيميائي كان مرتبطاً بانخفاض ملحوظ في معدلات البقاء. وأوصى الباحثون باستخدام 9-CA19 كعامل إضافي لتحديد الاستراتيجية العلاجية المناسبة، مشيرين إلى أنّ المرضى ذوي المستويات المرتفعة قد يستفيدون من العلاجات الكيميائية المكثّفة. وفي دراسة أخرى أجراها Kang et al. على ١٠٢ مريضاً خضعوا لاستئصال البنكرياس بسبب PDAC، تبيّن أنّ المستويات المرتفعة لمؤشر 9-CA19 قبل الجراحة يمكن أن تساعد في توقّع خطر نكس المرض بعد العمل الجراحي وتوجيه القرارات العلاجية المناسبة.^[69]

٢,٧ الحالة الأدائية والعمر:

تعدّ الحالة الأدائية للمريض (Performance Status - PS) عاملاً إنذارياً مهماً يؤثّر على معدلات البقاء في جميع مراحل سرطان البنكرياس. عادةً لا يستفيد المرضى ذوو الحالة الأدائية المتردّية من أنظمة العلاج الكيميائي المكثّفة أو المدمجة.

فضلاً عن ذلك تُعدّ الشيخوخة من العوامل التي تؤثر على معدلات البقاء في حالات سرطان البنكرياس النقيلي. وقد خلص الباحثون إلى أنّ المرضى كبار السن قد يكونوا مرشحين للعلاج الكيميائي بشرط عدم فقدان الوزن وامتلاكهم حالة وظيفية جيّدة.^[70]

٣,٧ المؤشرات الجينية الإنذارية:

يُعدّ p53 أحد أهم الجينات التي تلعب دوراً رئيسياً في تنظيم دورة الخلية، وهو طافر في أكثر من 95% من حالات سرطان البنكرياس، ويرتبط فقدان وظيفة p53 بحدوث عدم استقرار جيني مما يزيد من احتمالية النقائل. أما طفرة الـ KRAS فهي تتواجد بأكثر من 90% من حالات سرطان البنكرياس وتتميّز بعض الطفرات

الحاصلة على ال KRAS بكونها تستجيب على معالجات محددة، أما المرضى الذي يكون لديهم ال KRAS WT فهو أفضل على مستوى البقاء. من جهة أخرى ترتبط الطفرات الحاصلة على الجين CDKN2A بالمقاومة على المعالجة المناعية.

اكتسبت سبل نقل الإشارة لكل من β -TGF/Smad4 اهتماماً واسعاً، حيث تبين أن فقدان Smad4 يؤدي إلى تنشيط مسار RB وبالتالي تعزيز تكاثر الخلايا السرطانية، مما يجعله عاملاً إنذارياً سلبياً يزيد من الميل لحدوث نقائل. بينما ارتبطت بعض الطفرات الجينية الحاصلة على حساب (BRCA1-BRCA2-PALB2) والتي تشكل حوالي ٥-٧% بالاستجابة على معالجات مثل البلاتينات وال PARP inhibitors [71].

٧, ٤: النماذج الإنذارية والمعادلات التنبؤية:

تم تطوير العديد من النماذج الإنذارية التي تهدف إلى توقع استجابة المرضى للعلاج الكيماوي. منها النموذج الذي صمّمه Yi et al في عام ٢٠١١ والذي يعتمد على أربعة عوامل رئيسية لدى مرضى PDAC الذين يتلقون علاجاً يعتمد على الجيمسيتابين وهي: مستوى بروتين ال CRP ومستوى الألبومين ووجود نقائل كبدية ووجود الحبن

وفي دراسة أخرى طور Hamada et al. معادلة تنبؤية تشمل ستة عوامل رئيسية لتقييم المرضى المصابين بسرطان البنكرياس غير القابل للجراحة والذين يتلقون علاجاً كيماوياً تلطيفياً. تشمل هذه العوامل العمر، الجنس، الحالة الوظيفية وفق ECOG performance status، حجم الورم، العقد اللمفاوية الإقليمية، ووجود نقائل بعيدة. وأظهرت هذه المعادلة قدرتها على توقع النتائج السريرية بشكل دقيق لكل مريض.

كما اقترح Xue et al. نموذجاً إنذارياً جديداً يعتمد على تحليل راجع لـ ١١٨ مريضاً مصاباً بسرطان البنكرياس النقلي، حيث حدّد ثلاثة متغيرات مستقلة ذات تأثير سلبي على معدل البقاء على قيد الحياة: درجة الحالة

الوظيفية PS قبل العلاج ومستويات CA19-9 ومستويات CRP، وقد أظهرت النتائج أنَّ المرضى المصنَّفين ضمن المجموعة منخفضة الخطورة وفق هذا النموذج استفادوا بشكل ملحوظ من العلاج الكيماوي. [74-72]

٨. المبادئ الأساسية في تدبير سرطان البنكرياس:

١,٨ المعالجة الجراحية:

تعتبر المعالجة الجراحية الخيار الوحيد الذي قد يحقق شفاء للمريض خصوصاً عندما يتبعه معالجة جهازية. حيث تحقّق الجراحة التامة بقيا لخمس سنوات بمعدّل ٤٢% لدى مرضى سرطان رأس البنكرياس و٥٣% لدى مرضى سرطان الجسم والذيل.

يعتبر استئصال البنكرياس مع العفج pancreatoduodenectomy الخيار الأمثل لمرضى سرطان رأس البنكرياس أمّا استئصال البنكرياس القاصي مع الطحال ككتلة واحدة Distal Pancreatectomy with En-bloc Splenectomy فهو التكنيك الجراحي المعتمد لسرطان جسم وذيل البنكرياس. [75]

٢,٨ المعالجات الكيماوية:

تُعَدّ المعالجة الكيماوية ركناً أساسياً في علاج سرطان البنكرياس. حيث تشير الإرشادات السريرية الحالية للجمعية الأمريكية لعلم الأورام السريري إلى ضرورة تقديم العلاج الكيماوي أو العلاج الإشعاعي قبل الجراحة Neoadjuvant chemotherapy لمرضى سرطان البنكرياس القابل للشفاء الذين لديهم مستوى CA 19-9 عالي يشير إلى مرض خارج البنكرياس، أو الذين يعانون من تداخل بين الورم الأساسي والأوعية الدموية المساريقية كما يظهر في التصوير المقطعي، وقد وُجد أن العلاج قبل الجراحة مرتبط بزيادة معدل البقيا وزيادة معدل الاستئصال الكامل مع معالجة الانتقالات الميكروية البعيدة مبكراً. كما ويتيح استخدام علاج كيماوي أكثر كثافة قد لا يتحمّله المرضى بعد الجراحة، مع اختبار استجابة المريض للعلاج الكيماوي وتجنّب العمليات

الجراحية غير الضرورية للمرضى الذين لديهم انتشار مبكر للسرطان. من جهة أخرى يمكن أن تحسّن المعالجة الكيميائية المساعدة Adjuvant therapy بشكل كبير كلاً من البقاء الخالية من التطور الورمي والبقاء الكلية. ويُعدّ البروتوكول العلاجي القياسي الحالي ستّة أشهر من العلاج الكيميائي المساعد (mFOLFIRINOX) للمرضى القادرين على تحمّل هذا النظام. أمّا المرضى غير المؤهلين لهذا البروتوكول، فيُوصى لهم بستّة أشهر من العلاج بالجمسيتابين والكابيسيتابين، أمّا في حالات المرض النقيلي فإنّ العلاج الكيميائي المركّب وفقاً لبروتوكول mFOLFIRINOX أو باستخدام الجمسيتابين مع الناب-باكليتاكسيل يمثل تحسّناً مهماً مقارنة بعلاج الجمسيتابين الأحادي الذي كان المعيار العلاجي لسنوات عديدة. ومع ذلك قد يستفيد المرضى غير القادرين على تلقّي العلاج الكيميائي المكوّن من الجمسيتابين وحده. [76]

٣,٨ المعالجات الهدفية:

أظهرت المعالجات الهدفية التي تستهدف مسارات نقل الإشارة الرئيسية المتورّطة في سرطان البنكرياس، نتائج واعدة في الدراسات قبل السريرية والسريرية. وتشمل المسارات المستهدفة الشائعة: مستقبل عامل النمو البشري (EGFR)، ومسار PI3K/Akt/mTOR، ومسار RAS/RAF/MEK/ERK، بالإضافة إلى مسار نقل الإشارة Notch وقد تمّت الموافقة على مثبطات EGFR، مثل الإيرلوتينيب لعلاج سرطان البنكرياس، إلا أنّ فعاليتها لا تزال محدودة بسبب آليات المقاومة. [77]

٤,٨ المعالجات المناعية:

أظهرت الدراسات التي استخدمت العلاجات المناعية، ولا سيما مثبطات نقاط التفتيش المناعية، تحسّناً طفيفاً في نتائج مرضى سرطان البنكرياس الغدي القنوي (PDAC). وقد كشفت التحليلات الجينومية والبيئية المناعية للورم على مدى السنوات الماضية الطبيعة المناعية الباردة لهذا السرطان، مما يفسّر جزئياً مقاومته للعلاجات المناعية. ومع ذلك هناك فئات من المرضى تستجيب لهذه العلاجات، إلّا أن هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتحديد العوامل التي تميّز هؤلاء المرضى عن غيرهم. [78]

٥,٨ المعالجة الشعاعية:

حققت المعالجة الشعاعية الحديثة معدلات شفاء موضعي مرتفعة. ويعدّ العلاج الشعاعي بعد الجراحة، عند دمجه مع العلاج الكيميائي، نهجاً مبرراً لدى مرضى سرطان البنكرياس الذين تظهر لديهم خصائص pT3 و pN+ كما يستخدم كعلاج تلطيفي لتخفيف الألم وب حالات المرض النقيلي.^[79,80]

٩. مبادئ العلاج الكيميائي في ورم البنكرياس النقيلي:

اعتُمدت في السنوات الأخيرة عدة بروتوكولات كخط أول في سرطان البنكرياس المتقدم موضعياً والنقيلي كبروتوكول mFOLFIRINOX، وبروتوكول Gemcitabine and nabpaclitaxel وبروتوكول Gemcitabine and Erlotinib وقد أظهرت جميعها تحسناً بالبقاء الكلية OS لدى المرضى مقارنةً بال Gemcitabine لوحده.

بروتوكول الجيمسيتابين مع الإيرلوتينيب:

في عصر العلاج الجزيئي الموجّه، أصبحت تُستخدم العديد من العلاجات الهدفية لعلاج الأورام الصلبة. لكن لم تُظهر العلاجات الهدفية مثل البيفاسيزوماب والسيتوكسيماب أي فائدة من حيث زيادة معدلات البقاء الكلية عند دمجها مع الجيمسيتابين. بينما يعتبر الإيرلوتينيب الدواء الوحيد الذي حصل على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) كخط أول بالتزامن مع الجيمسيتابين في معالجة سرطان البنكرياس النقيلي أو المتقدم موضعياً، جاءت هذه الموافقة بناءً على نتائج دراسة من المرحلة الثالثة شملت ٥٦٩ مريضاً، حيث تم تقسيمهم عشوائياً لتلقي الجيمسيتابين (بجرعة ١٠٠٠ ملغ/م² عن طريق التسريب الوريدي لمدة ٣٠ دقيقة أسبوعياً لمدة ٧ أسابيع، تليها راحة لمدة أسبوع، ثم أسبوعياً لمدة ٣ أسابيع من كل ٤ أسابيع مع أو بدون الإيرلوتينيب (بجرعة ١٠٠ ملغ يومياً). أظهرت الدراسة تحسناً إحصائياً ملحوظاً في معدل البقاء الكلية (٦,٢ مقابل ٥,٩ أشهر؛ نسبة الخطر

0.82 [HR]: 0.038)؛ p = 0.038 ومعدل البقاء لمدة عام واحد) ٢٣% مقابل ١٧%؛ p = 0.023) كما كان معدل البقاء الخالية من التطور الورمي أطول بشكل ملحوظ مع مشاركة الإيرلوتينيب والجيمسيتابين (HR: 0.77؛ 0.64–0.92٩٥ CI: 0.004.؛ p = 0.004) ومع ذلك، لم يكن هناك فرق كبير في معدلات الاستجابة الموضوعية بين المجموعتين. وعلى الرغم من أن التحسن في البقاء كان ذا دلالة إحصائية، إلا أن أهميته السريرية كانت موضع تساؤل، حيث أن الفرق في البقاء الكلية لمدة أسبوعين فقط قد لا يُعتبر ذا جدوى سريرية كبيرة في معظم أنواع السرطان. ومع ذلك، يُعتبر هذا الفرق مقبولا في حالة سرطان البنكرياس نظراً لسوء مآل المرض، وغياب تأثير معظم الخيارات العلاجية الأخرى، والتأثير المحدود للعلاج المرجعي بالجيمسيتابين وحده، بالإضافة إلى التحمل المقبول للأعراض الجانبية للعلاج المشترك.

تم اعتماد البروتوكول بالشكل التالي: الجيمسيتابين بجرعة ١٠٠٠ ملغ/م² عن طريق التسريب الوريدي لمدة ٣٠ دقيقة في اليوم الأول والثامن والخامس عشر من كل شوط علاجي (٢٨ يوم) مع الإيرلوتينيب بجرعة ١٠٠ ملغ يومياً. وقد تمت دراسته كخط أول أو ثاني أو أكثر في سرطان البنكرياس المتقدم موضعياً والنقيلي. لدى مرضى بمختلف الحالات الأدائية من ٠ إلى ٣.

