

T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR KATİP ÇELEBİ  
ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM  
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**PROKSİMAL PANKREATİKODUODENEKTOMİ  
OPERASYONLARINDA ANASTOMOZ TEKNİĞİNİN  
PANKREATİK FİSTÜL OLUŞUMUNA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZGÜR YILDIRIM YILDIRIM

İZMİR-2016

T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR KATİP ÇELEBİ  
ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM  
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**PROKSİMAL PANKREATİKODUODENEKTOMİ  
OPERASYONLARINDA ANASTOMOZ TEKNİĞİNİN  
PANKREATİK FİSTÜL OLUŞUMUNA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZGÜR YILDIRIM YILDIRIM

Danışman

Doç. Dr. ERCÜMENT  
TARCAN

İZMİR-2016

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmem ve kendimi geliştirmem konusunda engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, çalışmalarım sırasında, büyük özveri ve sabırla yol gösteren, her konuda benden yardımlarını esirgemeyen hocalarım Prof.Dr. Mehmet Hacıyanlı ve Doç.Dr. Ercüment Tarcan'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Eğitim görevlisi hocalarım Prof.Dr. Osman Nuri Dilek, Op.Dr. Mustafa Peşkersoy, Doç.Dr. Hüdai Genç, Doç.Dr. Fatma Tatar, Doç.Dr. M.Kemal Atahan eğitim hayatımda emeği olan bütün uzmanlarıma klinikte beraber çalıştığım tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, personelimize, 5 yıllık uzmanlık eğitimim süresince beni yalnız bırakmayan aileme sonsuz teşekkürler.

# İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR .....	i
TABLO LİSTESİ.....	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
TARİHÇE .....	3
ANATOMİ .....	5
Koledok.....	5
Papilla vateri .....	7
Ampulla vateri .....	8
Oddi Sfinkteri .....	9
Pankreas .....	10
ETYOLOJİ .....	19
PATOLOJİ.....	20
EVRELEME .....	22
Tümör .....	23
Lenf nodu metastazı.....	24
Perinöral invazyon .....	24
KLİNİK DEĞERLENDİRME .....	24

LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ.....	27
TANISAL GÖRÜNTÜLEME.....	28
Ultrasonografi.....	29
Bilgisayarlı tomografi.....	29
Magnetik rezonans ve magnetic rezonans kolonjiopankreatikografi.....	31
Endoskopik retrograd kolonjiopankreatikografi ve stentler.....	32
Perkutan transhepatik kolonjiografi.....	32
Pozitron emisyon tomografi.....	33
Anjiyografi.....	33
Endoskopik ultrasonografi.....	34
Laparoskopi.....	34
AMELİYAT ÖNCESİ BİYOPSİ ENDİKASYONU.....	35
AMELİYAT ENDİKASYONU.....	36
PERİAMPULLER TÜMÖRLERDE CERRAHİ PROSEDÜRLER.....	37
Standart Pankreatikoduodenektomi.....	37
Potansiyel küratif rezeksiyon.....	39
Total pankreatektomi.....	40
Genişletilmiş lenfadenektomi.....	40
Pankreatikoduodenektomiye alternatifler.....	41
Cerrahi palyasyon.....	41
Cerrahi dışı palyasyon.....	42
Cerrahinin Sonuçları.....	43
ADJUVAN TEDAVİ.....	44
UZUN SÜRELİ TAKİP.....	45
PANKREAS CERRAHİSİNDE ANASTOMOZ SIZMASI.....	46
Patofizyoloji ve risk faktörleri.....	47

Pankreatik gdgn idaresi.....	48
Pankreatik fistülün tedavisi.....	50
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	51
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇLAR.....	65
7. KAYNAKLAR.....	67



## KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsinoembriyojenik Antijen
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolonjiopankreatikografi
IPMT	: İntramukozal Papiller Musinöz Tümör
ISGPF	: International Study Group on Pancreatic Fistula Definition
MR	: Magnetik Rezonans
MRCP	:Magnetik Rezonans Kolonjiopankreatikografi
PD	:Pankreatikoduodenektomi
PET	: Pozitron EmisyonTomografi
PG	:Pankreatikogastrostomi
PJ	:Pankreatikojejunostomi
PPPD	: Pilor Koruyucu Pankreatikoduodenektomi
PTK	: Perkütan Transhepatik Kolonjiografi
PV	: Vena Porta
SMA	: Superior Mezenterik Arter
SMV	: Superior Mezenterik Ven
USG	:Ultrasonografi
WJ	:Virsungojejunostomi

## TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo1: Pankreatik karsinom için TNM evrelemesi .....	22
Tablo2: Pankreas başı kanserlerinde belirtiler .....	25
Tablo3: Hastaların başvurudaki semptomlarının dağılımı .....	56
Tablo4: Hastaların patolojik tanıların dağılımı .....	56
Tablo5: Genel risk faktörlerinin dağılımı.....	57
Tablo6: Pankreatik fistül gelişiminde genel risk faktörlerinin değerlendirilmesi..	57
Tablo7: PPD yapılan hastalarda gelişen POPF'lerin risk faktörleri ile ilişkisi.....	58
Tablo8: PPD yapılan hastalarda anastomoz tekniklerinin risk faktörleri ile ilişkisi.....	59



## ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil1: Koledok kanalının pankreas arka yüzü ile ilişkisi .....	6
Şekil2: Papilla vateriyi gösteren mukozal kıvrımların oluşturduğu T formu .....	8
Şekil3: Koledok ve virsung kanallarının duodenal papilladaki ilişkisi.....	9
Şekil4: Oddi sfinkterin yapısı.....	10
Şekil5: Pankreasın embriyolojik gelişimi .....	11
Şekil6: Pankreasın komşulukları.....	13
Şekil7: Pankreasın kanalları .....	15
Şekil8: Pankreasın arteryal ve venöz yapısı.....	16
Şekil9: Peripankreatik ve bölgesel lenf nodu grupları .....	18
Şekil10: Uç uca invajinasyon (teleskopik)PJ tekniği.....	52
Şekil11: Uç yan dukto mukozal (virsungojejunostomi)PJ tekniği.....	53

## ÖZET

**Amaç:** Proksimal pankreatikoduodenektomilerin en önemli komplikasyonu olan pankreatik fistülün nedenine yönelik literatürde birçok araştırma mevcuttur. Bu çalışmalarda son yıllarda anastomoz tekniğinin çoğunlukla aynı teknikle yapılması üzerine ayrıntılı çalışmalar yapılamamıştır. Kliniğimizde bu anastomoz 2 ana başlık altında 3 farklı şekilde yapılmakta olup bu çalışmada anastomoz tekniğinin pankreatik fistül üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** Bu çalışmada, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2011-Aralık 2015 tarihleri arasında, çeşitli etiyolojik nedenler ile pankreatikoduodektomi operasyonu uygulanan 144 hasta incelendi. Hastaların 54'ü kadın ve 90'ı erkek ve ortalama yaşları  $62.94 \pm 11.23$ 'dür. Hastalar pankreatik anastomoz tekniklerine göre üç gruba ayrıldı. Her üç grup operasyon öncesi 3 ve operasyon sonrası 5 olmak üzere toplamda 8 parametre açısından kıyaslandı. Operasyon öncesi parametreler yaş, cinsiyet ve serum direkt bilirubin olurken, operasyon sonrası parametreler patoloji, pankreatik kaçak, dren amilazı, serum albumin değeri ve erken dönem mortalite olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Her üç gruba ait tüm değişkenlerin operasyon öncesi ve sonrası kıyaslandığında farklılık gösterdiği görüldü.

Parametrelerden kaçak oranları, dren amilazı, patoloji tipleri, serum preoperatif direkt bilirubin, serum postoperatif albumin ve erken dönem mortalite parametreleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P > 0.05$ ). Yaş ve cinsiyet parametreleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Proksimal pankreatikoduodenektomi sonrası pankreatik kaçak gelişmesinde yaş ve cinsiyet dışında hiçbir faktör tek başına etkili bulunmadı. Ancak belirgin bir şekilde pankreatikoenterik anastomoz tekniğinin pankreatik kaçak gelişiminde etkili olduğu kanaatine varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Pankreatik kaçak, pankreatikoduodenektomi, pankreatikoenterik anastomoz, risk faktörleri.



## ABSTRACT

**Aim:** There are many studies about the cause of pancreatic fistula which remains the most important complication after pancreaticoduodenectomy. Recently there has not been detailed study specially using a single technique for performing this anastomosis. We aimed to point out the correlation between the pancreatic fistula and the anastomosis technique which was performed in three different ways in two main groups in our center.

**Material and Methods:** During the period between January 2011 and December 2015, 144 (90 male, 54 female) pancreaticoduodenectomies were performed at the Izmir Katip Çelebi University Atatürk Education and Research Hospital. The mean age was  $62.94 \pm 11.23$ . Patients divided in three subgroups by the anastomosis technique and eight different clinical variables including age, sex, serum direct bilirubin levels preoperatively and pathologic findings, serum albumin levels, pancreatic fistula, drain amylase, early mortality postoperatively are collected retrospectively.

**Results:** All three subgroups when compared preoperatively and postoperatively indicate diversity for all variables. Rate of pancreatic fistula drain amylase, pathologic findings were not statistically significant ( $p > 0.05$ ). But parameters of age and sex were statistically significant.

**Conclusion:** None of the preoperative and postoperative variables is shown as an independent risk factor of pancreatic fistula after proximal pancreaticoduodenectomy. Nevertheless, pancreaticoenteric anastomosis technique is considered to be significantly effective on pancreatic fistula.