أما حالياً في عام ٢٠٢٥ وحسب ال NCCN، فقد تم اعتماده لدى مرضى سرطان البنكرياس الغدي القنوي

المنقّدم موضعياً والنقيلي كخط أول فقط لدى المرضى ذوي الحالة الأدائية الجيدة PS ٠-١. [81,82]



PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Locally Advanced Disease (First-Line Therapy)

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Good PS 0–1	• FOLFIRINOX or modified FOLFIRINOX^{d,e,5} • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel^{d,6} • Liposomal irinotecan + 5-FU + leucovorin + oxaliplatin (NALIRIFOX)^{f,7} Only for known <i>BRCA1/2</i> or <i>PALB2</i> mutations: • FOLFIRINOX or modified FOLFIRINOX^{d,e,5} • Gemcitabine + cisplatin^{8,9}	• Gemcitabine • Gemcitabine + capecitabine¹⁰ • Gemcitabine + erlotinib^{9,11} • Capecitabine (category 2B) • Fluoropyrimidine + oxaliplatin • Capecitabine + oxaliplatin (CapeOx)¹² (category 2B) • 5-FU + leucovorin + oxaliplatin (OFF)¹³ (category 2B) • Continuous infusion 5-FU (category 2B) • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel + cisplatin^{14,15} (category 2B) • Fixed-dose-rate gemcitabine, docetaxel, capecitabine (GTX)¹⁶ (category 2B)	• Induction chemotherapy with any of the preferred/other regimens (≥4 to 6 cycles) followed by chemoradiation^{b,h} or SBRT¹⁷ in selected patients (locally advanced disease without systemic metastases)¹⁸ • Chemoradiation^{b,i} or SBRTⁱ (in patients who are not candidates for induction chemotherapy) • Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation-positive)^{19,20} • Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Repotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive)²¹ • Pembrolizumab^{i,22} (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) • Selpercatinib (if <i>RET</i> gene fusion-positive)

^b Chemoradiation (PANC-F 11 of 13)^d The recommendations for FOLFIRINOX or modified FOLFIRINOX and gemcitabine + albumin-bound paclitaxel in patients with locally advanced disease are based on extrapolations from randomized trials in patients with metastatic disease.^e Due to the high toxicity of this regimen, bolus 5-FU is often omitted.^f While NCCN recognizes that there is high-level evidence supporting the use of NALIRIFOX over gemcitabine and albumin-bound paclitaxel, it should be recognized that this regimen does not appear to have an advantage over FOLFIRINOX and adds considerably more expense compared to FOLFIRINOX.^g Although this combination significantly improved survival, the actual benefit was small, suggesting that only a small subset of patients benefit.^h Based on LAP-07 trial data, there is no clear survival benefit with the addition of conventional chemoradiation following gemcitabine monotherapy. Chemoradiation may improve local control and delay the need for resection therapy.¹⁶ⁱ If patients present with poorly controlled pain or local obstructive symptoms, it may be preferable to start with upfront chemoradiation or SBRT. See [Principles of Radiation Therapy \(PANC-G\)](#).^j [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).[Subsequent Therapy on PANC-F \(8 & 9 of 13\)](#)[References on PANC-F 12 of 13](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 2.2025, 02/03/2025 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

[Continued](#)PANC-F
3 OF 13

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Metastatic Disease (First-Line Therapy)

• Consider evaluational geriatric assessment (see [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#)).

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Good PS 0–1	• FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX^{e,5} • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel⁶ (category 1) • NALIRIFOX^{f,7} (category 1) Only for known <i>BRCA1/2</i> or <i>PALB2</i> mutations: • FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX^{e,5} • Gemcitabine + cisplatin^{8,9}	• Gemcitabine (category 1) • Gemcitabine + erlotinib^{9,11} (category 1) • Gemcitabine + capecitabine¹⁰ • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel + cisplatin^{14,15} • Fluoropyrimidine + oxaliplatin • CapeOx¹² (category 2B) • OFF¹³ (category 2B) • GTX¹⁶ (category 2B)	• Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Repotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive)²¹ • Pembrolizumab^{i,22} (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) • Selpercatinib (if <i>RET</i> gene fusion-positive) • Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation-positive) (category 2B)^{19,20}

^e Due to the high toxicity of this regimen, bolus 5-FU is often omitted.^f While NCCN recognizes that there is high-level evidence supporting the use of NALIRIFOX over gemcitabine and albumin-bound paclitaxel, it should be recognized that this regimen does not appear to have an advantage over FOLFIRINOX and adds considerably more expense compared to FOLFIRINOX.^g Although this combination significantly improved survival, the actual benefit was small, suggesting that only a small subset of patients benefit.^j [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 2.2025, 02/03/2025 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

[Maintenance Therapy for Metastatic Disease on PANC-F \(7 of 13\)](#)[Subsequent Therapy on PANC-F \(8 of 13\)](#)[References on PANC-F 12 of 13](#)[Continued](#)PANC-F
5 OF 13

الإيرلوتينيب:

يعدّ الإيرلوتينيب جزيء صغير مثبط لأنزيم التيروسين كيناز tyrosine kinase inhibitor HER-1/EGFR (TKI) ، وهو يعمل على المجال داخل الخلية لهذا المستقبل، مما يمنع تنشيطه ويثبط نقل الإشارات داخل الخلايا وتكاثرها.

ويُعدّ الطّفح الجلدي من التّأثيرات الجانبية الشائعة أثناء علاج مرضى السرطان بالإيرلوتينيب، حيث يظهر لدى ٧٥-٩٠% من المرضى، ويكون شديداً في حوالي ١٠% من الحالات. تظهر التّأثيرات الجلدية بأشكال متعددة، مثل البثور، الحويصلات، الجفاف الجلدي، والتهابات الأظافر. وتشير بعض الأبحاث إلى أن الطّفح الجلدي الناجم عن الإيرلوتينيب مرتبط بزيادة مستويات إنترلوكين-٨ (IL-8) في الجسم، حيث يرتبط IL-8 بالالتهابات وتكوين الأوعية الدموية في العديد من أنواع السرطان. كما أظهرت الدراسات ارتباطاً إحصائياً بين ارتفاع مستويات الدواء وزيادة احتمالية حدوث الطّفح. ومن الملفت أن ظهور هذا الطّفح قد يكون مؤشراً على تحسّن طفيف في معدلات البقاء على قيد الحياة لدى مرضى السرطان، حيث وُجد أن المرضى الذين يعانون من طّفح أكثر شدّة قد يكون لديهم متوسط بقاء أطول من أولئك الذين لديهم طّفح خفيف. أما الآثار الجانبية الأخرى فتتراوح بين السميات الدموية والسميات غير الدموية كالغثيان والإقياء والإسهال وارتفاع خُمائر الكبد وغيرها^[85]

83]

الجيμισيتابين:

اعتُبر الجيميستابين على مدى أكثر من عقد معياراً علاجياً في علاج سرطان البنكرياس المتقدم. حيث تم اعتماده استناداً إلى تجربة سريرية عشوائية أثبتت تفوقه على الفلورويوراسيل ٥ SFU المُعطى بنظام الجرعات المتقطعة، وذلك من حيث الاستجابة السريرية ومتوسط البقاء الكلى. كما أشارت الدّراسة إلى أن الجيميستابين أدى إلى تحسّن ملحوظ في معدل البقاء على قيد الحياة لمدة عام واحد (١٨% مقابل ٢%). وقد أكّدت العديد من الدراسات اللاحقة التي اختبرت العلاج الأحادي بالجيμισيتابين كعلاج مقارنة، أنّ معدل البقاء على قيد الحياة

لمدة عام واحد يتراوح بين 18-28%، مما جعله إنجازاً سريرياً مهماً في علاج سرطان البنكرياس. وتشمل الأعراض الجانبية الغثيان والإقياء والإسهال والحرارة والأعراض القلبية واعتلال الأعصاب المحيطية.^[86]

الجزء الثاني – الدراسة العملية

١. هدف البحث:

إن هدف هذا البحث هو تحديد البقيا الخالية من التطور الورمي والبقيا الكلية لدى مرضى سرطان البنكرياس الغدي القنوي المتقدم موضعياً والنقلي المعالين بالايروتنيب بالمشاركة مع الجيمسيتابين.

٢. مناهج البحث وأدواته:

١, ٢ مكان وتاريخ الدراسة: شعبة الهضم في مستشفى البيروني الجامعي بدمشق ما بين ٢٠٢٣/٩ وحتى ٢٠٢٥/٣.

٢, ٢ تصميم الدراسة: دراسة حشدية راجعة وتقدمية لمرضى سرطان البنكرياس الغدي القنوي المتقدم موضعياً والنقلي من خلال استجواب المرضى المراجعين لعيادة الهضم في مستشفى البيروني الجامعي ومن خلال العودة إلى أضاير المرضى في شعبة الهضم في مشفى البيروني الجامعي المقبولين خلال فترة الدراسة (٢٠٢٣-٢٠٢٤).

٣, ٢ مجموعة الدراسة: جميع مرضى سرطان البنكرياس الغدي القنوي المتقدم موضعياً والنقلي المراجعين لمستشفى البيروني الجامعي الذين يحققون معايير الاشتمال وغير المستبعدين بمعايير الاستبعاد بعد أخذ موافقة إدارة المشفى.

٤, ٢ معايير الاشتمال:

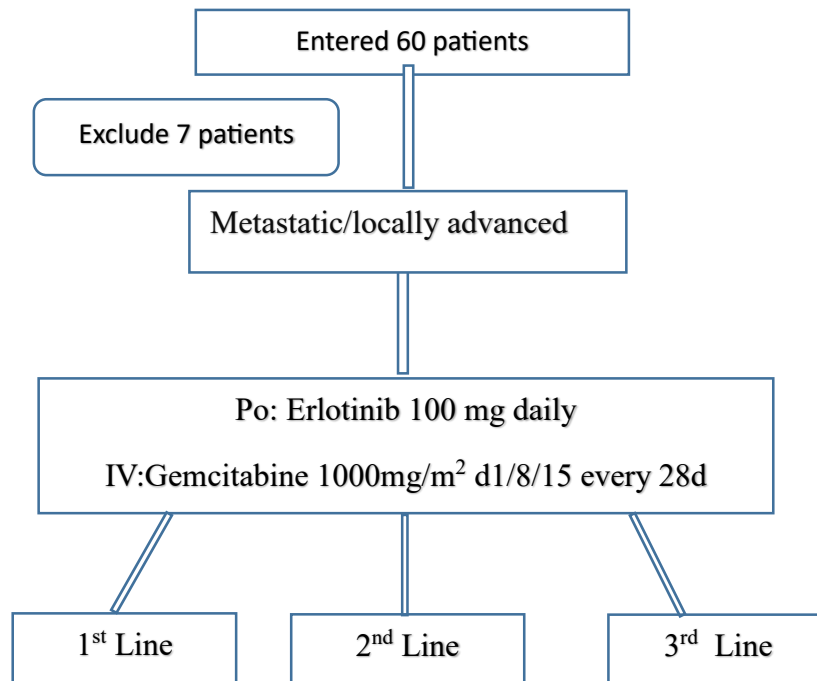
- سرطان البنكرياس المتقدم موضعياً المثبت نسيجياً والقابل للقياس شعاعياً.
- سرطان البنكرياس النقلي المثبت نسيجياً والقابل للقياس شعاعياً.

٥,٢ معايير الاستبعاد من الدراسة: تم استثناء المرضى:

- كل سرطان بنكرياس غير مثبت نسيجياً.
- كل سرطان بنكرياس غير قابل للقياس شعاعياً.
- سرطان بنكرياس قابل للجراحة.
- وجود مرض آخر مهدد للحياة (البقاء المتوقعة أقل من ٦ أشهر)

٦,٢ طريقة الدراسة:

سُجّلت بيانات المرضى والتشريح المرضي ومرحلة المرض وعدد النقائل ومكانها، وسُجّلت الاستجابة على البروتوكول العلاجي المطبق سواء في الخط الأول أو الخطوط اللاحقة، مع تقييم سريري ومخبري في كل زيارة للمستشفى لتحري وجود سمية دوائية مرتبطة بالعلاج المطبق، وتقييم شعاعي بإجراء طبقي ماسح للجسم أو Pet-ct كل 3 أشواط، وكما تم تسجيل السميات الدموية وغير الدموية للبروتوكول في حال حدوثها خلال فترة المعالجة. وقد شملت الدراسة ٦٠ مريض تم استبعاد ٧ مرضى لعدم توافقهم مع معايير الاشتمال، شملت العينة المدروسة ٥٣ مريض من المرحلتين الثالثة والرابعة تم توزيعهم إلى مجموعات بناءً على تلقيهم الإبرلوتينيب مع الجيمسيتابين كخط أول أو ثاني أو ثالث.



٧, ٢ استبيان البحث:

البيانات الشخصية:	
✓ اسم المريض/ة:	✓ العمل:
✓ العمر:	✓ السكن:
✓ الجنس: ذكر ☐ أنثى ☐	✓ الوزن:
	✓ الطول:
✓ رقم الإضبارة:	✓ الوضع العائلي:
✓ مدخن: لا ☐ نعم ☐ باكييت/سنة	✓ تناول الكحول نعم ☐ لا ☐ الكمية:
✓ السوابق المرضية:	
✓ السوابق الجراحية:	
✓ السوابق الدوائية:	
✓ السوابق العائلية:	
✓ وجود قصة عائلية للسرطان: نعم ☐ لا ☐ نوعه	

البيانات المتعلقة بسرطان البنكرياس:	
تاريخ الإصابة:	التصنيف المرحلي للورم : T N M المرحلة:
الحالة العامة للمريض PS:	مكان النقال : عظم ☐ كبد ☐ رئة ☐ دماغ ☐ أخرى:..... عدد النقال :
درجة السرطان : G	نمط النسيجي للسرطان : ☐ ADK ☐ SCC ☐ NETs ☐ Other

البيانات المتعلقة بالمعالجة:	
العلاج الكيماوي (الإيرلوتينيب مع الجيمسيتابين):	خط أول ☐ خط ثاني ☐ خط ثالث ☐
• التقييم الأول بعد ثلاث أشواط علاجية:	
طبقي محوري ☐ Pet-ct ☐ واسمات ورمية ☐	
نوع الاستجابة: استجابة تامة ☐ استجابة جزئية ☐ ثبات الحالة الورمية ☐ ترقى المرض ☐	

● التقييم الثاني بعد ستة أشواط علاجية:

☐ طبقي محوري ☐ Pet-ct ☐ واسمات ورمية ☐ ترقّي المرض
 نوع الاستجابة: ☐ استجابة تامة ☐ استجابة جزئية ☐ ثبات الحالة الورمية ☐ ترقّي المرض

● التقييم الثالث بعد تسعة أشواط:

☐ طبقي محوري ☐ Pet-ct ☐ واسمات ورمية ☐ ترقّي المرض
 نوع الاستجابة: ☐ استجابة تامة ☐ استجابة جزئية ☐ ثبات الحالة الورمية ☐ ترقّي المرض

● التقييم الرابع بعد ١٢ شوط علاجي:

☐ طبقي محوري ☐ Pet-ct ☐ واسمات ورمية ☐ ترقّي المرض
 نوع الاستجابة: ☐ استجابة تامة ☐ استجابة جزئية ☐ ثبات الحالة الورمية ☐ ترقّي المرض

● البقيا الخالية من التطور الورمي (بالأشهر):

● البقيا الكلية (بالأشهر):

تقييم السمية الدوائية:			
التأثير الجانبي	الحدوث	مدة العلاج	الدرجة
طفح جلدي			
الإسهال			
أعراض صدرية			
تعب			
غثيان - إقياء			
أخرى			

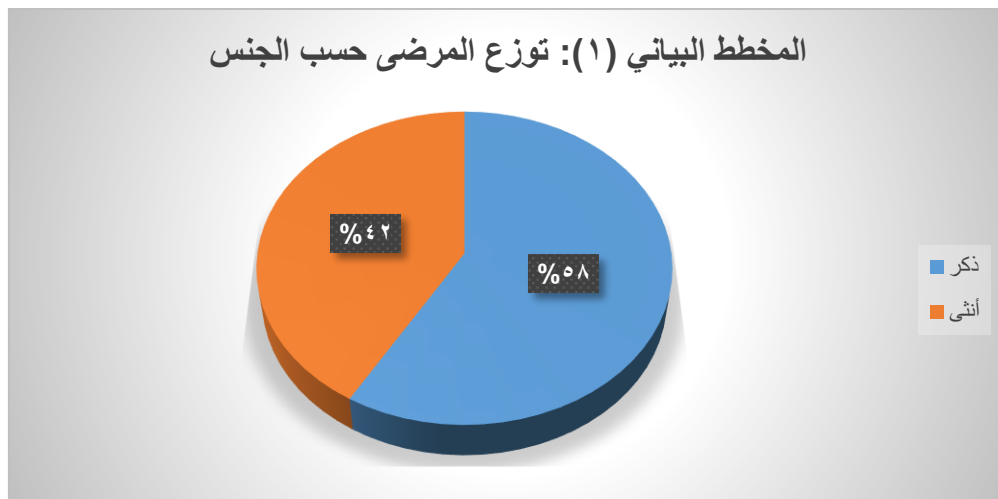
٣. النتائج:

شملت الدراسة ٥٣ مريضاً بسرطان البنكرياس الغدي القنوي المتقدم موضعياً والنقيلي.

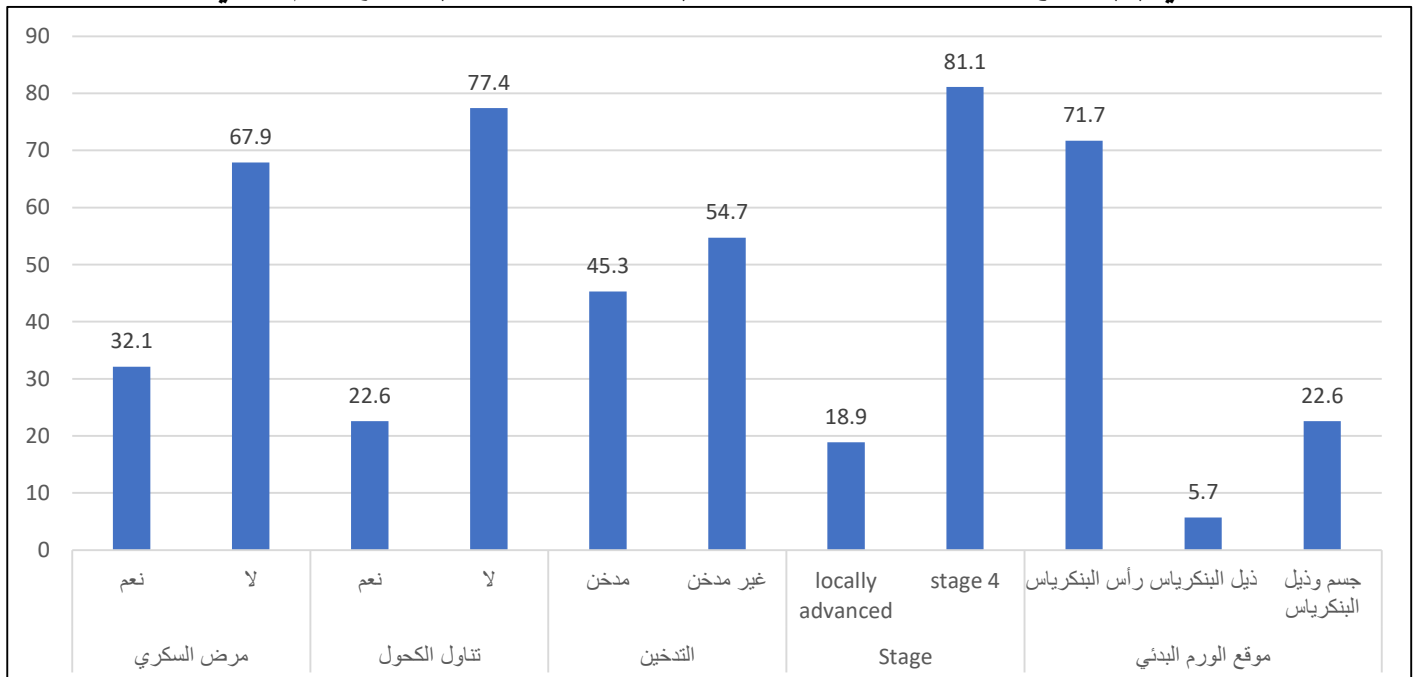
١,٣ وصف عينة الدراسة:

الجدول (٤): وصف عينة الدراسة:			
النسبة %	العدد		
58.5	31	ذكر	الجنس
41.5	22	أنثى	
32.1	17	نعم	مرض السكري
67.9	36	لا	
22.6	12	نعم	تناول الكحول
77.4	41	لا	
45.3	24	مدخن	التدخين
54.7	29	غير مدخن	
٠	٠	0	الحالة الأدائية PS للمريض
٠	٠	1	
41.5	22	2	
58.5	31	3	
٧١,٧	٣٨	رأس البنكرياس	موقع الورم البدني
٥,٧	٣	ذيل البنكرياس	
٢٢,٦	١٢	جسم وذيل البنكرياس	
18.9	10	locally advanced	Stage
81.1	43	stage 4	
43.4	23	أول	ترتيب الإبرلوتينيب كخط علاجي
43.4	23	ثاني	
13.2	7	ثالث	
13.2	7	تراجع قيمة الواسم	الواسم CA19-9
24.5	13	استقرار قيمة الواسم	
35.8	19	ارتفاع قيمة الواسم	
26.4	14	لم يجرى بسبب الوفاة	

تراوحت أعمار أفراد العينة بين ٣٥ سنة و ٧٩ سنة (المتوسط ٦٣ سنة)، كما يتبين أن ٦٧,٩% من المرضى غير مصابين بداء السكري، وأن ٧٧,٤% منهم لا يتناولون الكحول، كما أن ٥٤,٧% من العينة المدروسة غير مدخنين، و يلاحظ أن نسبة المرضى غير القادرين على العمل تماماً ويحتاجون للراحة خلال اليوم قد ٥٨,٥%، و نسبة المرضى الذين كان الورم البدئي لديهم في رأس البنكرياس ٧١,٧% ، كما أن ٨١,١% منهم انتقل لديهم المرض لأعضاء بعيدة أي أصبح سرطاناً نقلياً، كذلك فإن ٤٣,٤% من المرضى قد تلقوا لديهم الايرلوتينيب الترتيب الأول والثاني كخط علاجي، وفيما يخص الواسم CA19-9 فقد ارتفعت قيمته عند ٣٥,٨% من أفراد العينة المدروسة.



المخطط البياني (٢): توزيع عينة المرضى حسب السوابق (سكري، كحول، تدخين) وموقع الورم البدئي و stage



٢,٣ التقييم الشعاعي للمرضى:

٦٩,٨% قد أجروا الصورة الشعاعية من النوع CT، كما توفي ما نسبته ٤١,٩% عند التقييم الشعاعي بعد ٣ أشهر، وتوفي ٥٢,٢% عند التقييم الشعاعي الثاني بعد ٦ أشهر، وأيضاً توفي ما نسبته ٥٧,١% عند التقييم الشعاعي بعد ٩ أشهر، فتكون بالمحصلة نسبة من توفوا حوالي ٨٦,٨%.

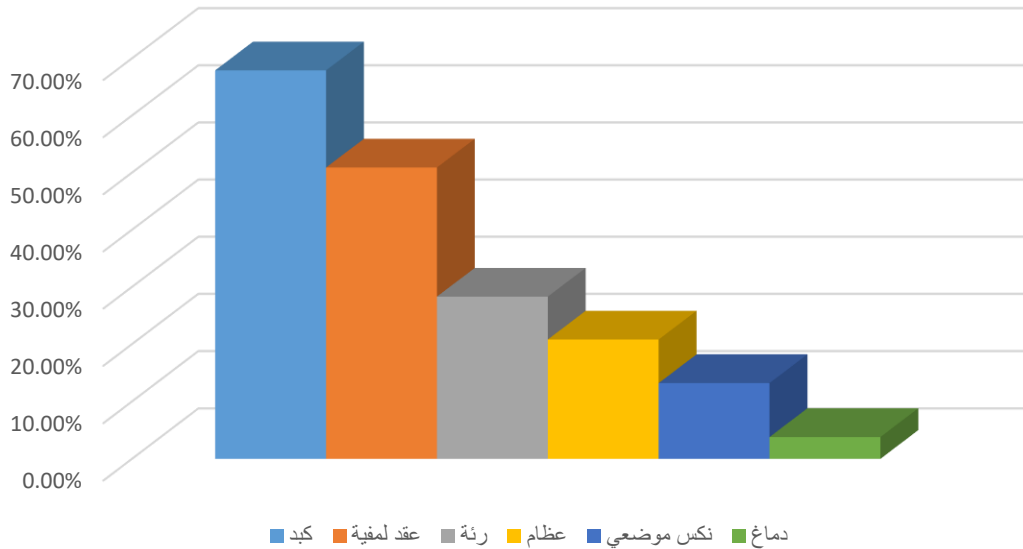
الجدول (٥): التقييم الشعاعي للمرضى:			
النسبة %	العدد		
69.8	37	CT	نوع التقييم الشعاعي
9.4	5	PET-CT	
20.8	11	لم يجرى بسبب الوفاة	
0	0	استجابة تامة	التقييم الشعاعي الأول بعد ٣ أشهر
27.9	12	استجابة جزئية	
30.2	13	ثبات الموجودات الشعاعية	
41.9	18	تطور المرض	
0	0	استجابة تامة	التقييم الشعاعي الثاني بعد ٦ أشهر
4.3	1	استجابة جزئية	
43.5	10	ثبات الموجودات الشعاعية	
52.2	12	تطور المرض	
0	0	استجابة تامة	التقييم الشعاعي الثالث بعد ٩ أشهر
0	0	استجابة جزئية	
42.9	3	ثبات الموجودات الشعاعية	
57.1	4	تطور المرض	
13.2	7	استمرار المعالجة	النتيجة
86.8	46	الوفاة	

٣,٣ موقع النقائل:

كانت أشيع توضعات النقائل في الكبد بنسبة ٦٧,٩% (٣٦ مريض)، تلاها العقد اللمفية بنسبة ٥٠,٩% (٢٧ مريض).

الجدول (٦): توزيع عينة الدراسة حسب مواقع النقائل:		
النسبة %	العدد	الموقع
٦٧,٩	٣٦	كبد
٥٠,٩	٢٧	عقد لمفية
٢٨,٣	١٥	رئة
٢٠,٨	١١	عظام
١٣,٢	٧	نكس موضعي
٣,٨	٢	دماغ

المخطط البياني (٣): توزيع عينة الدراسة حسب موقع النقائل



٤,٣ دراسة معدل الفائدة السريرية عند إضافة الإبرلوتينيب لمعالجة المرضى:

في هذا القسم سنتم دراسة البقيا الكلية للمرضى الذين اتخذوا الإبرلوتينيب كعلاج لهم إما كخط أول أو ثاني أو

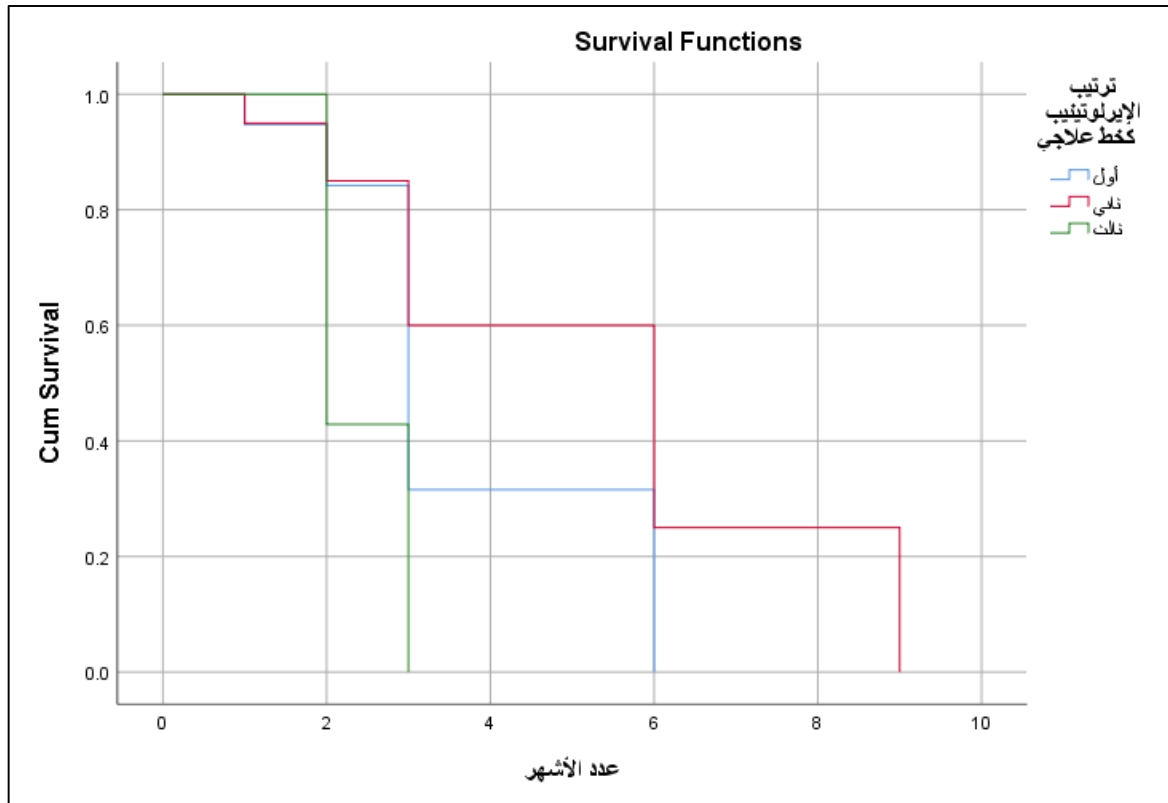
ثالث عن طريق اختبار Kaplan-maier، الجداول التالية توضح نتائج الاختبار:

الجدول (٧): تقدير أيام البقيا الكلّية للمرضى الذين تلقوا الإبرلوتينيب كخط علاجي:							
ترتيب الإبرلوتينيب كخط علاجي		مدة الاستشفاء بالأشهر	النتيجة	احتمال البقاء على قيد الحياة		متوسط عدد أشهر البقيا المقدرة	p-value ^a
أول	1	1.000	الوفاة	.947	.051	3.737	0.002*
	2	2.000	الوفاة	.	.		
	3	2.000	الوفاة	.842	.084		
	4	3.000	الوفاة	.	.		
	5	3.000	الوفاة	.	.		
	6	3.000	الوفاة	.	.		
	7	3.000	الوفاة	.	.		
	8	3.000	الوفاة	.	.		
	9	3.000	الوفاة	.	.		
	10	3.000	الوفاة	.	.		
	11	3.000	الوفاة	.	.		
	12	3.000	الوفاة	.	.		
	13	3.000	الوفاة	.316	.107		
	14	6.000	الوفاة	.	.		
	15	6.000	الوفاة	.	.		
	16	6.000	الوفاة	.	.		
	17	6.000	الوفاة	.	.		
	18	6.000	الوفاة	.	.		
	19	6.000	الوفاة	.000	.000		
ثاني	1	1.000	الوفاة	.950	.049	5.350	
	2	2.000	الوفاة	.	.		
	3	2.000	الوفاة	.850	.080		
	4	3.000	الوفاة	.	.		
	5	3.000	الوفاة	.	.		
	6	3.000	الوفاة	.	.		
	7	3.000	الوفاة	.	.		
	8	3.000	الوفاة	.600	.110		
	9	6.000	الوفاة	.	.		
	10	6.000	الوفاة	.	.		