**Key words:** Pancreatic fistula, pancreaticoduodenectomy, pancreaticojejunal anastomosis, risk factors.

## 1.GİRİŞ

Pankreatikoduodenektomi (PD); periampuller bölge tümörlerinin tedavisinde kür sağladığına inanılan tek ve karmaşık bir yaklaşımdır. İlk kez 1899 yılında Codivilla tarafından, ampulla vater tümörlü bir hastaya uygulanmıştır. Fakat 1935 yılına kadar ampulla vater tümörlerinde, Halsted'in tarif etmiş olduğu transduodenal yaklaşım uygulanılmaya devam edilmiştir. Bununla birlikte 1935 yılında Allen Whipple tarafından PD serisi yayınlanmış ve bu ameliyat, bu tarihten itibaren Whipple Ameliyatı olarak adlandırılmıştır (5,7).

İlk tarif edildiği dönemlerde iki evreli bir ameliyat olan whipple ameliyatı, daha sonra tek evrede gerçekleştirilmeye başlanmış ve 1970'li yıllara kadar yüksek cerrahi mortalite ve morbidite ile seyretmiştir. Standart whipple ameliyatı, yıllar içinde bazı değişikliklere uğramıştır. Longmire ve Traverso tarafından 1978 yılında Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi (PPPD) tarif edilmiştir(5,7).

Periampuller bölge patolojileri nedeniyle yapılan ameliyatlarda en büyük sorunlar, işlemin karmaşıklığı ve ameliyata bağlı morbidite ve mortalite oranlarının yüksek oluşudur. 1960'lı yıllarda çoğu cerrah ameliyata bağlı mortalite oranını % 20-40 olarak rapor etmişlerdir. Bu sonuçlar uzun süreli sağkalım oranının da düşük olması ile birlikte ele alındığında, ameliyatın hastalıktan daha kötü olduğu şeklinde yorumlanmasına ve sorgulanmasına yol açmıştır (9). Ancak son dönemde birçok büyük seride, ameliyat mortalitesinde önemli ölçüde düşüş olduğu gösterilmiş ve mortalite oranı genelde % 5'in altında tesbit edilmiştir. Mortalite ve morbidite oranlarındaki azalmalar, perioperatif bakımda belli bir standartın sağlanması, cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ve kazanılan deneyim, girişimsel radyoloji ve yoğun bakım desteğindeki gelişmeler sonucunda gerçekleşmiştir. Bununla birlikte

periampuller adenokarsinomlarda, whipple ameliyatı sonrası uzun dönem sonuçları beklentilerden uzaktır (12,13,14,15).

Bugün için periampuller malignitelerde PPPD, standart whipple girişimine tercih edilir olmuştur (94). PPPD'nin, standart whipple ameliyatında olduğu ölçüde kür sağlayıcı olmasının yanısıra, postoperatif dönemde yaşam konforunu artırıcı bir çok üstünlüğe sahip olduğu bildirilmektedir (5,96,128,129,130).



## 2.GENELBİLGİLER

### TARİHÇE

Periampuller bölge tümörleri; pankreas başı, koledok alt ucu, ampulla vateri ve ampullaya komşu duodenumdan köken alan tümörleri içermektedir. Periampuller bölgeden gelişen neoplazmlar, köken aldıkları dokuya göre farklı biyolojik davranış gösterebilir ve genel olarak prognozları birbirleri ile aynı değildir. Ancak diğer taraftan pankreas başı, koledok alt uç, ampulla vateri ve ampullaya komşu duodenum tümörleri benzer klinik özellikler gösterirler; çoğu zaman görüntüleme yöntemleriyle dahi birbirlerinden ayırt edilemeyebilirler, hatta ameliyat esnasında dahi tümörün hangi dokudan köken aldığı anlaşılabilir. Ancak hepsinde de cerrahi tedavi prensipleri benzediğinden, periampuller bölge tümörleri birarada incelenmektedir (1,2).

Pankreatik ve periampuller kanserler bütün gastrointestinal kanserlerin % 5'ini oluştururlar. Pankreas kanseri, erkeklerde tüm kanserler arasında % 3, kadınlarda ise % 5 sıklıktadır. Pankreas kanserine bağlı ölümler, kanser ölümleri arasında erkeklerde dördüncü, kadınlarda ise beşinci sırada yer almaktadır(3). Pankreatik kanser insidansı yaşla artmaktadır. Pik yaptığı dönem 7.- 8. dekatlardır. Ampuller tümörler genelde 60 yaş civarında görülmekle beraber, gençlikten yaşlılığa kadar herhangi bir yaşta da ortaya çıkabilirler (4,5). ABD'de 1998 yılında kansere bağlı ölümlerde, 28900 olgu ile pankreatik kanser dördüncü sıradadır(6).

Pankreas başı ve periampuller bölgenin potansiyel olarak kürabl invaziv adenokarsinomunda PD, günümüzde geçerli olan tedavi seçeneğidir. İlk başarılı

ampuller tümör rezeksiyonu, William Stewart Halsted tarafından 1899 yılında gerçekleştirilmiştir (7,8). Aynı dönemde Codivilla, periampuller kanser için duodenum ve pankreas başını rezeke etmiştir. Hasta operasyon süresince yaşamış fakat cerrahi girişimi takip eden dönemde komplikasyonlar nedeniyle ölmüştür. Periampuller tümörlerde PD, Berlin'de Kausch tarafından 1912'de iki evrede gerçekleştirilmiştir. 1914 yılında Hirschel tek evrede PD bildirmiştir (7). Bu erken dönemlerde yapılmış olan rezeksiyon girişimlerine rağmen 1935 yılına kadar ampuller kanserlerin çoğunda ilk olarak Halsted tarafından tarif edilmiş olan transduodenal yaklaşım kullanılmıştır. 1935 yılında Whipple, Parsons ve Mulins, ampuller tümörü olan üç hastaya iki evrede PD uygulamışlardır. Birinci evrede kolesistogastrostomi ile gastrojejunostomi yapılmış ve ikinci evrede, birkaç hafta sonra pankreastan küçük bir wedge rezeksiyon ile duodenum ikinci bölümüne de sınırlı rezeksiyon uygulanmıştır (7). 1937 yılında, Brunshwig PD endikasyonunu genişleterek pankreas başı kanserinde de uygulamıştır. 1941 yılında, Whipple ve Trimble tarafından tek evreli başarılı PD yapılmış ve yayınlanmıştır. Bu raporları takiben PD girişimi artan bir sıklıkta tek evreli olarak gerçekleştirilmiştir, fakat 1970'li yıllara kadar mortalitesi yüksek olarak kalmıştır. Howard 1968 yılında 41 hastaya, hastane mortalitesi olmaksızın PD uygulamıştır (7). 1960-1970 yılları arasında PD girişiminde hastane mortalitesi % 25 olarak gözlenmiştir (7,9). 1980' li yıllarda mortalite oranları dramatik olarak değişmiştir. Birçok değişik merkezde hastane mortalitesi % 5'ten daha az olarak bildirilmiştir (10,11). Standart PD girişimi yıllar içinde bazı değişikliklere uğramıştır ve ilk kez 1944 yılında Watson tarafından PPPD tarif edilmiştir (7). Bu girişim, 1978'de Traverso ve Longmire tarafından tarif edilene kadar pek uygulanılmamıştır.

Periampuller bölge patolojilerinin ameliyatlarında en büyük sorunlar işlemin karmaşıklığı ve ameliyata bağlı morbidite ve mortalite oranlarının yüksek oluşudur. 1960'lı yıllarda çoğu cerrah ameliyata bağlı mortalite oranını % 20-40 olarak rapor etmiştir. Bu uzun süreli sağkalım oranının düşük olması ile birlikte ele alındığında tedavinin hastalıktan daha kötü olduğu şeklinde sorgulanmasına yol açmıştır. Modern çağda tanınan yöntemlerdeki önemli gelişmeler, hasta seçimi, ameliyat sonrası bakım ve birçok yönü ile pankreatik cerrahide kazanılan deneyim, bu ameliyatın güvenilirliğinin dramatik olarak artmasına önemli katkıda bulunmuşlardır. Yeni yayınlanan serilerde ameliyat mortalitesinde önemli düşme olduğu gösterilmiş ve oran genelde % 5'in altında olmuştur (12,13,14,15). Ayrıca bu çalışmaların



bazılarında rezeksiyondan sonra pankreas başı adenokarsinomunda, uzun süreli sağ kalım oranlarının arttığı gösterilmiştir (16). Bugün gelinen nokta, kür için cerrahinin tek seçenek olduğu ve bölgesel hastalığı olanlarda rezeksiyon yapılması yönündedir.

İlk yıllarda periampuller malignite, PD operasyonunun tek endikasyonunu oluşturmaktayken son dönemlerde bu girişim, kronik pankreatit gibi neoplastik olmayan durumlarda da uygulanım sahası bulmuştur. Cerrahi mortalite oranlarının %25 olarak belirlendiği yıllarda, benign ve low-grade neoplazmlarda uygun bir girişim olarak görülmemiştir. Fakat son yıllarda cerrahi girişime bağlı mortalite çok düştüğü için PD endikasyon sahası oldukça genişlemiştir (10,159).

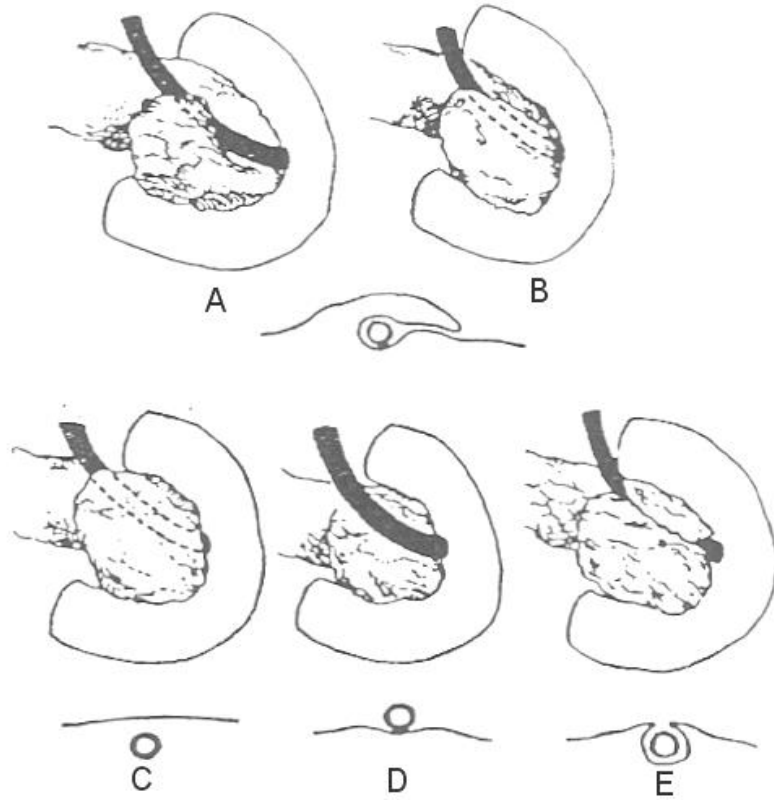
## ANATOMİ

Periampuller saha anatomik olarak karışık bir bölgedir. Pankreas baş, boyun ve unsinat proçes, ampulla vater, koledoğun pankreatik kısmı ve duodenumun periampuller kısmı, hep birlikte periampuller sahayı oluşturur.