	11	6.000	الوفاة	.	.		
	12	6.000	الوفاة	.	.		
	13	6.000	الوفاة	.	.		
	14	6.000	الوفاة	.	.		
	15	6.000	الوفاة	.250	.097		
	16	9.000	الوفاة	.	.		
	17	9.000	الوفاة	.	.		
	18	9.000	الوفاة	.	.		
	19	9.000	الوفاة	.	.		
	20	9.000	الوفاة	.000	.000		
ثالث	1	2.000	الوفاة	.	.	2.429	
	2	2.000	الوفاة	.	.		
	3	2.000	الوفاة	.	.		
	4	2.000	الوفاة	.429	.187		
	5	3.000	الوفاة	.	.		
	6	3.000	الوفاة	.	.		
	7	3.000	الوفاة	.000	.000		
a. Log Rank test							
دال عند ٠,٠٥ *							

تشير النتائج أعلاه إلى أنّ متوسط عدد أشهر البقاء للمرضى الذين اتخذوا الإبرلوتينيب كخط علاجي أول ٣,٧٣٧ شهراً، ومتوسط عدد أشهر البقاء للمرضى الذين اتخذوا الإبرلوتينيب كخط علاجي ثاني ٥,٣٥٠ شهراً، كما أن متوسط عدد أشهر البقاء للمرضى الذين اتخذوا الإبرلوتينيب كخط علاجي ثالث ٢,٤٢٩ شهراً، ويتضح أنه توجد فروق معنوية بين متوسط عدد أشهر البقاء للمتعالجين بالإبرلوتينيب كخط علاجي أول وثاني وثالث، حيث كانت قيمة p-value أصغر من ٠,٠٥، وتعود هذه الفروق لمتوسط أيام البقاء للمتعالجين بالإبرلوتينيب كخط علاجي ثاني.

المخطط البياني (٤): البقاء على قيد الحياة للمرضى المتعالجين بالايبرلوتينيب



الجدول (٨): قيم PFS و OS لاتخاذ الايبرلوتينيب كخط علاجي:

٣,٧٣٧	Median	Overall survival, months	أول	اتخاذ الايرلوتينيب كخط علاجي
3.485 to 4.515	Range			
٢,٦٠٣	Median	Progression free survival, months		
2.135 to 3.397	Range			
٥,٣٥٠	Median	Overall survival, months	ثاني	
4.122 to 8.878	Range			
٤,٣٧٣	Median	Progression free survival, months		
3.346 to 7.627	Range			
٢,٤٢٩	Median	Overall survival, months	ثالث	
2.145 to 4.781	Range			
١,٧٨١	Median	Progression free survival, months		
1.32-1.95	Range			

Log rank p-value: < 0.05

بلغ متوسط OS عند اتخاذ الايرلوتينيب كخط أول ٣,٧٣٧ شهر (٣,٤٨٥-٤,٥١٥ شهر)، مقابل ٥,٣٥٠ شهر (٤,١٢٢-٨,٨٧٨ شهر) عند اتخاذ كخط ثاني، وأخيراً ٢,٤٢٩ شهر (٢,١٤٥-٤,٧٨١ شهر) عند اتخاذ كخط ثالث.

بلغ متوسط PFS عند اتخاذ الايرلوتينيب كخط أول ٢,٦٠٣ شهر (٢,١٣٥-٣,٣٩٧ شهر)، مقابل ٤,٣٧٣ شهر (٣,٣٤٦-٧,٦٢٧ شهر) عند اتخاذ كخط ثاني، وأخيراً ١,٧٨١ شهر (١,٣٢-١,٩٥ شهر) عند اتخاذ كخط ثالث.

مما سبق يتضح وجود فرق حقيقي بين زمن البقاء الكلية والبقاء الخالية من التطور الورمي لصالح من اتخذوا الايرلوتينيب كخط علاجي ثانٍ، ويدل على ذلك قيمة p-value الأصغر من ٠,٠٠٥.

٥,٣ دراسة قيم PFS و OS حسب تطور الطفح الجلدي:

الجدول (٩): قيم PFS و OS حسب تطور الطفح الجلدي:

٣,٥٠٣	Median	Overall survival, months	ليس لديهم طفح جلدي (n=40)
2.981 to 4.497	Range		
٢,٦٧٠	Median	Progression free survival, months	الطفح الجلدي
2.121 to 3.330	Range		
٤,٨٢٨	Median	Overall survival, months	لديهم طفح جلدي (n=13)
3.228 to 9.772	Range		
٤,٢٠٠	Median	Progression free survival, months	
3.110 to 7.800	Range		

بلغ متوسط OS عند المرضى الذين لديهم طفح جلدي (٤,٨٢٨ شهر) مقابل (٣,٥٠٣ شهر) لدى المرضى الذين ليس لديهم طفح جلدي.

بلغ متوسط PFS عند المرضى الذين لديهم طفح جلدي (٤,٢٠٠ شهر) مقابل (٢,٦٧٠ شهر) لدى المرضى الذين ليس لديهم طفح جلدي.

مما سبق يتضح عدم وجود فرق حقيقي بين زمن بقاء المرضى اللذين عانوا من الطفح الجلدي واللذين لم يعانون منه، ويدل على ذلك قيمة p-value الأكبر من ٠,٠٥.

٦,٣ دراسة قيم PFS و OS حسب مرحلة الورم:

الجدول (١٠): قيم PFS و OS حسب مرحلة الورم:

5	Median	Overall survival, months	locally advanced
	Range		
0.842 to 9.158			
3	Median	Progression free survival, months	stage
	Range		
0.690 to 5.310			
4	Median	Overall survival, months	stage 4
	Range		
3.454 to 4.546			
3	Median	Progression free survival, months	
	Range		
2.611 to 3.389			

يتضح من الجدول السابق أن نصف مرضى المجموعة الأولى locally advanced قد عاشوا لمدة تقل عن ٥ أشهر منذ الإصابة وحتى الوفاة ونصفهم الآخر قد عاشوا لفترة تزيد عن ٥ أشهر، أما فيما يتعلق بالفترة التي عاش فيها مرضى المجموعة الأولى locally advanced دون تقدم للمرض فقد عاش نصفهم لمدة تقل عن ٣ أشهر ونصفهم الآخر قد عاشوا لفترة زادت عن ٣ أشهر دون تقدم للمرض.

يتضح من الجدول السابق أن نصف مرضى المجموعة الثانية stage 4 قد عاشوا لمدة تقل عن ٤ أشهر منذ الإصابة وحتى الوفاة ونصفهم الآخر قد عاشوا لفترة تزيد عن ٤ أشهر، أما فيما يتعلق بالفترة التي عاش فيها مرضى المجموعة الثانية stage 4 دون تقدم للمرض فقد عاش نصفهم لمدة تقل عن ٣ أشهر ونصفهم الآخر قد عاشوا لفترة زادت عن ٣ أشهر دون تقدم للمرض.

كما يتضح عدم وجود فرق حقيقي بين زمن بقاء مرضى المجموعة الأولى locally advanced و مرضى المجموعة الثانية stage 4 ، ويدل على ذلك قيمة p-value الأكبر من ٠,٠٥.

٧,٣ العلاقة بين التقييم الشعاعي والنتيجة:

الجدول (١١): العلاقة بين التقييم الشعاعي والنتيجة:

p-value ^a	نتائج المرضى					
	الوفاة		استمرار المعالجة			
	النسبة%	العدد	النسبة%	العدد		
0.039*	٦٦,٧	٨	٣٣,٣	٤	استجابة جزئية	التقييم الشعاعي الأول بعد ٣ أشهر
	٧٦,٩	١٠	٢٣,١	٣	ثبات الموجودات الشعاعية	
	٨٣,٧	٣٦	١٦,٣	٧	تطور المرض	
0.007*	٠	٠	١٠٠	١	استجابة جزئية	التقييم الشعاعي الثاني بعد ٦ أشهر
	٥٠	٥	٥٠	٥	ثبات الموجودات الشعاعية	
	٧٣,٩	١٧	٢٦,١	٦	تطور المرض	
0.008*	٠	٠	١٠٠	٣	ثبات الموجودات الشعاعية	التقييم الشعاعي الثالث بعد ٩ أشهر
	١٠٠	٤	٠	٠	تطور المرض	

يلاحظ وجود علاقة هامة إحصائياً بين:

- نتائج المرضى وتقييمهم الشعاعي الأول بعد ٣ أشهر، حيث قيمة p-value أصغر من ٠,٠٥.
- نتائج المرضى وتقييمهم الشعاعي الثاني بعد ٦ أشهر، حيث قيمة p-value أصغر من ٠,٠٥.
- نتائج المرضى وتقييمهم الشعاعي الثالث بعد ٩ أشهر، حيث قيمة p-value أصغر من ٠,٠٥.

٨,٣ العلاقة بين الواسم CA19-9 والنتيجة:

الجدول (١٢): العلاقة بين الواسم CA19-9 والنتيجة:

p-value ^a	نتائج المرضى					
	الوفاة		استمرار المعالجة			
	النسبة %	العدد	النسبة %	العدد		
0.000*	٤٢,٩	٣	٥٧,١	٤	تراجع قيمة الواسم	الواسم CA19-9
	٧٦,٩	١٠	٢٣,١	٣	استقرار قيمة الواسم	
	١٠٠	١٩	٠	٠	ارتفاع قيمة الواسم	
	١٠٠	١٤	٠	٠	لم يجرى بسبب الوفاة	

تشير النتائج في الجدول السابق إلى وجود علاقة هامة إحصائياً بين الواسم CA19-9 ونتائج المرضى، ويدل على ذلك قيمة p-value الأصغر من ٠,٠٥.

٩, ٣ العلاقة بين الاستجابة للعلاج وحدوث الطفح الجلدي:

الجدول (١٣): العلاقة بين الاستجابة للعلاج وحدوث الطفح الجلدي:

p-value ^a	الطفح الجلدي					
	يوجد		لا يوجد			
	النسبة %	العدد	النسبة %	العدد		
0.007*	٣٠,٨	٤	٦٩,٢	٩	ثبات الموجودات الشعاعية	التقييم الشعاعي الأول بعد ٣ أشهر
	٥٨,٣	٧	٤١,٧	٥	استجابة جزئية	
	٥,٦	١	٩٤,٤	١٧	تطور المرض	
0.260	60	6	40	4	ثبات الموجودات الشعاعية	التقييم الشعاعي الثاني بعد ٦ أشهر
	100	1	0	0	استجابة جزئية	
	33.3	4	66.7	8	تطور المرض	
0.147	100	3	0	0	ثبات الموجودات الشعاعية	التقييم الشعاعي الثالث بعد ٩ أشهر
	50	2	50	2	تطور المرض	

تشير النتائج إلى وجود علاقة هامة إحصائياً بين حدوث الطفح الجلدي والتقييم الشعاعي الأول بعد ٣ أشهر، ويدل على ذلك قيمة p-value الأقل من ٠,٠٥.

وتدل النتائج على عدم وجود علاقة هامة إحصائياً بين حدوث الطفح الجلدي والتقييم الشعاعي الثاني والثالث، ويدل على ذلك قيمة p-value الأكبر من ٠,٠٥.

١٠,٣ العلاقة بين حدوث الطفح الجلدي والواسم CA19-9:

الجدول (١٤): العلاقة بين حدوث الطفح الجلدي والواسم 9-CA19:						
p-value ^a	الطفح الجلدي					
	يوجد		لا يوجد			
	النسبة %	العدد	النسبة %	العدد		
0.054	٤٢,٩	٣	٥٧,١	٤	تراجع قيمة الواسم	الواسم 9-CA19
	٤٦,٢	٦	٥٣,٨	٧	استقرار قيمة الواسم	
	١٥,٨	٣	٨٤,٢	١٦	ارتفاع قيمة الواسم	
	٧,١	١	٩٢,٩	١٣	لم يجرى بسبب الوفاة	

تشير النتائج في الجدول السابق إلى عدم وجود علاقة هامة إحصائياً بين الواسم CA19-9 وحدث الطفح الجلدي، ويدل على ذلك قيمة p-value الأكبر من ٠,٠٥.

١١,٣ السمية الناجمة عن العلاج الدوائي:

تم دراسة السمية الدوائية الناجمة عن العلاج الدوائي اعتماداً على CTCAE حيث تم تصنيفها إلى أربع درجات:

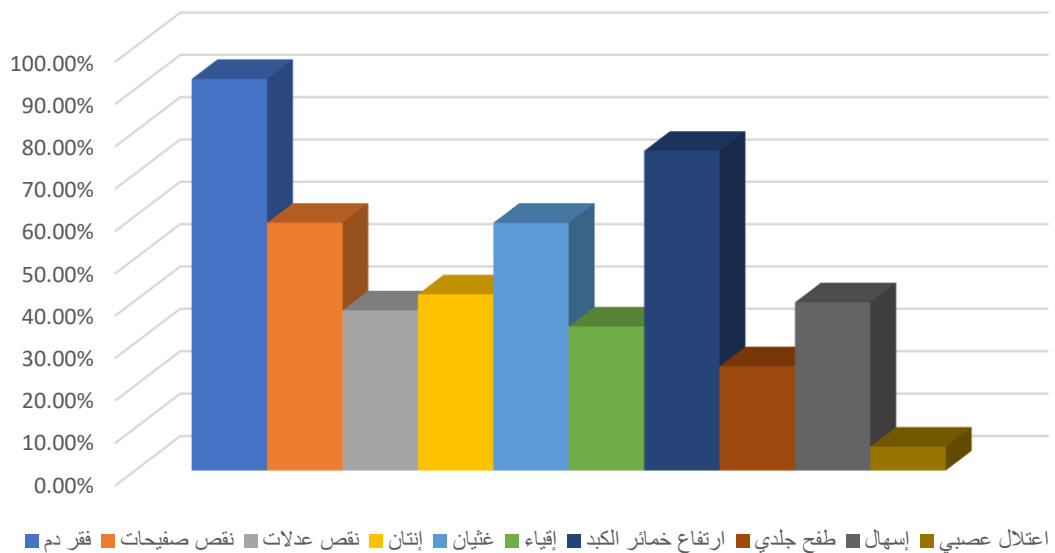
- الدرجة ١: سمية خفيفة
- الدرجة ٢: سمية متوسطة
- الدرجة ٣: سمية شديدة
- الدرجة ٤: سمية مهددة للحياة

لوحظ وجود فقر دم لدى ٤٩ مريض بنسبة ٩٢,٤% معظمها من الدرجة ١ (٤٧,١%). نقص صفيحات لدى ٣١ مريض بنسبة ٥٨,٤% معظمها من الدرجة ١ (٣٧,٧%), نقص عدلات لدى ١٣ مريض بنسبة ٣٧,٧% معظمها من الدرجة ٢ (٢٤,٥%), إنتان لدى ٢٢ مريض بنسبة ٤١,٥% معظمها من الدرجة ٢ (٢٢,٦%). كما لوحظ وجود غثيان لدى ٣١ مريض بنسبة ٥٨,٤% وإقياء لدى ١٨ مريض بنسبة ٣٣,٩% وارتفاع خماثر كبد لدى ٤٠ مريض بنسبة ٧٥,٤% وإسهال لدى ٢١ مريض بنسبة ٣٩,٦%, وأخيراً لوحظ وجود اعتلال عصبي حسي لدى ثلاث مرضى بنسبة ٥,٦%.

الجدول (١٥): السمية الناجمة عن العلاج الدوائي:

الكل	٤	٣	٢	١	
فقر دم	١ (١,٨%)	٢ (٣,٦%)	٢١ (٣٩,٦%)	٢٥ (٤٧,١%)	٤٩ (٩٢,٤%)
نقص صفيحات	١ (١,٨%)	٢ (٣,٦%)	٩ (١٦,٩%)	٢٠ (٣٧,٧%)	٣١ (٥٨,٤%)
نقص عدلات	١ (١,٨%)	١ (١,٨%)	١٣ (٢٤,٥%)	٥ (٩,٤%)	٢٠ (٣٧,٧%)
إنتان	—	٤ (٧,٢%)	١٢ (٢٢,٦%)	٦ (١١,٣%)	٢٢ (٤١,٥%)
غثيان	—	١ (١,٨%)	١٠ (١٨,٨%)	٢٠ (٣٧,٧%)	٣١ (٥٨,٤%)
إقياء	—	٢ (٣,٦%)	٧ (١٣,٢%)	٩ (١٦,٩%)	١٨ (٣٣,٩%)
ارتفاع خمائر الكبد	—	٢ (٣,٦%)	١٩ (٣٥,٨%)	١٩ (٣٥,٨%)	٤٠ (٧٥,٤%)
طفح جلدي					١٣ (٢٤,٥%)
إسهال	—	٢ (٣,٦%)	٧ (١٣,٢%)	١٢ (٢٢,٦%)	٢١ (٣٩,٦%)
اعتلال عصبي	—	—	١ (١,٨%)	٢ (٣,٦%)	٣ (٥,٦%)

المخطط البياني (٥): السمية الناجمة عن العلاج الدوائي



٤. المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:

يمثل سرطان البنكرياس مشكلة صحية مهمة. بين أورام الجهاز الهضمي، يحتل المرتبة الأخيرة في معدل البقاء على قيد الحياة لمدة خمس سنوات. خلال العقد الماضي، كان جيمسيتابين، الذي يتم إعطاؤه في جرعة مدتها ٣٠ دقيقة، هو العلاج الكيميائي القياسي لسرطان البنكرياس الغدي القنوي. وكما تم الإبلاغ عنه مؤخراً، فإن إضافة إيرلوتينيب إلى جيمسيتابين أدى إلى تحسين نتائج الجيمسيتابين وحده، مما أدى إلى انخفاض بنسبة ١٨% في خطر الوفاة ($HR = 0.82$). ومع ذلك، وعلى الرغم من هذه التطورات، لا يزال متوسط البقاء على قيد الحياة الإجمالي حوالي ٦ أشهر. وبالتالي، من الضروري مواصلة البحث عن عوامل أو استراتيجيات علاجية جديدة من أجل تحسين هذه النتائج.

تشمل خيارات العلاج من الخط الأول لسرطان البنكرياس المتقدم أو النقيلي FOLFIRINOX (مزيج من حمض الفولينيك، ويُسمى أيضاً leucovorin، مع ٥-فلورويوراسيل، إيرينوتيكان وأوكساليبلاتين)، وأيضاً جيمسيتابين بالإضافة إلى nab-paclitaxel لدى المرضى الذين يتمتعون بحالة أداء جيدة، والعلاج المفرد بجيمسيتابين لدى المرضى الذين لديهم حالة أداء سيئة، إضافة للمشاركة الدوائية بين الجيمسيتابين والإيرلوتينيب. خيارات العلاج من الخط الثاني محدودة، ولم يتم إثبات بشكل قاطع أن العلاج الكيميائي اللاحق يحسن معدلات البقاء على قيد الحياة بعد فشل العلاج الكيميائي من الخط الأول. وقد وجدت دراستنا فائدة لمشاركة الجيمسيتابين مع الإيرلوتينيب حيث أبدت فعالية سريرية جيدة. مع وجود أفضلية لاستخدام هذه المشاركة الدوائية كخط علاجي ثاني أو أول على استخدامها كخط علاجي ثالث. كذلك توصل Larson وآخرون حيث أشاروا إلى أن القدرة على التحمل كانت ممتازة، وكانت النتائج أفضل من المتوقع كخط علاجي ثاني في سرطان البنكرياس بعد فشل الخط العلاجي الأول، أو كخيار بديل من الخط الأول لدى المرضى غير القادرين على تحمل الأنظمة العلاجية الأكثر قوة. ولاستخلاص النتائج بشكل أفضل، تمت مقارنة دراستنا مع دراسة Mie وزملاؤه^[6] المنشورة عام 2020، التي تمت على 56 مريض، ودراسة Haas وزملاؤه^[13] المنشورة عام 2018، ودراسة Irigoyen وزملاؤه^[14] المنشورة عام ٢٠١٧، ودراسة Park وزملاؤه^[15] المنشورة عام ٢٠١٣.

١,٤ المقارنة مع دراسة Mie وزملائه:

دراسة أجريت في اليابان على مرضى سرطان البنكرياس غير القابل للاستئصال الجراحي ما بين ٢٠١٤

و ٢٠٢٠ في مستشفى Hospital Cancer Institute Foundation for cancer Research of

Japanese والذين تلقوا المعالجة باللايرلوتينيب مع الجيمسيتابين.

متوسط العمر كان متماثل في الدراستين (٦٣ سنة). معظم المرضى في الدراستين كانوا من الذكور (بنسبة

٦٠,٧% في دراسة Mie، ٥٨,٥% في دراستنا). بالنسبة للحالة الأدائية للمريض (PS) فإن معظم المرضى

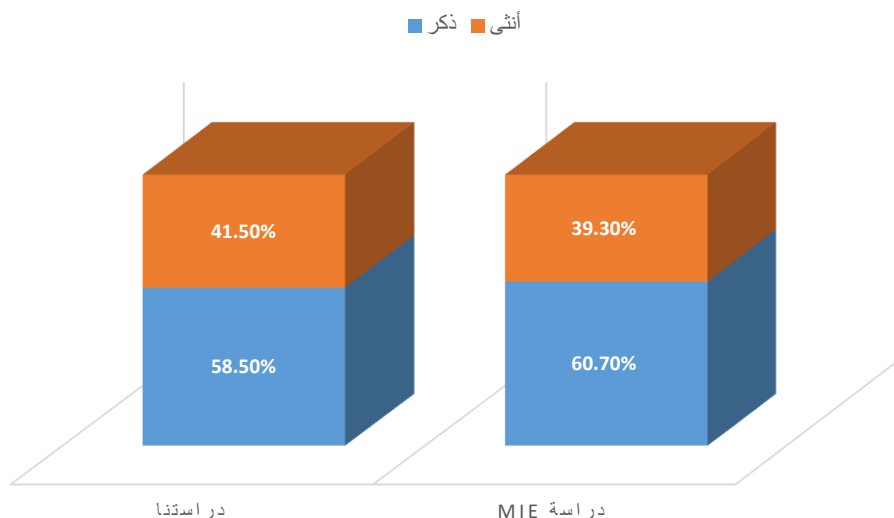
دراسة Mie كانوا ضمن الفئة ٠ (أي يستطيعوا القيام بأداء طبيعي)، بينما في دراستنا كان معظم المرضى ضمن

الفئة ٣ (أي المريض غير قادر على العمل ويقضي أكثر من نصف اليوم جالساً).

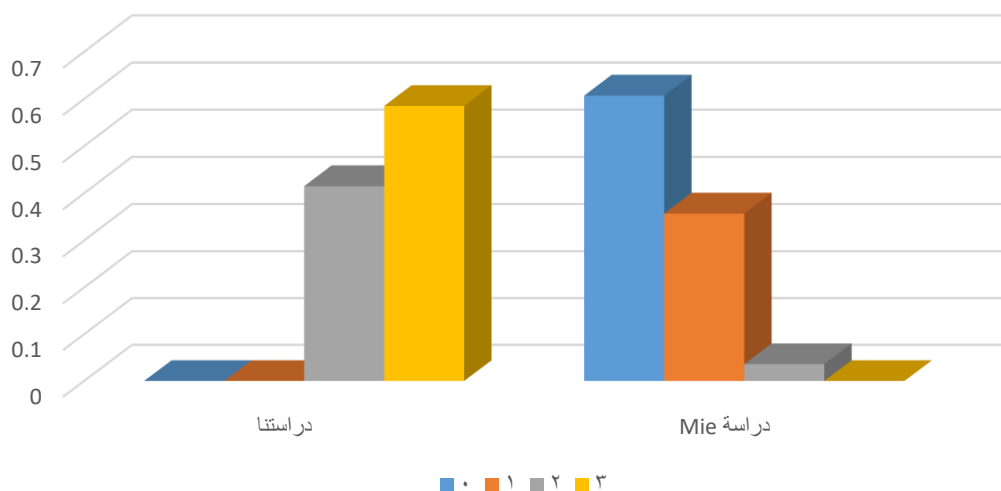
الجدول (١٦): المقارنة بين دراستنا ودراسة Mie من حيث سمات المرضى:

دراسة Mie	دراستنا		
٦٣ (٧٧-٤٠)	٦٣ (٧٩-٣٥)	متوسط العمر (سنة)	
٣٤ (٦٠,٧%)	٣١ (٥٨,٥%)	ذكر	الجنس
٢٢ (٣٩,٣%)	٢٢ (٤١,٥%)	أنثى	
٣٤ (٦٠,٧%)	—	0	PS
٢٠ (٣٥,٧%)	—	1	
٢ (٣,٦%)	٢٢ (٤١,٥%)	2	
—	٣١ (٥٨,٥%)	3	

المخطط البياني (٦): المقارنة بين دراستنا ودراسة MIE من حيث التوزيع الجنسي للمرضى



المخطط البياني (٧): المقارنة بين دراستنا ودراسة Mie من حيث الحالة الأدائية للمرضى (PS)



معظم المرضى في كلتا الدراستين كان المرض لديهم نقائلي (٦٦,١% في دراسة Mie، ٨١,١% في دراستنا)،

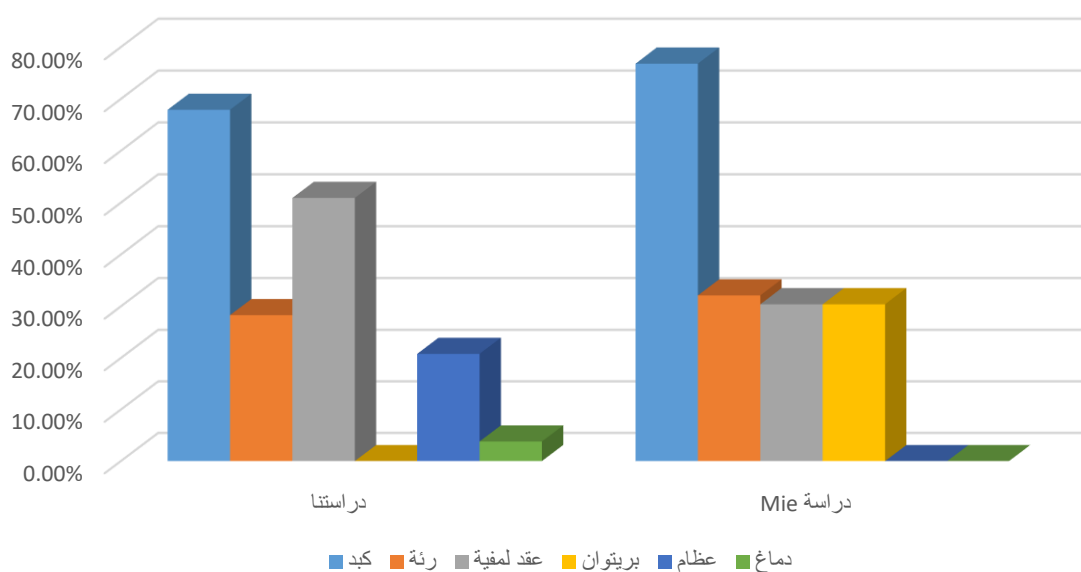
أشيع توضعات النقائل كانت إلى الكبد في كلتا الدراستين (٧٦,٨% في دراسة Mie، ٦٧,٩% في دراستنا)،

تلاها الرئة في دراسة Mie (٣٢,١%)، والعقد اللمفية في دراستنا (٥٠,٩%).

الجدول (١٧): المقارنة بين دراستنا ودراسة Mie من حيث سمات الورم:

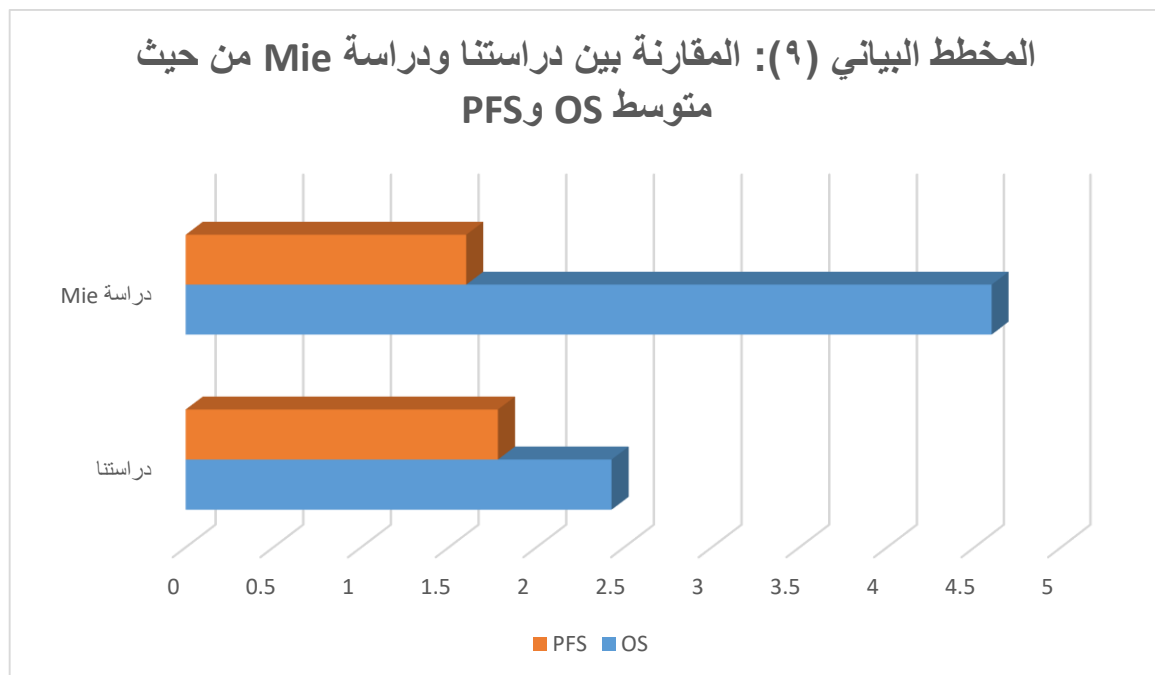
دراسة Mie	دراستنا		
١ (١,٨) %	١٠ (١٨,٩) %	متقدم موضعياً	مرحلة الورم
٣٧ (٦٦,١) %	٤٣ (٨١,١) %	نقلي	
١٨ (٣٢,١) %		ناكس	
٤٣ (٧٦,٨) %	٣٦ (٦٧,٩) %	كبد	موقع النقائل
١٨ (٣٢,١) %	١٥ (٢٨,٣) %	رئة	
١٧ (٣٠,٤) %	٢٧ (٥٠,٩) %	عقد لمفية	
١٧ (٣٠,٤) %	—	بريتوان	
—	١١ (٢٠,٨) %	عظام	
—	٢ (٣,٨) %	دماغ	