### **Koledok**

Koledok başlıca dört bölümde incelenir: Supraduodenal, retroduodenal, pankreatik ve intramural bölüm. Periampuller sahaya üçüncü ve dördüncü bölümleri katılmaktadır.

Koledoğun pankreatik parçası, pankreas başının üst kenarı ile duodenum duvarını penetre ettiği nokta arasındaki 2-3 cm'lik bölümdür. Koledok orifisinin daha distalde olduğu olgularda 6 cm kadar olabilir. Koledok bu bölümde pankreasın arkasında yerleşmiştir. Duodenum'un inen parçasının sol kenarına komşu olarak aşağıya doğru inerken, önce sola bakan hafif bir eğrilik gösterir. Kanalin sol lateral kenarında vertebra korpusu bulunur. Bu bölümün ilk yarısından sonra koledok önce hafifçe sağa döner ve bir süre ilerler. Sonra 90 derece açı yapacak şekilde birden sağa yönelerek duodenumun ikinci parçasının orta bölümünde, posteromedial yüzünden duvara girer. Gastroduodenal arter, kanalın hemen solunda bulunur. Bu arterin dalı olan A. Pankreatikoduodenalis Superior koledokun üçüncü parçasını, önden veya arkadan çaprazlar. Pankreas başının arka yüzünde seyreden ve portal vene dökülen geniş bir ven olan, V. Pankreatikoduodenalis kanalın sol kenarındadır. Bu bölgede yapılan cerrahi işlemlerde kolaylıkla yırtılabilir. Pankreas başının arka yüzünde koledok ve pankreasın ilişkisi başlıca beş tiptedir (150,151,152) (Şekil 1).



Şekil 1- Koledok kanalının pankreas arka yüzü ile ilişkisi (152).

- Pankreas dokusundan oluşmuş bir dil, koledoğu parsiyel olarak sarar (%42,5) (Şekil 1-A,B).
- Pankreas dokusundan oluşmuş bir dil, koledoğu tamamen sarar (%30) (Şekil 1-C).
- Koledok, pankreas dokusu tarafından sarılmaz. Tamamen retropankreatiktir. Kendisine ait olukta seyredir. Retroperitoneal areolar doku ile örtülüdür (%16,5) (Şekil 1-D).
- Her iki yanda pankreas dokusundan oluşmuş iki dil, koledoğu sarar (% 9) (Şekil 1-E).
- Diğer varyasyonlar (%2).

Koledoğun dördüncü parçası, virsung kanalı ile birlikte duodenumun inen parçasının ortasında, posteromedial yüzde duvara girer. Burası transvers kolonun duodenumu çaprazladığı bölümdür. Koledok, duodenum duvarına girmeden önce virsung kanalının arkasında ve üstünde yer alır. İki kanal duodenum duvarında, tıpkı

üreterin mesane duvarında seyri gibi oblik olarak seyreder. Önce duodenum düz kas tabakasını penetre ederler, sonra büyük bir bölümü submukozal olarak seyrederler. Ortalama uzunluk 1,5 cm kadardır. Koledok duodenum duvarına girince çapı 10 mm'den ortalama 5,4 mm'ye düşer. Virsung kanalı da koledok gibi duodenum duvarına girince daralır. Çapı 2,0 mm'den 1,4 mm'ye iner (150,151).

Koledok ve virsung kanalları duodenum duvarında sırt sırta gider. Genellikle aralarında bir septum vardır. Çoğu kez birkaç mm'den sonra septum kaybolur ve iki kanal birleşir.

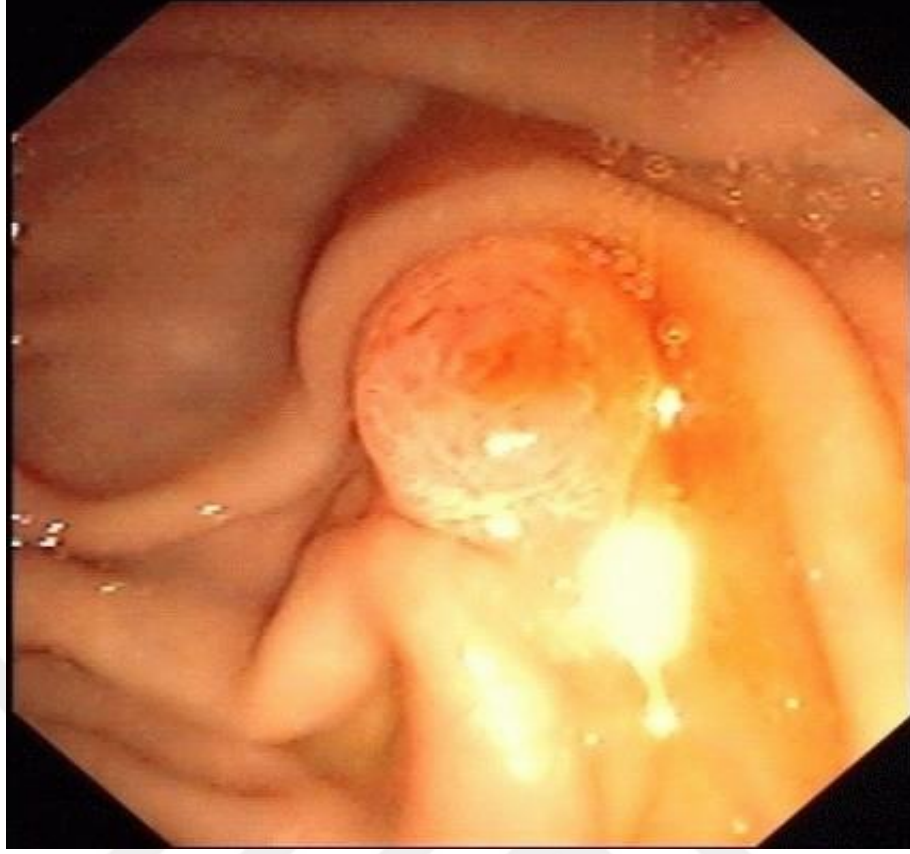
Duodenum duvarındaki anatomik yapılar, koledok ve virsung kanallarının intramural parçası, papilla vateri, eğer bulunursa ampulla vateri ve sfinkter yapısı, Dowdy'in vater sistemi adıyla bilinir (151).

### **Papilla vateri**

Bu yapı Abraham Vater'in adıyla bilinmesine rağmen, ilk kez 1685 yılında Gottfried Bidloo tarafından gösterilmiştir. Bilinmeyen nedenlerle Bidloo adı unutulmuştur.

Papilla Vateri, duodenal mukozada hafif bir çıkıntı yapan, koledok ve virsung kanalının birlikte veya ayrı ayrı orifisini içeren bir yapıdır. Olguların % 30'unda iki orifis bulunur (153). Duodenumun ikinci parçasının ortasında posteromedial yüzündedir. Papillanın pilordan uzaklığı 7-10 cm arasında değişir. Nadiren papilla, duodenumun üçüncü parçasında yer alabilir (150,154).

Papilla, duodenumun mukozal yüzünde, longitudinal seyirli mukoza kıvrımının veya bir frenulumun, transvers mukoza kıvrımıyla T şekli yaparak kesiştiği noktada bulunur (Şekil2).



Şekil 2- Papilla vateri'yi gösteren mukozal kıvrımların oluşturduğu T formu (118).

Duodenum açıldığında papilla vateri'nin araştırılması ile ilgili bazı pratik bilgiler şunlardır:

- Duodenotomi, papilla seviyesinin proksimalinden yapılmamalıdır.
- Açılmış duodenumun aşırı traksiyonu mukozal kıvrımları ve T formunu bozar.
- Papilla, transvers bir mukoza kıvrımı ile örtülebilir.Bu kıvrım nazikçe kaldırılmalıdır.
- T formu görülmezse ve papilla palpe edilemezse, koledok supraduodenal parçadan kanüle edilmelidir.
- Papillaya çok yakın bir duodenum divertikülü bulunabilir. Bu durum cerraha ve endoskopiste güçlükler çıkarabilir (152,155).