المخطط البياني (٨): المقارنة بين دراستنا ودراسة Mie من حيث موقع النقائل



من بين ٥٦ مريض في دراسة Mie، تم استخدام المشاركة الدوائية (ايرلوتينيب + جيسميئاتين) لدى ٤٢ مريض كخط علاجي ثالث، بينما لدى بقية المرضى (١٤ مريض) تم استخدامها كخط علاجي رابع. بينما في دراستنا تم استخدام المشاركة الدوائية كخط علاجي ثالث لدى ٧ مرضى فقط. وبمقارنة متوسط OS و PFS عند استخدام المشاركة الدوائية كخط علاجي ثالث لاحظنا ما يلي:

بلغ متوسط OS في دراسة Mie (٤,٦ شهر) بينما في دراستنا (٢,٤٢٩ شهر)، وبلغ متوسط PFS في دراسة Mie (١,٦ شهر) بينما في دراستنا (١,٧٨١ شهر). بالتالي قد توصلت كلتا الدراستين إلى أن استخدام هذه المشاركة الدوائية كخط علاجي ثالث غير فعالة في زيادة معدل البقيا خاصة البقيا الخالية من الورم. مع ملاحظة أن معدل البقيا الكلية كان أعلى في دراسة Mie ربما يُعزى ذلك للحالة الأدائية الأفضل للمرضى في دراسة Mie مقارنة بمرضى دراستنا، كما هو موضح في الجدول (١٧)



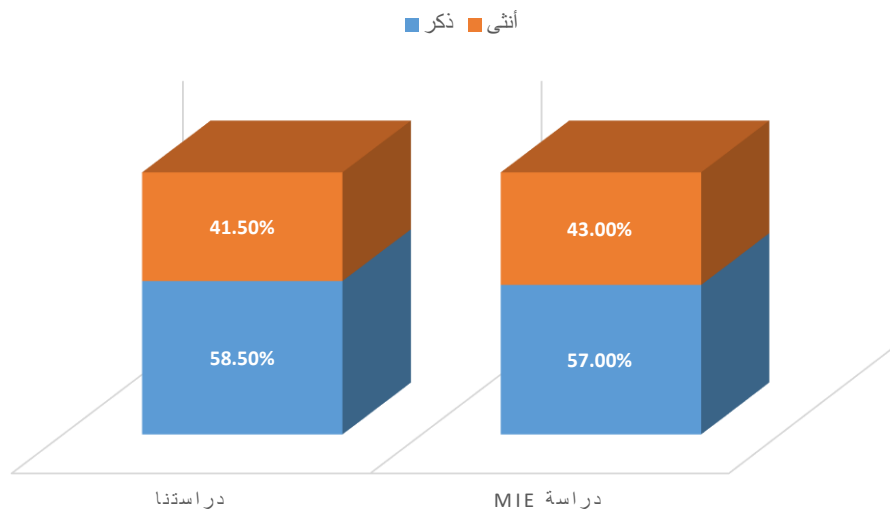
٢,٤ المقارنة مع دراسة Irigoyen وزملائه:

دراسة أجريت في إسبانيا على مرضى سرطان البنكرياس النقيلي بين عامي ٢٠١١ و٢٠١٣، شملت ٦٠ مريض تلقوا المشاركة الدوائية (ايرلوتينيب + جيمسيتابين).

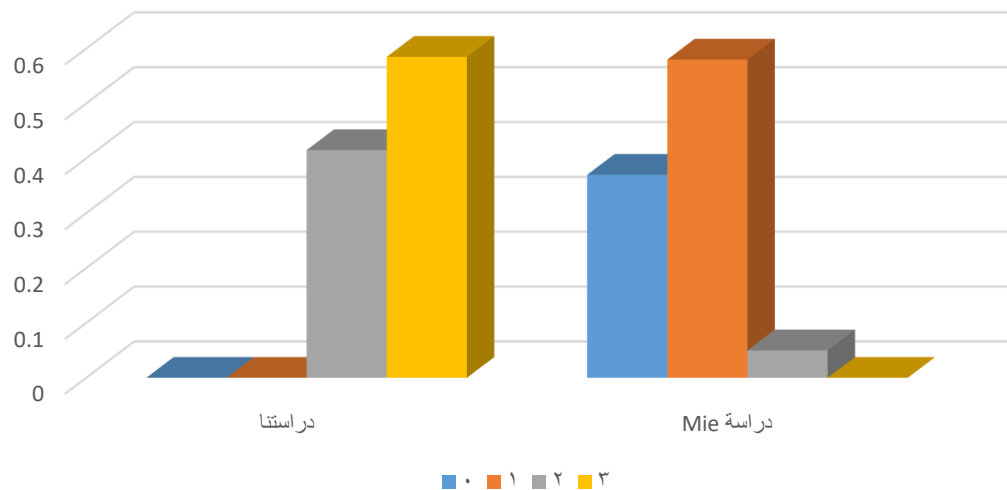
متوسط العمر كان متقارب بين الدراستين (٦٤ سنة في دراسة Irigoyen، ٦٣ سنة في دراستنا). معظم المرضى في الدراستين كانوا من الذكور (بنسبة ٥٧% في دراسة Irigoyen، ٥٨,٥% في دراستنا). بالنسبة للحالة الأدائية للمريض (PS) فإن معظم مرضى دراسة Irigoyen كانوا ضمن الفئة 1 (أي يمكن للمريض القيام بالأنشطة العادية لكنه يشعر بالتعب)، بينما في دراستنا كان معظم المرضى ضمن الفئة ٣ (أي المريض غير قادر على العمل ويقضي أكثر من نصف اليوم جالساً).

الجدول (١٨): المقارنة بين دراستنا ودراسة Irigoyen من حيث سمات المرضى:			
دراسة Irigoyen		دراستنا	
متوسط العمر (سنة)		٦٣ (٣٥-٧٩)	
٦٤ (٢٩-٧٨)			
الجنس	ذكر	٣١ (٥٨,٥%)	٣٤ (٥٧%)
	أنثى	٢٢ (٤١,٥%)	٢٦ (٤٣%)
PS	0	—	٢٢ (٣٧%)
	1	—	١ (٣٥%)
	2	٢٢ (٤١,٥%)	٣ (٥%)
	3	٣١ (٥٨,٥%)	—

المخطط البياني (١٠): المقارنة بين دراستنا ودراسة IRIGOYEN من حيث التوزيع الجنسي للمرضى



المخطط البياني (١١): المقارنة بين دراستنا ودراسة Irigoyen من حيث الحالة الأدائية للمرضى (PS)



أشيع توضعات النقائل كانت إلى الكبد في كلتا الدراستين (٧٢% في دراسة Irigoyen، ٦٧,٩% في دراستنا)،

تلاها العقد اللمفية (٥٥% في دراسة Irigoyen، ٥٠,٩% في دراستنا)

الجدول (١٩): المقارنة بين دراستنا ودراسة Irigoyen من حيث موقع النقائل:

دراسة Irigoyen	دراستنا		
٤٣ (٧٢%)	٣٦ (٦٧,٩%)	كبد	موقع النقائل
١٤ (٢٣%)	١٥ (٢٨,٣%)	رئة	
٣٣ (٥٥%)	٢٧ (٥٠,٩%)	عقد لمفية	
٢٦ (٤٣%)	–	بريتوان	
	١١ (٢٠,٨%)	عظام	
	٢ (٣,٨%)	دماغ	

بدراسة حدوث الطفح الجلدي كمشعر إنذاري، لاحظنا تطور طفح جلدي لدى ٣٣ مريض (٥٥%) من مرضى دراسة Irigoyen، بينما في دراستنا لاحظنا تطور طفح جلدي لدى ١٣ مريض (٢٤,٥%). يوضح الجدول التالي تأثير حدوث الطفح الجلدي على OS و PFS.

الجدول (٢٠): المقارنة بين دراستنا ودراسة Irigoyen من حيث العلاقة بين الطفح الجلدي والبقيا:

دراسة Irigoyen	دراستنا		
٩,٥ شهر	٤,٨٢٨ شهر	OS	لديهم طفح جلدي
٥,٤ شهر	٤,٢ شهر	PFS	جلدي
٥,٣ شهر	٣,٥٠٣ شهر	OS	ليس لديهم
٢,١ شهر	٢,٦٧٠ شهر	PFS	طفح جلدي

من الجدول السابق لاحظنا أن المرضى الذين تطور لديهم طفح جلدي كان متوسط OS و PFS أطول مقارنةً بالذين لم يتطور لديهم طفح جلدي في كلتا الدراستين، مع وجود فارق إحصائي هام في دراسة Irigoyen (PFS: P-value= 0.0006، OS: P-value= 0.0455) دون وجود هذا الفارق في دراستنا.

٣,٤ المقارنة مع دراسة Haas وزملاؤه:

دراسة أجريت في ألمانيا على مرضى سرطان البنكرياس النقلي بين عامي ٢٠١٢ و ٢٠١٥، ممن تلقوا المشاركة الدوائية (ايرلوتينيب + جيمسيتابين).

تتنوع التأثيرات الجانبية الناجمة عن هذه المشاركة الدوائية حيث كان أشيعها في دراسة Haas: فقر الدم بنسبة

٩٤%، ارتفاع خُمائر الكبد بنسبة ٨١%، نقص صفيحات بنسبة ٦٦%، غثيان بنسبة ٥٨%، إقياء بنسبة

٢٨%، وكانت هذه الموجودات مشابهة إلى حد كبير مع ما وجدنا في دراستنا.

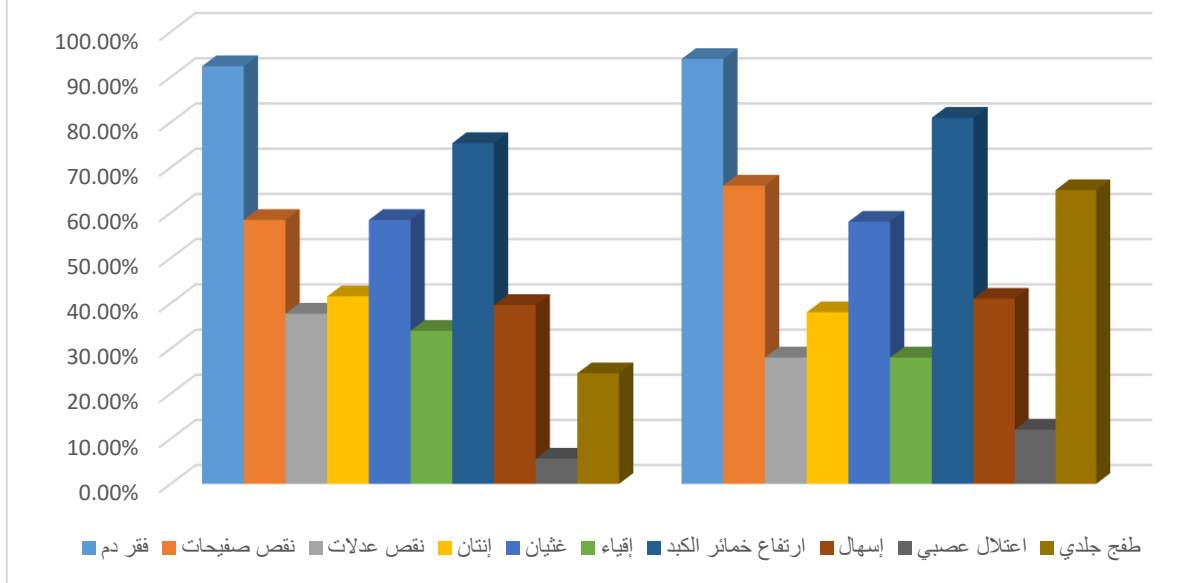
لوحظ حدوث الطفح الجلدي لدى ٩٤ مريض (٦٥%) في دراسة Haas بينما في دراستنا لدى ١٣ مريض

(٢٤,٥%)

الجدول (٢١): المقارنة بين دراستنا ودراسة Haas من حيث السمية الناجمة عن العلاج الدوائي:

دراسة Haas					دراستنا					
١	٢	٣	٤	الكل	١	٢	٣	٤	الكل	
٢٥	٢١	٢	١	٤٩	٢٥	٢١	٢	١	٤٩	فقر دم
(%٤٧,١)	(%٣٩,٦)	(%٣,٦)	(%١,٨)	(%٩٢,٤)	(%٤٧,١)	(%٣٩,٦)	(%٣,٦)	(%١,٨)	(%٩٢,٤)	
٢٠	٩	٢	١	٣١	٢٠	٩	٢	١	٣١	نقص صفيحات
(%٣٧,٧)	(%١٦,٩)	(%٣,٦)	(%١,٨)	(%٥٨,٤)	(%٣٧,٧)	(%١٦,٩)	(%٣,٦)	(%١,٨)	(%٥٨,٤)	
٥	١٣	١	١	٢٠	٥	١٣	١	١	٢٠	نقص عدلات
(%٩,٤)	(%٢٤,٥)	(%١,٨)	(%١,٨)	(%٣٧,٧)	(%٩,٤)	(%٢٤,٥)	(%١,٨)	(%١,٨)	(%٣٧,٧)	
٦	١٢	٤	-	٢٢	٦	١٢	٤	-	٢٢	إنتان
(%١١,٣)	(%٢٢,٦)	(%٧,٢)	-	(%٤١,٥)	(%١١,٣)	(%٢٢,٦)	(%٧,٢)	-	(%٤١,٥)	
٢٠	١٠	١	-	٣١	٢٠	١٠	١	-	٣١	غثيان
(%٣٧,٧)	(%١٨,٨)	(%١,٨)	-	(%٥٨,٤)	(%٣٧,٧)	(%١٨,٨)	(%١,٨)	-	(%٥٨,٤)	
٩	٧	٢	-	١٨	٩	٧	٢	-	١٨	إقياء
(%١٦,٩)	(%١٣,٢)	(%٣,٦)	-	(%٣٣,٩)	(%١٦,٩)	(%١٣,٢)	(%٣,٦)	-	(%٣٣,٩)	
١٩	١٩	٢	-	٤٠	١٩	١٩	٢	-	٤٠	ارتفاع خُمائر الكبد
(%٣٥,٨)	(%٣٥,٨)	(%٣,٦)	-	(%٧٥,٤)	(%٣٥,٨)	(%٣٥,٨)	(%٣,٦)	-	(%٧٥,٤)	
١٢	٧	٢	-	٢١	١٢	٧	٢	-	٢١	إسهال
(%٢٢,٦)	(%١٣,٢)	(%٣,٦)	-	(%٣٩,٦)	(%٢٢,٦)	(%١٣,٢)	(%٣,٦)	-	(%٣٩,٦)	
٢	١	-	-	٣	٢	١	-	-	٣	اعتلال عصبي
(%٣,٦)	(%١,٨)	-	-	(%٥,٦)	(%٣,٦)	(%١,٨)	-	-	(%٥,٦)	
٩٤				١٣	٩٤				١٣	طفح جلدي
(%٢٤,٥)				(%٢٤,٥)	(%٢٤,٥)				(%٢٤,٥)	

المخطط البياني (١٢): المقارنة بين دراستنا ودراسة Haas من حيث السمية الناجمة عن العلاج الدوائي



٤,٤ المقارنة مع دراسة Park وزملائه:

دراسة أجريت في كوريا الجنوبية على مرضى سرطان البنكرياس غير القابل للاستئصال الجراحي ما بين ٢٠٠٦ و

٢٠٠٩ في مستشفى Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine والذين تلقوا

المعالجة بالايملوتينيب مع الجيمسيتابين.