### **Ampulla vateri**

Ampulla vateri, pankreatikobilier kanalın papilla içindeki dilatasyonudur.İki kanalın birleştiği noktanın distalinde yer alır. İki kanal arasındaki septum, duodenal orifise kadar devam ederse ampulla oluşmaz. Ampullanın uzunluğu 1-14 mm

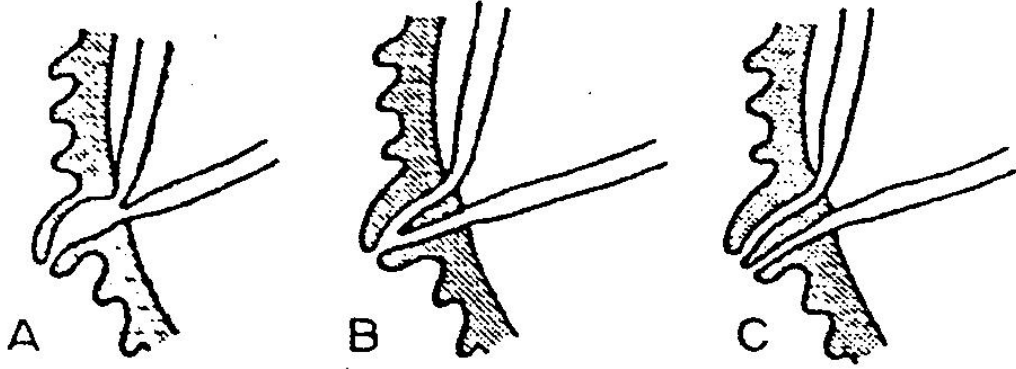
arasında değişir. Olguların % 75'inde 5 mm veya daha kısadır. Pankreatikobilier terminal yapı başlıca üç tiptir:

•Tip 1: Pankreatik kanal, papilla orifisinden değişik uzaklıkta koledoka açılır. Ortak kanal (% 85) dilate olabilir veya olmaz (Şekil 3-A,B).

•Tip 2: Pankreatik kanal ve koledok birbirine komşu, fakat duodenal papillaya ayrı ayrı orifislerle açılırlar (Şekil 3-C) (% 5).

•Tip 3: Pankreatik kanal ve koledok duodenumda ayrı ayrı noktalara açılırlar (% 9).

Gerçek ampuller dilatasyon olguların % 75'inde (Tip 1) bulunur. Tip 2 ve Tip 3'de gerçek ampulla yoktur.



Şekil 3- Koledok ve virsung kanallarının duodenal papilladaki ilişkisi (152).

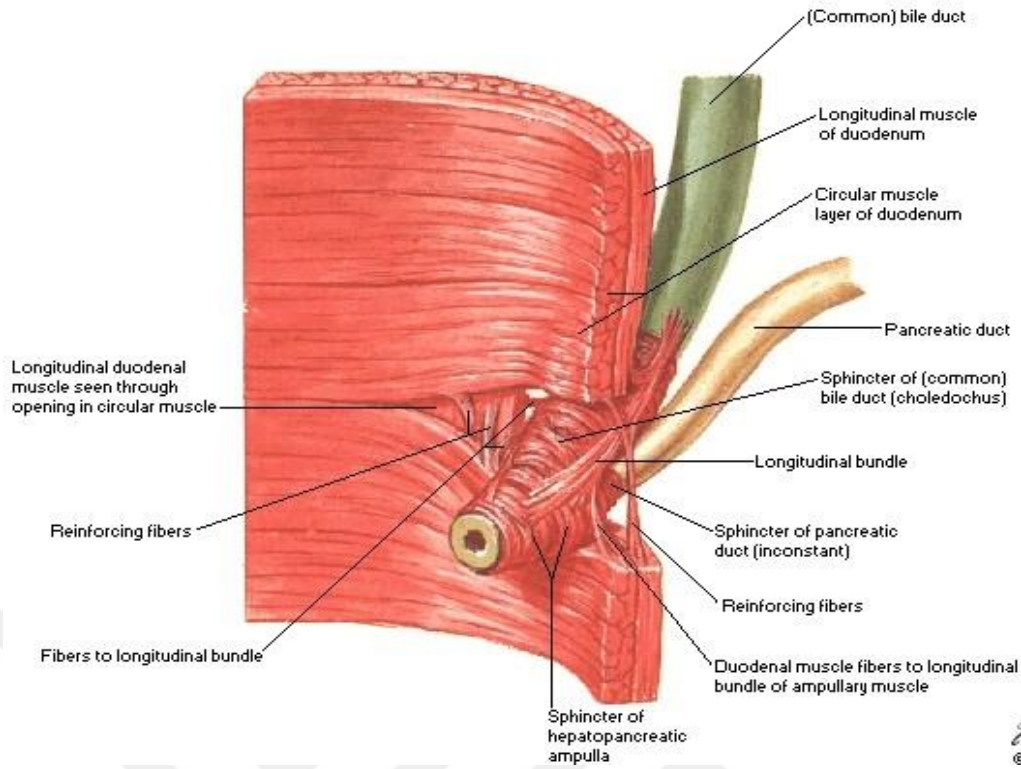
A- Ampulla ve ortak kanal.

B- Kısa ortak kanal ve küçükampulla.

C- Her iki kanalın duvara maksimum absorpsiyonu (ampulla yok)(152).

### **Oddi Sfinkteri**

Safra ve pankreatik kanalların sfinkterik mekanizması ile ilişkili bugün kabul edilen sistemi, Boyden 1957'de tarif etmiştir. Aslında papilla vateri gibi oddi sfinkteri de yanlış isimlendirilmiştir. İlk defa Francis Glisson 1681'de, koledoğun intramural parçasının reflüyü önleyen anüler liflerle çevrili olduğunu söylemiştir.



Şekil 4- Oddi sfinkterinin yapısı (152).

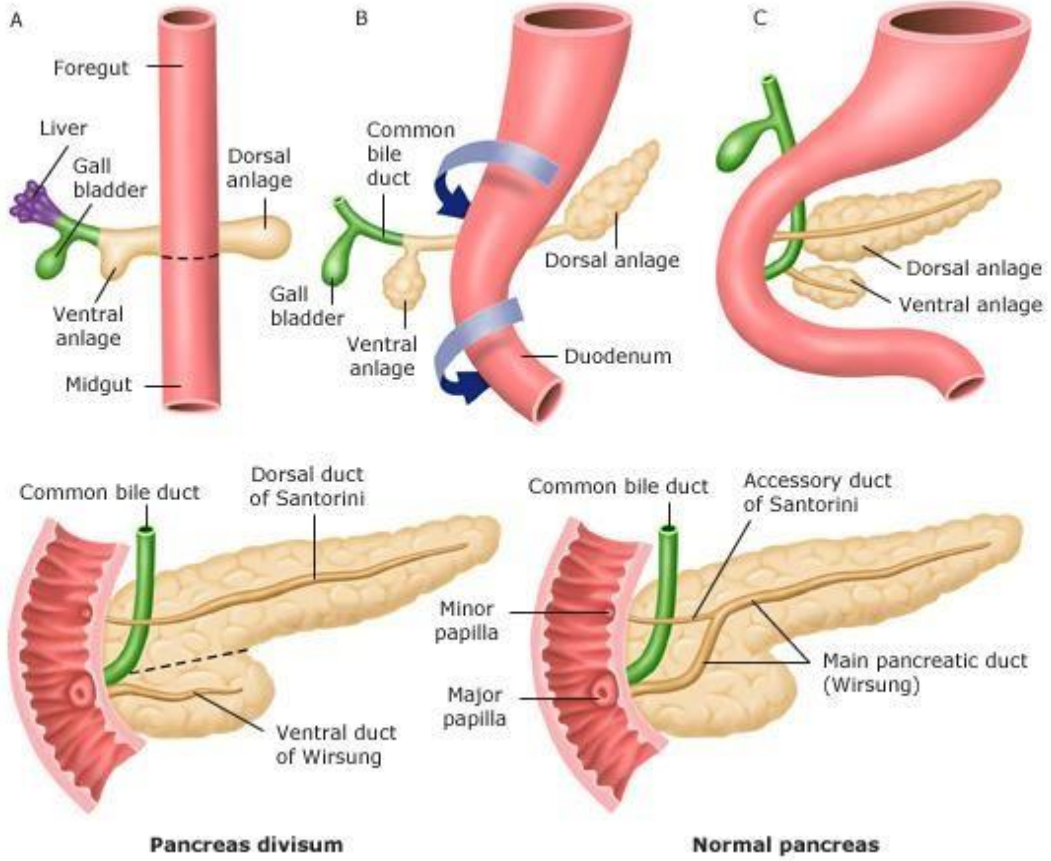
Boyden, oddi sfinkter yapısını oluşturan sirküler ve spiral dört düz kas grubu tarif etmiştir: İki koledoka ait olan superior ve inferior koledok sfinkteri, bir pankreatik sfinkter ve bir ampulla sfinkteri (Şekil 4). Bu sfinkterler embriyolojik ve fonksiyonel olarak duodenumun müküler sisteminden bağımsızdırlar. Sfinkter yapısının total uzunluğu 6-30 mm arasında değişir. Oddi sfinkteri, safranın karaciğerden barsağa akışını düzenler ( 151,155,156 ).

## Pankreas

### Embriyoloji

Pankreas, fetal hayatın dördüncü haftasında, ön barsağın kaudal kısmından arka ve ön pankreas tomurcukları olarak çıkar. Her iki çıkıntı da sağa döner ve ventral pankreasın çıktığı noktanın yanında, birbirleriyle birleşir. Daha sonra duodenum döndükçe pankreas da sola kayar. Erişkinde sadece başın kaudal kısmı ve unsinat proçes ön pankreastan kaynaklanır. Başın kranial parçası, gövdenin tümü ve kuyruk, dorsal pankreastan çıkar. Dorsal pankreas kanalının büyük kısmı ventral pankreas kanalı ile birleşir ve ana pancreas kanalını (virsung) oluşturur. Küçük bir

kısım aksesuar kanal (santorini) olarak kalır. İnsanların % 5-10'unda ventral ve dorsal pankreas kanalları birleşmez ve pankreas bölgelerinin çoğu santorini kanalı ile minor papillaya açılır. Sadece ventral pankreasın küçük bir kısmı safra kanalı ile ortak olarak papilla vateriye açılır (125-126) (Şekil5).



Şekil 5- Pankreasın embriyolojik gelişimi (126).

### Histoloji

Pankreas 60-160 gr. ağırlığında, sindirim enzimleri ve hormonlar üreten bir iç (endokrin) ve dış (ekzokrin) salgı organıdır. Enzimler, ekzokrin kısmın hücreleri tarafından depolanır ve salınır. Endokrin salgılar ise langerhans adacıkları olarak bilinen endokrin dokuda bulunan hücre grupları tarafından sentezlenir. Dıştan gevşek ve ince bir kapsül ile sarılı olan pankreasın dış salgı ünitesi (ekzokrin ünitesi) birleşik tübüloalveoler biçimli olup saf seröz salgı yapar. Ribozomdan zengin bazal sitoplazma, bazofilik boyanır. Salgı ürünü olan zimojenik granüller apikal sitoplazmada toplanır. Bu bölüm ise asidofilik boyanır. Asinüsü takip eden interkalar duktus, tek katlı kübik epitelle kaplıdır. Hücrelerin apikalinde komşu hücrelerin

membranları arasında zonula okludens, zonula adherens ve desmozom tipi bağlantı yapıları bulunur. Gerek pankreasın baş, boyun ve korpus bölümlerinin salgılarını toplayan virsung kanalı gerekse başın bir bölümünün salgısını toplayan santorini kanalı da yüksek prizmatik veya yalancı çok katlı epitelyum ile döşeli olabilir. Arada goblet hücreleri ve enteroendokrin hücreler de yer alabilir.

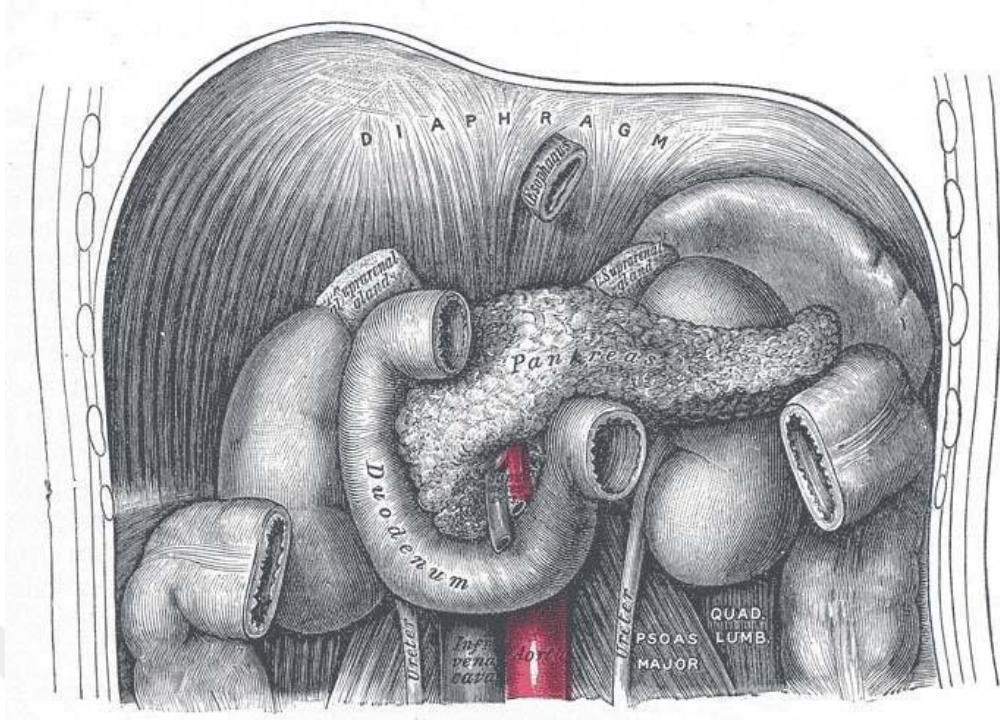
İnsan ekzokrin pankreası su ve iyonlara ek olarak sindirim enzimleri ve proenzimler salgılar. Bunlar, tripsinojen, kimotripsinojen, karboksipeptidaz, deoksiribonükleaz, ribonükleaz, triaçilgliserol lipaz, fosfolipaz A2, elastaz ve amilaz'dır. Salgı başta sentroasiner hücreler ve küçük interkalar kanalları oluşturan hücreler tarafından üretilir. Asinüslerde, az miktarda proteinden zengin sıvı salgılanırken, interkalar kanal hücrelerinde sodyum ve bikarbonattan zengin, daha fazla miktarda sıvı salgılanır. Pankreas salgısı duodenum mukozasındaki enteroendokrin hücreler tarafında üretilen sekretin ve kolesistokinin hormonları tarafından kontrol edilir. Hormonal etkinin yanı sıra pankreasın otonomik innervasyonu da salgılamada önemlidir. Sempatik sinir lifleri pankreasın kan akımını regüle ederken, parasempatik lifler de sentroasiner hücrelerin ve asinüsün aktivitesini stimüle eder (125,126).

### **2.2.5.3. Anatomi**

#### **Komşulukları**

Pankreas karın arka duvarında, 1. ve 2. lomber vertebra hizasında, çoğunlukla hareketsiz, retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Erişkin bir insanda pankreas bezi 80-90 gr, ortalama 15-20 cm uzunluğunda, 3 cm eninde ve 1-1.5 cm kalınlığındadır. Pankreas, sağda duodenum, solda dalak arasında retroperitoneal olarak transvers uzanır. Önde sağdan sola doğru; transvers kolon ve mesokolon transversum, bursa omentalis ve mide ile komşudur. Arkada sağdan sola doğru; koledok, v. porta hepatis ve v. lienalis, v. kava inferior, v. mezenterika superior, aort, sol böbrek ve dalak hilusu yer alır (Şekil 6).





Şekil 6- Pankreasın komşulukları (118).

### **Pankreasın Bölümleri**

Pankreas baş, unsinat proçes, boyun, gövde ve kuyruk olarak 5 bölüme ayrılabilir.

#### **•Baş**

Pankreas başı, superior mezenterik arter ve venin sağında yer alır. Duodenumun 2.ve 3. parçasına medial yüzü boyunca ileri derecede fiksedir. Başın boyun ile birleşme yeri ön yüzde üstte portal venden, altta superior mezenterik vene çizilen hayali hattır. Anterior pankreatikoduodenal arkad duodenal kıvrıma paraleldir, fakat bunun duodenumdan ziyade anterior pankreatik yüzeye bağı olduğunu gözardı etmemek gerekir. Posterior yüzey sağı böbreğin medial kenarı ve hilusu, sağı böbrek damarları, sol renal venin inferior vena kavaya girdiğı kısım, diafragmanın sağı krusu, posterior pankreatikoduodenal arkad, sağı gonadal ven ve koledoğun distal parçası ile komşudur.

#### **•Unsinat Proçes**

Pankreasın unsinat proçesi, baş kısmının arka yüzeyinin sol alt parçasında, genellikle portal ven ve superior mezenterik damarların arkasında, aort ve inferior vena kavanın önünde yer alır. Sagittal kesitte unsinat proçes, superior mezenterik arter ile aort arasında, sol renal venin üzerinde, duodenumun 3. ve 4. kısımlarının

altındadır. Unsinat proçes olmayabilir veya superior mezenterik damarları tamamen çevreleyebilir. Proçes iyi gelişmişse pankreas boynunun ayrılması sırasında superior mezenterik damarlar veya portal venin yaralanmasından kaçınmak gerekir. Superior mezenterik arter ve venden çıkan çok küçük dallar unsinat proçesin beslenmesini sağlar, bunların nadiren bağlanması gerekebilir.

#### •Boyun

Boyun 1,5-2 cm uzunluğunda, üstte çöliak trunkus ile altta superior mezenterik damarlar arasında fiksedir. Pankreasın superior mezenterik damarlar üzerindeki bölümüdür. Sağda, gastroduodenal arter, anterior superior pankreatikoduodenal arteri verir ve bu arter boynun ve başın üst bölümünün kanlanmasını sağlar. Posteriora superior mezenterik ven, splenik ven ve portal ven ile komşudur. Bir veya iki küçük ven portal vene, dört ya da beş dal da superior mezenterik vene dökülebilir. Eğer varsa bunların kanaması boynun altında kalan yapıları ortaya çıkarmada güçlük oluşturacağı için boynun dikkatli elevasyonu ve kısa damarların bağlanması gerekebilir. Portal venin sağından çok küçük kısa lateral dallar, solundan ise sol gastrik, splenik ve nadiren inferior mezenterik ven girer.

#### •Gövde

Pankreas gövdesi superior mezenterik damarların solunda yer alır ve duodenumun 4.kıtası, Treitz ligamanı, bazı jejunal anslar, transvers kolonun sol tarafı ile komşudur. Gövdenin üst kenarı sağda çöliak aks ve hepatik arter, solda splenik damarlarla komşudur. Gövdenin ön yüzü, omental bursanın arka duvarının pankreas ve mide yüzeyinden ayıran çift kat peritoneal tabaka ile örtülüdür. Bu tabakanın aynı zamanda transvers mezokolon ile de komşuluğu vardır ve iki tabakaya ayrılır; bir yaprağı ön yüzü, diğeri inferior yüzü kaplar. Orta kolik arter mezokolonun yaprakları arasındadır. Paraduodenal fossa ve inferior mezenterik ven pankreas gövdesinin alt kenarına yakındır. Pankreas gövdesinin arka yüzeyi aort, superior mezenterik arterin çıkışı, diafragmanın sol krusu, sol adrenal bez, perirenal fasya, sol böbrek damarları, sol böbrek ve splenik ven ile komşudur. Splenik ven ve çoğu yüzeyel dallar, pankreasın venleri olarak kabul edilir. Dalağın korunması istenirse, splenik venin yaralanmasının engellenmesi için dallar dikkatlice bağlanmalıdır.