متوسط العمر كان متقارب بين الدراستين (٦٢ سنة في دراسة Park، ٦٣ سنة في دراستنا). معظم المرضى في

الدراستين كانوا من الذكور (بنسبة ٧٢,٥% في دراسة Park، ٥٨,٥% في دراستنا). بالنسبة للحالة الأدائية

للمريض (PS) فإن معظم مرضى دراسة Park كانوا ضمن الفئتين ٠-١ (أي يستطيعوا القيام بأداء طبيعي أو

يمكن للمريض القيام بالأنشطة العادية لكنه يشعر بالتعب)، بينما في دراستنا كان معظم المرضى ضمن الفئة ٣

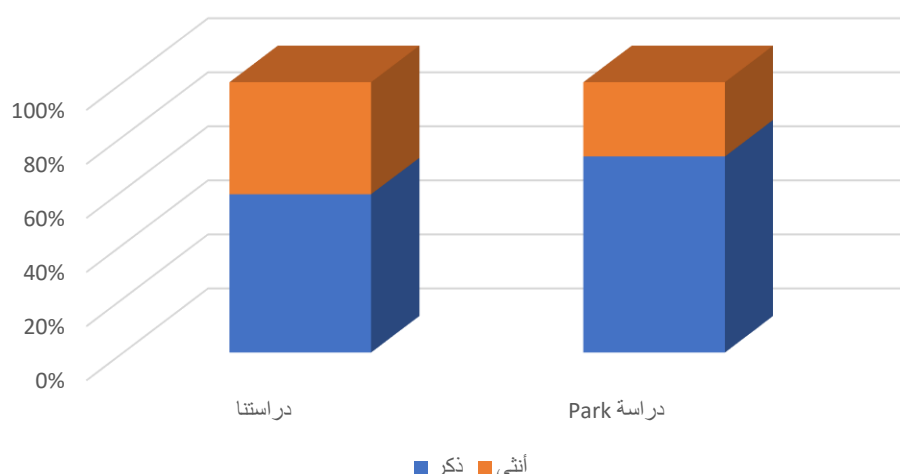
(أي المريض غير قادر على العمل ويقضي أكثر من نصف اليوم جالساً). معظم المرضى كان المرض لديهم

ثقيلي (stage 4) بنسبة ٩١,٣% في دراسة Park، وبنسبة ٨١,١% في دراستنا.

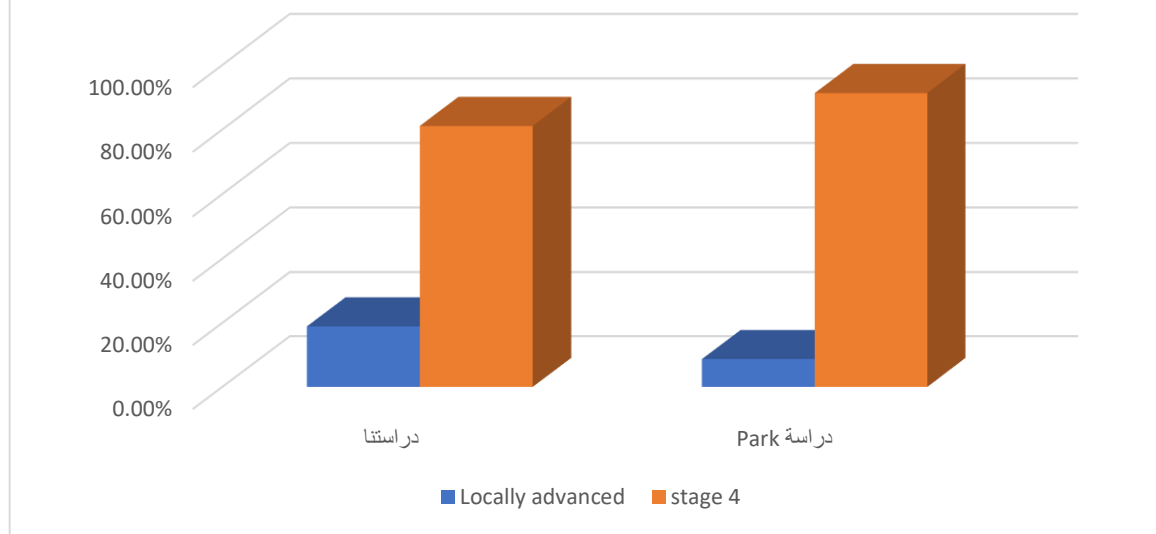
الجدول (٢٢): المقارنة بين دراستنا ودراسة Park من حيث سمات المرضى:

دراسة Park	دراستنا		
٦٢ (٨٤-٣١)	٦٣ (٧٩-٣٥)	متوسط العمر (سنة)	
٥٠ (٧٢,٥%)	٣١ (٥٨,٥%)	ذكر	الجنس
١٩ (٢٧,٥%)	٢٢ (٤١,٥%)	أنثى	
٤١ (٥٩,٤%)	—	0	PS
	—	1	
١٩ (٢٧,٥%)	٢٢ (٤١,٥%)	2	
٩ (١٣%)	٣١ (٥٨,٥%)	3	
١٧ (٢٤,٦%)	٢٤ (٤٥,٣%)	التدخين	
٢٤ (٣٤,٨%)	١٧ (٣٢,١%)	السكري	
٦ (٨,٧%)	10 (١٨,٩%)	locally advanced	Stage
٦٣ (٩١,٣%)	43 (٨١,١%)	stage 4	

المخطط البياني (١٣): المقارنة بين دراستنا ودراسة Park من حيث التوزيع الجنسي للمرضى

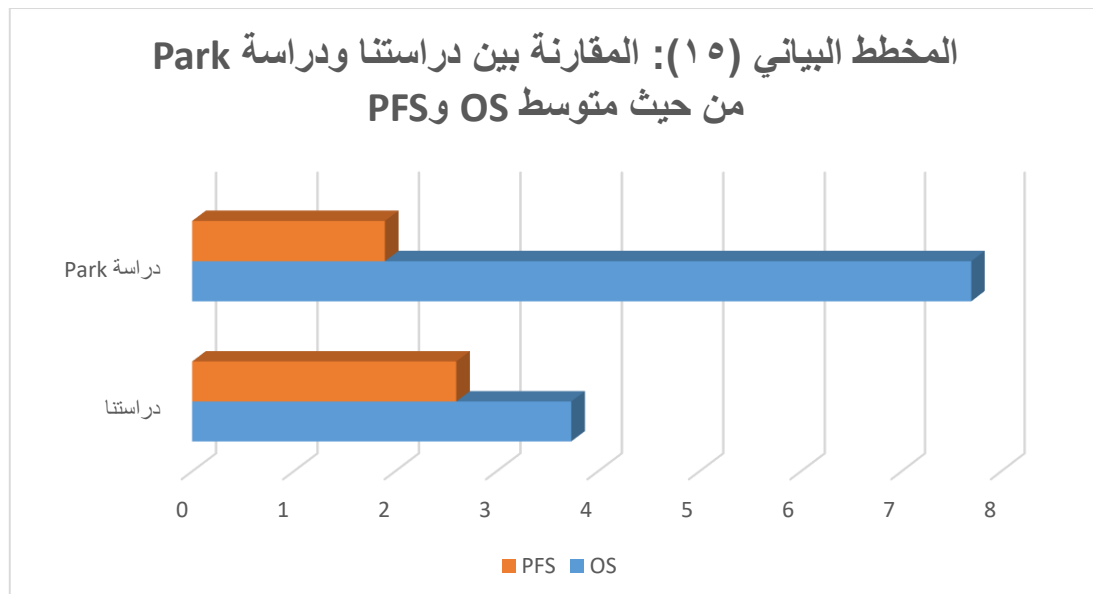


المخطط البياني (١٤): المقارنة بين دراستنا ودراسة Park من حيث مرحلة الورم



في دراسة Park وزملاؤه، تم استخدام المشاركة الدوائية (إيرلوتينيب + جيمسيتابين) كخط علاجي أول، وتم استبعاد المرضى الذين تلقوا علاج كيميائي سابق، بينما في دراستنا تم استخدام هذه المشاركة الدوائية كخط علاجي أول لدى ٢٣ مريض فقط. بلغ متوسط OS في دراسة Park (٧,٧ شهر) بينما في دراستنا لمرضى الخط الأول (٣,٧٣٧ شهر)، وبلغ متوسط PFS في دراسة Park (1.9 شهر) بينما في دراستنا (٢,٦٠٣ شهر). نلاحظ أن معدل البقاء الكلية كان أعلى في دراسة Park ربما يُعزى ذلك للحالة الأدائية الأفضل للمرضى في دراسة Park مقارنة بمرضى دراستنا، كما هو موضح في الجدول (23)

المخطط البياني (١٥): المقارنة بين دراستنا ودراسة Park من حيث متوسط OS و PFS



قيم Park وزملاؤه تأثير حدوث الطفح الجلدي على معدل البقيا الكلية OS، حيث تطور طفح جلدي لدى ٢٢ مريض (٣١,٨%)، حيث كان معدل OS في حال حدوث الطفح الجلدي (٩,١ شهر) بينما في حال عدم حدوث الطفح الجلدي (٦,٣ شهر)، دون أن يكون لذلك دلالة إحصائية هامة ($P=0.32$). كذلك توصل في دراستنا حيث كان لدى المرضى الذين حدث لديهم طفح جلدي معدل بقيا أعلى لكن دون دلالة إحصائية هامة.

أحد عيوب دراستنا أنها لم تكن مضبوطة بالشاهد، حيث لم يتم المقارنة مع المرضى الذين تناولوا الجيمسيتابين لوحده، إضافة لحجم العينة الصغير. وبالتالي، هناك حاجة إلى دراسات مستقبلية معشاة مضبوطة بالشاهد والتي تقدم تقارير مفصلة عن الاستجابة الورمية ومعدلات البقيا على قيد الحياة وجودة الحياة والتأثيرات الجانبية على مستوى أعمق لتحديد فعالية وسلامة هذه المشاركة الدوائية، إضافة لدراسات أخرى لتقييم العوامل غير العلاجية الأخرى بشكل أعمق مثل الظروف الاقتصادية، والحالة التغذوية التي قد تؤثر أيضاً على نتائج العلاج.

٥. الاستنتاجات:

- توجد أفضلية للاستخدام المشاركة الدوائية (جيمسيتابين + إيرلوتينيب) كخط علاجي أول أو ثاني على استخدامها كخط علاجي ثالث.
- المشاركة الدوائية (جيمسيتابين + إيرلوتينيب) كخط علاجي ثالث غير فعالة في زيادة معدل البقيا خاصة معدل البقيا الخالية من الورم.
- لا توجد فروق هامة إحصائياً في زمن بقاء المرضى على قيد الحياة بين من يعانون من الطفح الجلدي ومن لم يعانون من الطفح الجلدي.
- لا توجد فروق هامة إحصائياً في زمن بقاء المرضى على قيد الحياة بين مجموعة المرضى locally advanced و مجموعة المرضى stage 4.
- توجد علاقة هامة إحصائياً بين نتائج المرضى (استمرار المعالجة، وفاة) والواسم CA19-9.

- توجد علاقة هامة إحصائياً بين حدوث الطفح الجلدي وعدمه وبين التقييم الشعاعي الأول بعد ٣ أشهر.
- لا توجد علاقة هامة إحصائياً بين حدوث الطفح الجلدي وعدمه وبين التقييم الشعاعي الثاني بعد ٦ أشهر والثالث بعد ٩ أشهر.
- لا توجد علاقة هامة إحصائياً بين حدوث الطفح الجلدي وعدمه والواسم CA19-9.

٦. التوصيات:

- استخدام المشاركة الدوائية (جيمسيتابين + إيرلوتينيب) كخط علاجي ثاني بعد فشل الخط العلاجي الأول.
- استخدام المشاركة الدوائية (جيمسيتابين + إيرلوتينيب) كخيار بديل عن الخط الأول لدى مرضى سرطان البنكرياس غير القابل للاستئصال الجراحي (المتقدم موضعياً أو النقيلي) غير القادرين على تحمل الأنظمة العلاجية الأكثر قوة، فضلاً عن استخدامه كخط علاجي ثالث.