#### •Kuyruk

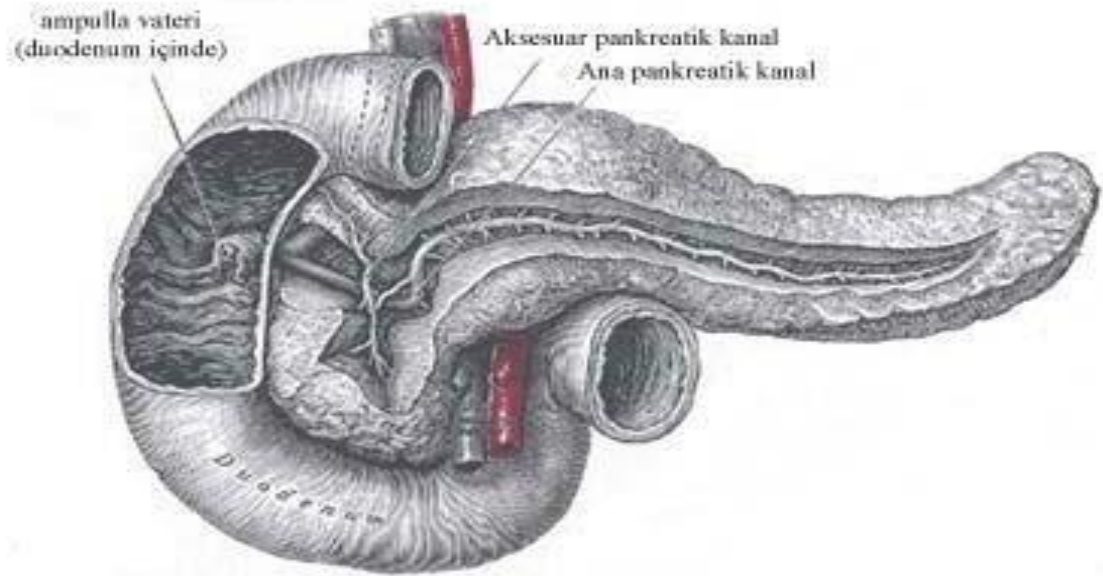
Kuyruk kısmen mobildir ve ucu dalağın visseral yüzeyine uzanır. Splenik arter, splenik venin başlangıcı ile birlikte, splenorenal ligamanın iki tabakası ile sarılmıştır.

Bu ligamanın dış tabakası gastrosplenik ligamanın posterior tabakasından meydana gelir. Bu nedenle dikkatsiz diseksiyon kısa gastrik damarların yaralanmasına neden olabilir. Ligaman hemen hemen avaskülerdir fakat künt diseksiyon pedikülde durdurulmalıdır.

### Pankreatik Kanallar

Duktus pankreatikus majör (Virsung kanalı), kuyruk bölümünden başlar ve yolu boyunca birçok dallar alarak bezin tüm uzunluğunca seyrederek. Duodenumun ikinci bölümünün ortası hizasındaki papilla majör duodeni'ye duktus koledok ile birlikte açılır. Duktus pankreatikus bazen duodenuma ayrı olarak açılabilir.

Duktus pankreatikus accessorius (Santorini kanalı), eğer mevcut ise pankreas başının üst bölümünü drene eder ve sonra ana pankreatik kanalın biraz üstünde papilla duodeni minör üzerinden duodenuma açılır (Şekil 7).



Şekil 7- Pankreasın kanalları (118).

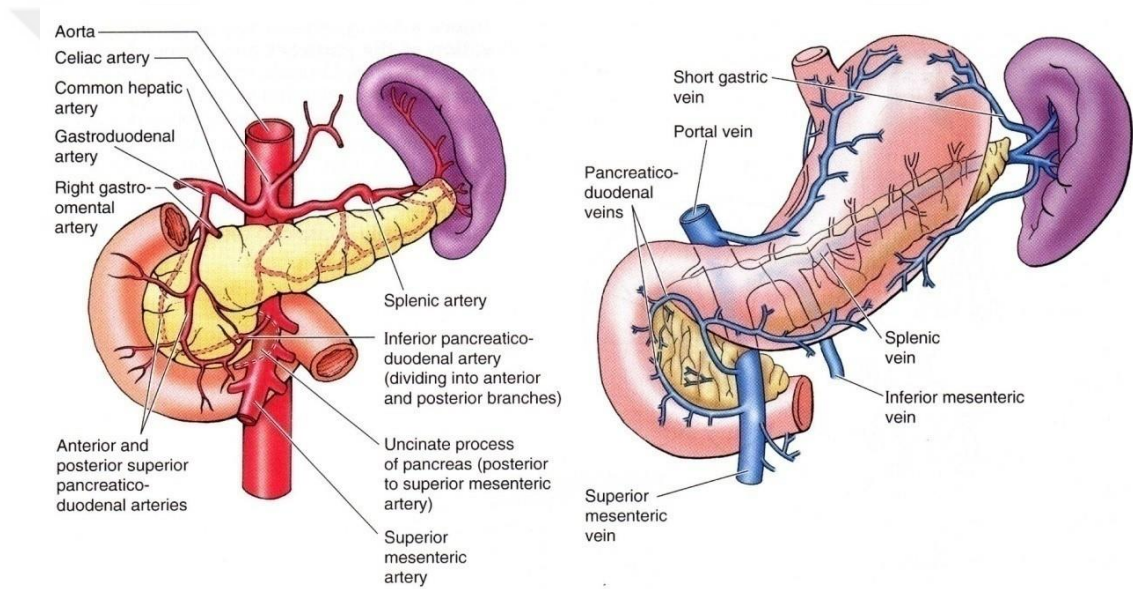
Virsung kanalı ve santorini kanalı, ana pankreas damarlarının önünde yer alır. İki pankreas kanalının gelişiminden dolayı pek çok varyasyonları vardır. Bu varyasyonların sıklığı aşağıda sıralanmıştır (çok nadirleri dışında)

- % 60 vakada her iki kanal duodenuma açılır.
- %30 vakada, virsung kanalı tüm sekresyonu taşır, santorini kanalı kör uçla sonlanır.
- % 10 vakada santorini kanalı tüm sekresyonu taşır, virsung kanalı küçüktür veya yoktur.

Kanalın en geniş çapı, duodenumun duvarına açıldığı yerden hemen önce pankreasın baş bölgesindedir. 2-3 ml kontrast madde ana pankreatik kanalı, 7-10 ml kontrast madde ise küçük kanalları ve dallarını doldurur.

### Pankreasın arteryel kan akımı

Pankreasın kan akımı, çölyak trunkus ve superior mezenterik arterden sağlanır. Genelde kanlanmanın en fazla olduğu yer pankreas başıdır, korpus ve kuyrukda daha azdır, boyun kanlanmanın en az olduğu yerdir. Pankreas başı ve duodenumun konkav yüzü, pankreatikoduodenal arteryel arkadın iki dalı (anterior ve posterior) ile beslenir. Tüm büyük arterler, kanalların arkasında yer alır (Şekil8).



Şekil 8- Pankreasın arteryel ve venöz yapısı (119).

#### •Pankreatik Arkad

Gastroduodenal arter, anterior superior ve posterior superior pankreatikoduodenal arteri oluşturmak üzere ayrılır. Anterior inferior ve posterior inferior pankreatikoduodenal arterler, pankreas boyununun alt kenarından veya üzerinden superior mezenterik arterden çıkar.

#### •Dorsal Pankreatik Arkad

Dorsal pankreatik arkad boyunun arkasında yer alır, sıklıkla splenik venin arkasındadır. % 40 splenik arterden, % 22 çölyak arterden, % 14 SMA' den, % 12 ise de birleşik hepatic arterden çıkar.

### •Transvers Pankreatik Arter

Transvers pankreatik arter, dorsal pankreatik arterin sol dalıdır ve pankreasın gövde ve kuyruğunu besler.

### •Splenik Arterin Dalları

Splenik arter, pankreas gövdesinin posterior yüzünde ve kuyruğunda yer alır.Splenik arterin 2-10 arası dalları transvers pankreatik arterle anastomoz yapar. Bunların en büyüğü olan, büyük pankreatik arter ( Von Haller ) pankreas kuyruğunu besleyen ana arterdir.

### •Kaudal Pankreatik Arter

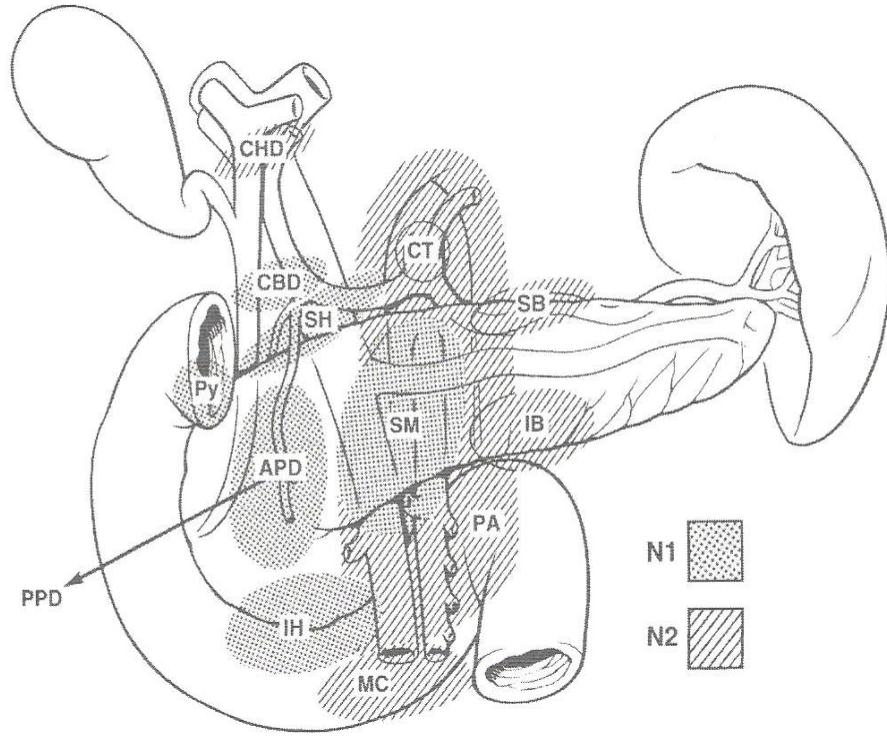
Kaudal pankreatik arter, sol gastroepiploik arterden veya dalak hilusundaki splenik dallardan çıkar.

### **Pankreasın venöz drenajı**

Pankreasın venleri, genellikle arterlere paraleldir ve arterlere göre daha yüzeildedir. Hem arter hem de venler kanalların arkasındadır. Venler portal ven, splenik ven, superior ve inferior mezenterik venlere boşalır (Şekil 8).

### **Pankreasın lenfatik drenajı**

Lenfatik sistem, parankim içinde interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları oluşturarak önce pankreas yüzeyine, buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır. Lenf kanalları, sıklıkla damarlara paralel olarak seyrederler. Pankreas başının ana lenfatikleri önce, ön ve arka pankreatoduodenal lenf bezlerine, daha sonra ise pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, barsak lenf kanallarına ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresi lenf bezlerine ulaşırlar. Pankreastan çıkan bazı lenfatik kanallar ise, direkt olarak lomber lenfatik kanallara, sisterna şiliye veya duktus torasikusa açılabilir (Şekil9).



Şekil 9- Peripankreatik ve bölgesel lenf nodu grupları (17).

•Peripankreatik lenf nodu grupları (N1 grup) : Superior pankreatik lenf nodları (SH): pankreas baş ve gövdesinin superiorunda bulunan lenf nodları. İnfirior pankreas lenf nodları (IH): pankreas baş ve gövdesinin inferiorunda bulunan lenf nodları. Anterior pankreas lenf nodları: anterior pankreatikoduodenal (APD), pilorik (Py) ve proksimal superior mezenterik (SM) lenf nodları. Posterior pankreatik lenf nodları: posterior pankreatikoduodenal (PPD), koledok (CBD) veya perikoledokal ve proksimal superior mezenterik (SM) lenf nodları. Splenik lenf nodları: Dalak hilusu ve pankreas kuyruğu lenf nodları.

•Bölgesel lenf nodu grupları (N2 grup): Hepatik arter çevresi nodlar, infrapilorik nodlar (yalnızca baş kısmı tümörleri için); suprapilorik nodlar (yalnızca baş kısmı tümörleri için); çölyak nodlar (CT) (yalnızca baş kısmı tümörleri için); distal superior mezenterik, retroperitoneal ve lateral aortik nodlar (PA); duktus hepaticus communis (CHD); pankreas gövdesinin superioru (SB); pankreas gövdesinin inferioru (IB); ve orta kolik arter (MC) çevresi nodlar (17).

## **Pankreasın innervasyonu**

Pankreasın sempatik ve parasempatik innervasyonu vardır. Sinirler genellikle varacakları yere damarları takip ederek gider. Çöliak ganglion, hem sempatik hem de parasempatik innervasyonun merkezidir. Çöliak ganglionun cerrahi veya kimyasal ekstirpasyonu, hem sempatik hem de parasempatik sistemin afferent liflerinin iletisini keser. Tetraetil amonyum klorür, fenol ve alkol, ganglion destrüksiyonunda kullanılır. Bu tedaviler sadece birkaç aylık süreçte etkilidir(118,119).

## **ETYOLOJİ**

Pankreatik adenokanserin neden veya nedenlerini saptamak için birçok çalışma yapılmıştır. Kafein ya da kahve nedenler arasında suçlanmış ancak daha geniş çalışmalarla patogeneizde rolü olmadığı gösterilmiştir. Sigara içimi ile pankreas kanseri arasında önemli bir birliktelik mevcuttur. Sigara içen kişilerde pankreas kanseri 2-3 kat daha fazla görülmektedir (17,18). Sigara içenlerde yapılan otopsi bulgularına göre, sigara, pankreas duktus hücrelerinde hiperplazi, çekirdeklerinde ise atipik değişikliklere neden olmaktadır. Deneysel çalışmalar, sigaradaki nitrosaminin, pankreas için karsinojenik olduğunu göstermiştir. Prospektif çalışmalar, sigara içenlerde pankreas kanserinden ölüm oranında artış olduğunu göstermektedir.

Diğer önemli bir faktör de diyetdir. Taze sebze ve meyve tüketiminin fazla olduğu kişilerde pankreas kanseri daha az görülmektedir. Bunun nedeni olarak yüksek düzeyde proteaz inhibitörleri içeren bitkisel kaynaklı proteinlerin koruyucu etkisi gösterilmektedir (17). Ayrıca naftilamin, benzidin ve petrol ürünlerinin kullanıldığı bazı endüstri kuruluşlarında çalışanlarda, pankreas kanseri daha sık görülmüştür (17).

Kronik pankreatitli hastalarda yaşam boyu risk artmıştır. Ancak, pankreatit pankreas kanserine oranla çok daha seyrek görülür ve bu nedenle olguların çoğunda neden bilinmemektedir. Kronik pankreatitle olan ilişkisi, çalışmalarda alkol tüketimi ile pankreas kanseri arasında ilişki bulunduğunu açıklar. Alkolün pankreas kanserinden direk sorumlu olması çok düşük bir olasılıktır ancak, alkole bağlı kronik pankreatit oluşmuş bir pankreasta, adenokarsinom gelişebilir. Herediter pankreatite son zamanlarda artan ilgi, nedeni ne olursa olsun kronik pankreatitin etyolojide önemli olabileceği fikrini desteklemiştir. Herediter pankreatiti olan hastalarda yaşam boyu risk % 40'lara kadar çıkmaktadır (5,18).

IPMT (İntramukozal papiller musinöz tümör), pankreas duktal epitelinde, bir alanda değişiklik olarak başlar. Duktal adenokarsinomun öncü lezyonu olduğu düşünülmektedir. Nadir olmasına karşın invaziv adenokarsinom oluşmadan çok önce tedavi edilebilme şansı verdiği için erken tanı çok önemlidir. IPMT ile ilişkili tümörlerin prognozu, duktal adenokarsinomdan daha iyi olmasına rağmen, invaziv komponenti olan ve olmayan IPMT olarak ayrıldığında, invaziv komponenti olan tümörlerin prognozu da duktal adenokanserler kadar kötü bulunmuştur.

## PATOLOJİ

Her ne kadar diğer benign ve malign neoplaziler periampuller bölgede görülse de, pankreatik ve periampuller kanserlerin büyük kısmı adenokarsinom grubuna aittir. Fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan adacık hücreli tümörler, kistik neoplaziler, sarkomlar, lenfomalar, karsinoid tümörler, schwanomalar ve metastatik tümörlerin de pankreas başı ve periampuller bölgede, adenokarsinoma klinik olarak benzerlik gösterebileceği bilinmelidir.

Periampuller bölge karsinomlarının %50-70'i pankreas, %15-25'i ampulla vateri, %10'u duodenum ve %10'u da distal koledok kökenlidir. Duktus hücrelerinin tüm pankreas hücrelerinin %4'ünü oluşturmalarına karşın, pankreasın ekzokrin kanserlerinin %90'dan fazlası duktal epitelden kaynağını alan adenokanserlerdir (8,19). Pankreasın ekzokrin kanserlerinin sadece %1'i asiner hücre kökenlidir. Pankreas kanserlerinin %60-70'i pankreas başına, %15-20'si pankreasın gövdesine ve % 5-10'u da pankreasın kuyruğuna yerleşirler. Olguların %16-30'unda pankreas kanseri multifokaldir(20).

Önemli olarak ampuller, bilier ve duodenal neoplaziler sıklıkla rezektabl ve kütatif amaçlı rezeksiyon yapıldığında daha iyi prognoza sahiptirler. Rezektabl ise, pankreatik neoplazilere de hastayı kür şansından mahrum etmemek için agresif olarak yaklaşılmalıdır.

Periampuller kanserlerin anatomik ve histolojik sınıflamasını tam olarak yapmak zor olabilir. Rezeke edilen spesimenin dikkatli patolojik incelemesi sonucunda başlangıçtaki klinik tanının değişmesi nadir değildir. Rezeke edilen spesimende inspeksiyon ile saptanan tümörün yerleşim yeri ve herhangi bir karsinoma insitu varlığı ile; yerleşim yeri pankreas, safra yolu, ampulla ve duodenumu içeren 4 kategori ile ilgili sınıflamayı kolaylaştırır. Bununla beraber,



yapılan bu işlemlere rağmen bazı periampuller tümörlerde net bir sınıflama yapılamaz(4,20).

Cerrahi olarak çıkarılan pankreas başı kanserlerinde tümör çapı ortalama 3 cm' dir. Gövde ve kuyrukta tümörün çapı ortalama 8-10 cm'e ulaşır. Makroskopik olarak sınırları düzensiz, sert kıvamlı, soluk görünümlü kitle şeklindedir. Kanama ve nekroz genellikle bulunmaz. Mikroskopik olarak değişik miktarlarda mürin üreten küboid veya kolumnar epitelyum ile döşeli, küçük ve büyük glandüler yapılar şeklindedir. Glandların etrafı fibröz matris ile çevrilidir. Tümörün sertliğinden bu yapılar sorumludur. Duktal kanserlerin farklılaşımı; gland şekillenmesine, mürin üretimine ve epitelyal anaplaziye göre iyi, orta ve az diferansiye tümörler olarak sınıflandırılır (4,5).

Pankreas kanseri de birçok kanserin başlangıcı gibi, duktal hiperplazi, in situ kanser ve invaziv kanser sıralamasını takip eder. Kanser nedeniyle pankreas rezeksiyonu yapılan hastaların çıkarılan pankreas dokusunda, papiller epitelyal hiperplazi, atipik duktal hiperplazi, in situ duktal kanser ve kanal içi papillomlar tespit edilmektedir. Pankreas kanseri daha başlangıç halindeyken de perinöral aralıklara, lenfatiklere, interstisyel aralık yoluyla pankreas içine, yayılma yapabileceğinden cerrahi sınırların çok dikkatli bir şekilde kontrolü gerekir. Pankreas kanseri, multisentrik olabildiğinden çıkarılan pankreasın çok dikkatli kesitlerinin yapılıp, başka karsinom odaklarının olup olmadığı araştırılmalıdır (4,5,20). Pankreas kanserinde peripankreatik ve retroperitoneal dokulara, bölgesel lenf düğümlerine, superior mezenterik ven (SMV), superior mezenterik arter (SMA), portal ven ve hepatik arterlere lokal invazyonlar olur. Cerrahi eksplorasyon sırasında, pankreas başı kanserlerinin % 50'sinde, gövde ve kuyruk kanserlerinin de % 95'inde metastaz bulunur. Karaciğerde % 50 oranında metastaz vardır. Diğer metastaz yerleri, periton, akciğerler, adrenaller, kemikler, uzak lenf düğümleri, deri ve merkezi sinir sistemidir.