المراجع

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2021;71(3):209–49.
2. Hu JX, Lin YY, Zhao CF, Chen WB, Liu QC, Li QW, et al. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. World J Gastroenterol. 2021;27(27):4298–321.
3. Cai J, Chen H, Lu M, Zhang Y, Lu B, You L, et al. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis. Cancer Lett [Internet]. 2021;520(June):1–11.
4. Sabater L, Muñoz E, Roselló S, Dorcaratto D, Garcés-Albir M, Huerta M, Roda D, Gómez-Mateo MC, Ferrández-Izquierdo A, Darder A, Cervantes A (2018) Borderline resectable pancreatic cancer Challenges and Controversies. Cancer Treat Rev 68:124–135
5. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. CA Cancer J Clin. 2018;68:471-487.
6. Mie T, Sasaki T, Takeda T, Okamoto T, Mori C, Furukawa T, et al. Treatment outcomes of erlotinib plus gemcitabine as late-line chemotherapy in unresectable pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol. 2021;51(9):1416–22.
7. Ann L Coker, Nalawansha, Dhanusha A. Pflum MK. HHS Public Access. Physiol Behav. 2017;176(5):139–48.
8. Westphalen CB, Kukiolka T, Garlipp B, Hahn L, Fuchs M, Malfertheiner P, et al. Correlation of skin rash and overall survival in patients with pancreatic cancer treated with gemcitabine and erlotinib-results from a non-interventional multi-center study. BMC Cancer. 2020;20(1):1–8.
9. Hammel P, Huguet F, Van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. 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 - J Am Med Assoc. 2016;315(17):1844–53.
10. Torres C, Linares A, Alejandre MJ, Palomino-Morales RJ, Delgado JR, Perales S. Interplay between Gemcitabine and Erlotinib over Pancreatic Adenocarcinoma Cells. Pancreas. 2016;45(2):269–80.
11. Fountzilas C, Chhatrala R, Khushalani N, Tan W, LeVea C, Hutson A, et al. A phase II trial of erlotinib monotherapy in advanced pancreatic cancer as a first- or second-line agent. Cancer Chemother Pharmacol. 2017;80(3):497–505
12. Kelley RK. Erlotinib in the treatment of advanced pancreatic cancer. 2008;2(1):83–95.
13. Haas M, Siveke JT, Schenk M, Lerch MM, Caca K, Freiberg-Richter J, et al. Efficacy of gemcitabine plus erlotinib in rash-positive patients with metastatic pancreatic cancer selected according to eligibility for FOLFIRINOX: A prospective phase II study of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie.' Eur J Cancer [Internet]. 2018;94:95–103.
14. Irigoyen A, Gallego J, Guillén Ponce C, Vera R, Iranzo V, Ales I, Arévalo S, Pisa A, Martín M, Salud A, Falcó E, Sáenz A, Manzano Mozo JL, Pulido G, Martínez Galán J, Pazo-Cid R,

- Rivera F, García García T, Serra O, Fernández Parra EM, Hurtado A, Gómez Reina MJ, López Gomez LJ, Martínez Ortega E, Benavides M, Aranda E; Spanish Cooperative Group of Treatment of Digestive Tumors (TTD). Gemcitabine-erlotinib versus gemcitabine-erlotinib-capecitabine in the first-line treatment of patients with metastatic pancreatic cancer: Efficacy and safety results of a phase IIb randomised study from the Spanish TTD Collaborative Group. *Eur J Cancer*. 2017 Apr;75:73-82.
15. S. Park, M. Chung, J. Park, J. Chung, S. Bang, S. Park, and S. Song. Phase II Trial of Erlotinib Plus Gemcitabine Chemotherapy in Korean Patients with Advanced Pancreatic Cancer and Prognostic Factors for Chemotherapeutic Response. *Gut and Liver*, Vol. 7, No. 5, September 2013, pp. 611-615.
16. Afghani E, Klein AP. Pancreatic Adenocarcinoma. 2023;36(5):879–95.
17. Kafita D, Id PN, Zulu M, Id MS. Proteogenomic analysis of pancreatic cancer subtypes. 2021;1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0257084>
18. Stoffel EM, Brand RE, Goggins M. Pancreatic Cancer: Changing Epidemiology and New Approaches to Risk Assessment, Early Detection, and Prevention. 2023;164(5):752–65.
19. He R, Jiang W, Wang C, Li X, Zhou W. Global burden of pancreatic cancer attributable to metabolic risks from 1990 to 2019, with projections of mortality to 2030. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1–11.
20. Michalak N, Małeczka-Wojcieszko E. Modifiable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC) Risk Factors. *J Clin Med*. 2023;12(13).
21. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. 2022;18(7):493–502.
22. Tan Z, Meng Y, Wu Y, Zhen J, He H, Pu Y, et al. The burden and temporal trend of early onset pancreatic cancer based on the GBD 2021. 2025;
23. Mcguigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS, et al. Pancreatic cancer : A review of clinical diagnosis , epidemiology , treatment and outcomes. 2018;24(43):4846–61.
24. Ferlay J, Rebecca ME, Mph LS. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2024;(February):229–63.
25. Wang S, Zheng R, Li J, Zeng H, Li L, Chen R, et al. Global , regional , and national lifetime risks of developing and dying from gastrointestinal cancers in 185 countries : a population-based systematic analysis of GLOBOCAN. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 9(3):229–37.
26. Ilic I, Ilic M. Global Burden of Pancreatic Cancer Attributable to High Body-Mass Index in 204 Countries and Territories, 1990–2019. *Cancers (Basel)*. 2024;16(4).
27. Cao F, Li F, Shi L, Zhang G, Zhang L, Ma T, et al. Spatial and Temporal Trends in Pancreatic Cancer Burden Attributable to High Body Mass Index at the Global and National Levels. *J Epidemiol Glob Health* [Internet]. 2023;13(4):831–41.
28. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019;10(1):10–27.
29. Blackford AL, Canto MI, Dbouk M, Hruban RH, Katona BW, Chak A, et al. Pancreatic Cancer Surveillance and Survival of High-Risk Individuals. *JAMA Oncol*. 2024;10(8):1087–96.

30. Bengtsson A, Andersson R, Ansari D. The actual 5 - year survivors of pancreatic ductal adenocarcinoma based on real - world data. *Sci Rep* [Internet]. 2020;1–9.
31. Hackeng WM, Hruban RH, Offerhaus GJA, Brosens LAA. Surgical and molecular pathology of pancreatic neoplasms. *Diagn Pathol* [Internet]. 2016;11(1):1–17.
32. Haeberle L, Esposito I. Pathology of pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(June):1–12.
33. Gloria Kang GJ, Ewing-Nelson SR, Mackey L, Schlitt JT, Marathe A, Abbas KM SS. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2018;176(1):139–48.
34. Kearney JF, Adsay V, Yeh JJ. Pathology and Molecular Characteristics of Pancreatic Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2021;30(4):609–19.
35. Mostafa ME, Erbarut-Seven I, Pehlivanoglu B, Adsay V. Pathologic classification of “pancreatic cancers”: Current concepts and challenges. *Chinese Clin Oncol*. 2017;6(6).
36. Karczmarski J, Paziewska A, Kulecka M. Differences between Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors and Ductal Adenocarcinomas of the Pancreas Assessed by Multi-Omics Profiling. 2020;
37. Zhao ZY, Liu W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technol Cancer Res Treat*. 2020;19:1–13.
38. Grigorescu RR, Husar-Sburlan IA, Gheorghe C. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors. *Life*. 2024;14(8):1–34.
39. Olakowski M, Bułdak Ł. Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors for the Development of Non-Hereditary Pancreatic Cancer. *Med*. 2022;58(8):1–21.
40. Robert Cronin Yung Peng, Rose Khavari ND, Kate Shannon . GODPJSJMCFRN. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2016;176(1):139–48.
41. Saba H, Goggins M. Familial Pancreatic Cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022;51(3):561–75.
42. Abe K, Kitago M, Kitagawa Y, Hirasawa A. Hereditary pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2021;26(10):1784–92.
43. Jacobs EJ, Chanock SJ, Fuchs CS, LaCroix A, McWilliams RR, Steplowski E, et al. Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: A pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Int J Cancer*. 2010;127(6):1421–8.
44. Chiaro M Del. Cystic tumors of the pancreas: Opportunities and risks. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(2):29.
45. Ke T, Lophatananon A, Nieroda M, Kyriazis D, Manias G, Wajid U, et al. Risk Factors of Pancreatic Cancer: A Literature Review. *Cancer Reports Rev*. 2022;6(1):1–10.
46. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1366–72.
47. MICHA R. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2017;176(1):100–106.
48. Yuan C, Morales-Oyarvide V, Babic A, Clish CB, Kraft P, Bao Y, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Cigarette Smoking and Pancreatic Cancer Survival. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;35(16):1822–8.
49. Rahman F, Cotterchio M, Cleary SP, Gallinger S. Association between alcohol consumption and pancreatic cancer risk: A case-control study. *PLoS One*. 2015;10(4):1–10.

50. Xu M, Jung X, Hines OJ, Eibl G, Chen Y. Obesity and Pancreatic Cancer: Overview of Epidemiology and Potential Prevention by Weight Loss. *Pancreas*. 2018;47(2):158–62.
51. Sexton RE, Uddin MH, Bannoura S, Khan HY, Mzannar Y, Li Y, et al. Connecting the Human Microbiome and Pancreatic Cancer. *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 2022;41(2):317–31.
52. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer. *Diabetes*. 2017;66(5):1103–10.
53. Goral V. Pancreatic cancer: Pathogenesis and diagnosis. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2015;16(14):5619–24.
54. Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, Simeone DM. Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. 2023;163(2):386–402.
55. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;326(9):851–62.
56. Amaral MJ, Oliveira RC, Donato P, Tralhão JG. Pancreatic Cancer Biomarkers: Oncogenic Mutations, Tissue and Liquid Biopsies, and Radiomics—A Review. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2023;68(7):2811–23.
57. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A, Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A, et al. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. 2018;24(19):2047–60.
58. Gupta N, Yelamanchi R. advances in epidemiology , clinical diagnosis and management. 2021;27(23):3158–81.
59. Azzaz HEM, Abdullah MS, Habib RM. Role of multidetector computed tomography in evaluation of resectability of pancreatic cancer. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2021;52(1).
60. Jha P, Yeh BM, Zagoria R, Collisson E, Wang ZJ. The Role of MR Imaging in Pancreatic Cancer Pancreas Adenocarcinoma Pancreatic neoplasm MR imaging Staging Diagnosis. *Magn Reson Imaging Clin NA* [Internet]. 2018
61. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography : a prospective controlled study. 2000;356:190–3.
62. Ghaneh P, Hanson R, Titman A, Lancaster G, Plumpton C, Lloyd-williams H, et al. PET-PANC : multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of. 2018;2(7).
63. Yousaf MN, Chaudhary FS, Ehsan A, Suarez AL, Muniraj T, Jamidar P, et al. Endoscopic ultrasound (EUS) and the management of pancreatic cancer. 2020;1–11.
64. Yousaf MN, Ehsan H, Wahab A, Muneeb A, Chaudhary FS, Williams R, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography guided interventions in the management of pancreatic cancer. *World J Gastrointest Endosc*. 2020;12(10):323–40.
65. Cong L, Liu Q, Zhang R, Cui M, Zhang X, Gao X, et al. Tumor size classification of the 8th edition of TNM staging system is superior to that of the 7th edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–9.
66. Shin DW, Kim J. The American Joint Committee on Cancer 8th edition staging system for the pancreatic ductal adenocarcinoma: is it better than the 7th edition? *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020;9(1):98–100.

67. Corallo C, Al-Adhami AS, Jamieson N, Valle J, Radhakrishna G, Moir J, et al. An update on pancreatic cancer imaging, staging, and use of the PACT-UK radiology template pre- and post-neoadjuvant treatment. *Br J Radiol*. 2025;98(1165):13–26.
68. Le N, Sund M, Vinci A. Prognostic and predictive markers in pancreatic adenocarcinoma. *Dig Liver Dis [Internet]*. 2016;48(3):223–30.
69. Tas F, Sen F, Odabas H, Kilic L, Keskin S, Yildiz I. Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol*. 2013;18(5):839–46.
70. Karamitopoulou E. Emerging Prognostic and Predictive Factors in Pancreatic Cancer. *Mod Pathol [Internet]*. 2023;36(11):100328.
71. Yi JH, Lee J, Park SH, Lee KT, Lee JK, Lee KH, et al. A prognostic model to predict clinical outcomes with first-line gemcitabine-based chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Oncology*. 2011;80(3–4):175–80.
72. Hamada T, Nakai Y, Yasunaga H, Isayama H, Matsui H, Takahara N, et al. Prognostic nomogram for nonresectable pancreatic cancer treated with gemcitabine-based chemotherapy. *Br J Cancer [Internet]*. 2014;110(8):1943–9.
73. Xue P, Zhu L, Wan Z, Huang W, Li N, Chen D, et al. A prognostic index model to predict the clinical outcomes for advanced pancreatic cancer patients following palliative chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol [Internet]*. 2015;141(9):1653–60.
74. Schneider M, Hackert T, Strobel O, Büchler MW. Technical advances in surgery for pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2021;108(7):777–85.
75. Springfield C, Jäger D, Büchler MW, Strobel O, Hackert T, Palmer DH, et al. Chemotherapy for pancreatic cancer. *Press Medicale [Internet]*. 2019;48(3P2):e159–74.
76. Pergolizzi RG, Brower ST. Molecular Targets for the Diagnosis and Treatment of Pancreatic Cancer. *Int J Mol Sci*. 2024;25(19).
77. Mukherji R, Debnath D, Hartley ML, Noel MS. The Role of Immunotherapy in Pancreatic Cancer. *Curr Oncol*. 2022;29(10):6864–92.
78. Falco M, Masoj B. Radiotherapy in Pancreatic Cancer: To Whom, When, and How? 2023;3–15.
79. Lin TA, Narang A. The role of radiotherapy in metastatic pancreatic cancer : a narrative review. 2023;(October 2022).
80. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1960–6.
81. Saif MW. Advanced stage pancreatic cancer : novel therapeutic options. 2014;487–98.
82. Burris H, Rocha-Lima C. New Therapeutic Directions for Advanced Pancreatic Cancer: Targeting the Epidermal Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Pathways. *Oncologist*. 2008;13(3):289–98.
83. Kast RE. Erlotinib augmentation with dapsone for rash mitigation and increased anti-cancer effectiveness. *Springerplus*. 2015;4(1).

84. Wang JP, Wu CY, Yeh YC, Shyr YM, Wu YY, Kuo CY, et al. Erlotinib is effective in pancreatic cancer with epidermal growth factor receptor mutations: A randomized, open-label, prospective trial. *Oncotarget*. 2015;6(20):18162–73.
85. Heinemann V, Haas M, Boeck S. Systemic treatment of advanced pancreatic cancer. *Cancer Treat Rev [Internet]*. 2012;38(7):843–53.
86. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149(4):778–89.

Abstract

- **The aim:** The aim of this study was to to determine progression-free survival and overall survival in patients with inoperable pancreatic cancer treated with erlotinib in combination with gemcitabine.
- **Materials and Methods:** A prospective and retrospective cohort study including patients with histologically confirmed and radiologically measurable locally advanced or metastatic pancreatic cancer over the age of 18 years, with adequate renal and hepatic function, and able to take oral medications. Patients received gemcitabine 1000 mg/m² by intravenous infusion on days 1, 8, and 15 of a 28-day cycle, along with continuous oral erlotinib 100 mg/day.
- **Results:** The study included 53 patients with unresectable pancreatic cancer, with a mean age of 63 years, and the majority (58.5%) were male. Most tumors were located in the head of the pancreas (71.7%). The majority of patients in the study had metastatic disease (81.1%), with the liver being the most common site of metastasis (67.9%). 13 patients developed a rash, and median overall survival and progression - free survival were better in these patients than in those without rash. Patients were categorized according to drug combination as first-, second-, or third-line, with the best overall and progression -free survival outcomes being achieved in second-line, first-, and third-line patients.
- **Conclusion:** The combination of gemcitabine and erlotinib is effective in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer when used as a second-line treatment or as an alternative to first-line agents in patients unable to tolerate more aggressive regimens, with an acceptable toxicity profile.
- **Keywords:** Pancreatic cancer, Erlotinib, Gemcitabine, metastatic, locally advanced.

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Oncology



Evaluation of efficacy of Erlotinib with Gemcitabine for locally advanced and metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma

Medical research achieved to get the master degree in Oncology

Supervised by:

Prof. Nisreen Khazem

Student:

Afraa Adnan Baghdad

2025