Ampulla vateri kanserleri, anatomik yerleşim yeri özelliklerinden dolayı erken belirti verdiklerinden olguların 3/4'ünde cerrahi olarak çıkarılmaları mümkündür. Pankreas kanserlerine göre daha az infiltratif ve metastatik potansiyel taşırlar. Papilla tümörleri, ortalama 2 cm (1-6 cm) çapında, yumuşak polipoid yapıda ya da yuvarlak pembe renkli, genellikle iyi diferansiye adenokanserlerdir.

Distal koledok kanseri, olguların pek çoğunda infiltratif, skirröz tip adenokanserlerdir. Kronik ülseratif kolit, opisthorchis sinensis, koledokolitiasis,

papilloma, koledok kistleri ve sklerozan kolanjit zemininde gelişirler. Erken dönemde % 50'sinde metastazlar bulunur.

Duodenal malign tümörlerin % 90'ı adenokanser, % 10'u leiomyosarkom ve lenfosarkomdur.

Komşu organların tümörlerinin pankreası invazyonu sonucu sekonder tümörler gelişebilir. Mide ve transvers kolon kanserleri; perigastrik, peripankreatik ve çölyak lenf düğümlerinin sekonder tümörleri pankreasa invazyon yapabilirler. Meme, tiroid, akciğer kanserlerinde kan yoluyla pankreasa metastazlar olabilir. Pankreasın sekonder tümörleri nadiren pankreas fonksiyonlarında bozulma yaparlar ve klinik bulgu verirler. Bunlar pankreasta genellikle iyi sınırlı nodüller şeklindedirler.

## **EVRELEME**

Son 15 yıl içinde pankreatik kanser için iki evreleme sistemi geliştirilmiştir. Japon hastalar Japanese Pancreas Society evreleme sistemine göre evrenmiştir (21). Bu sistem lokal tümör büyümesi ve pankreasa komşu dokuların tutulmasını değerlendirmede daha üstün iken, karmaşık bir sistemdir ve batı ülkelerinde yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Batılı hastalar Union Internationale Contra Concrum (UICC) TNM evreleme sistemine göre evrenmiştir (22). Bu sistem primer tümörün büyüklüğüne (T), bölgesel lenf nodlarının durumuna (N) ve metastatik hastalık (M) varlığına dayanmaktadır. Bu sistem kolay uygulanabilir olup, lenf nodu metastazını en önemli prognostik faktör olarak ele almaktadır (Tablo 1). Pankreas dışı adenokarsinomlar için de TNM sınıflaması benzerdir. Pankreas kanserinde R0 rezeksiyon; artık tümörün olmaması, R1 rezeksiyon; mikroskobik artık tümör kalması, R2 rezeksiyon; ise makroskobik artık tümörün kalması olarak tanımlanır.

### **Tablo 1. Pankreatik karsinom için TNM evrelemesi**

#### **Primer tümör (T)**

TX: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümör ile ilgili bulgu yok.

Tis: İn situ karsinom.

T1: Tümör pankreasta sınırlı ve en büyük çapı 2 cm' den küçük.

T2: Tümör pankreasta sınırlı ve en büyük çapı 2 cm' den büyük.

T3: Tümör direkt olarak duodenum, safra kanalı veya peripankreatik dokulara yayılmış.

T4: Tümör direkt olarak mide, dalak, kolon veya komşu kan damarlarına yayılmış.

### **Bölgesel lenf nodları (N)**

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.

N0: Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok.

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var.

pN1a: Tek bir bölgesel lenf noduna metastaz var.

pN1b: Multipl bölgesel lenf noduna metastaz var.

### **Uzak metastaz (M)**

MX: Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

### **Evre gruplaması**

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
III	Herhangi bir T	N1	M0
IVA	T4	Herhangi bir N	M0
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

### **Tümör**

Pankreatik veya periampuller tümörün komşu dokulara yayılması hastalığın T evresinin ilerlemiş olduğunu gösterir, artmış lenfatik, venöz ve perinöral yapılara invazyon insidansı ile kötü prognoz habercisidir (23). Pankreas dışı periampuller kanser, pankreas parankimini tutarsa prognoz daha da kötü olup, lenfatik invazyon oranı artar (5,24). Ampuller kanserlerin, duodenal duvara invazyonu pankreatik invazyonda olduğu gibi kötü sonuç vermez (5). Pankreasa invazyon veya tümör kaynağının pankreas parankimi olması kötü prognoz habercisidir (25).

### **Lenf nodu metastazları**

Pankreatik kanserlerin % 56-79'u (26,27), duodenal kanserlerin % 36-47'si (28), ampuller kanserlerin % 30-50'si (20) ve safra yolu kanserlerinin % 56-69'u (14,29) lenf nodu metastazı ile birlikte. Pankreasın pankreas dışı tümörle invazyonu, paraaortik bölgeyi de içeren lenf nodu metastaz oranını önemli derecede artırır (30). Ampuller tümörler lenf nodu metastazı yapmaya daha az eğilimlidir. Bu tümörler en sık olarak peripankreatik nodlara (N1) ve nadiren çölyak veya superior mezenterik arter solundaki nodlara (N2) metastaz yaparlar (31,32). Bunun tersine pankreatik kanser N1 ve N2 lenf nodu gruplarına daha sık metastaz yapar. Duodenal tümörler doğal yapılarından dolayı biyolojik olarak pankreas kanserlerinden farklıdır. Çünkü % 36-47'lik lenf nodu metastaz oranına rağmen 5 yıllık yaşam % 40-50'ye ulaşmaktadır (28). Bunun aksine lenf nodu metastazı olan pankreas kanserlerinde 5 yıllık yaşam şansı sadece % 5'tir (26,33). Bu gözlemler lenf nodu metastazı olsa bile, duodenal ve ampuller tümörlerde rezeksiyonu kuvvetli bir şekilde desteklemektedir (28,34).

### **Perinöral invazyon**

Özellikle intrapancreatik perinöral invazyon kötü prognoz habercisidir. Mezenterik nöral plexus tutulumu genelde derin olduğundan radikal rezeksiyon yapılsa bile negatif retroperitoneal sınır elde etmek zordur (35,36). Cameron, nöral invazyon ile yaşam süresi arasında ilişki bulamazken, diğer gruplar nöral plexus tutulumu olanlarda azalmış yaşam süresi rapor etmişlerdir (11,37,38). Pankreatik kanserli hastaların çoğunda perinöral invazyon vardır ve bu muhtemelen yüksek oranda retroperitoneal nüks oluşmasına neden olmaktadır (39). Bunun aksine perinöral invazyonun %5-17 oranında görüldüğü ampuller kanserde rezeksiyon yapılması durumunda lokal nüks çok daha azdır (40). Pankreas dışı periampuller tümörlerde perinöral invazyon varlığında prognoz, pankreatik kanser ile aynıdır.

## **KLİNİK DEĞERLENDİRME**

Pankreas ve periampuller tümörlerin belirtileri ve oluşturdukları klinik bulgular genelde belirsiz ve özgül değildir (41). Bununla birlikte, özellikle genç bir hastada pankreas veya periampuller kanserden şüpheleniliyorsa dikkatli bir hikaye ve tam bir

fizik muayene gereklidir (42). Erken tanı, belirtilerin çok iyi tanınması ve bu konuda hekimlerin istekli ve duyarlı olmasına bağlıdır. Hastalığın yaygınlığı, eşlik eden önemli hastalıklar ve hastanın ameliyat için aday olup olmadığı kanaatine varmak için genel durumu hakkında bilgi edinilir.

Periampuller kanserler genellikle ekstrahepatik safra yolu tıkanıklığı ile görülürler, fakat kansere bağlı yapısal belirtiler ile sarılığın oluşma zamanı arasında ince farklılıklar vardır. Sarılık, ağrı ve kilo kaybı pankreas başı kanserinde en sık görülen semptomlardır, bununla beraber, sarılık daha geç ortaya çıkar çünkü safra yolu veya ampuller bölgenin tıkanması genelde ilerlemiş hastalıkta görülür. Gövde ve kuyruk tümörleri safra yollarını tıkamaz, bu nedenle bu hastalar erken dönemde sarılık şikayeti ile gelmezler, bunun yerine daha çok karın veya sırt ağrısı ile müracaat ederler. Özellikle unsinat süreçse yerleşimli, pankreas kanalına yakın olan tümörler safra yolundan önce pankreatik kanalı tıkarlar ve sarılık oluşmadan önce steatoreye neden olurlar. Ayrıca karın ağrısı, halsizlik, kusma, erken doyma, iştahsızlık veya kilo kaybı gibi temel belirtiler, sarılıktan önce ortaya çıkabilir (Tablo2).

**Tablo 2: Pankreas başı kanserinde belirtiler**

<b>Belirtiler</b>	<b>Hasta (%)</b>
Kilo kaybı	90
Sarılık	80
Ağrı	70
Anoreksi	65
Koyu idrar	60
Steatore	60
Kaşıntı	40
Halsizlik	35

Pankreas kanserinde en sık görülen semptom kilo kaybıdır. Hastaların çoğu, tanı konulduğunda kilosunun %10'undan fazlasını kaybetmiştir. Kilo kaybı ile birlikte anoreksi görülür. Gıda alımına karşı isteksizlik olur. Kilo kaybının diğer bir nedeni pankreas kanalı tıkanmasına bağlı olarak enzimlerin duodenuma akışının engellenmesi sonucu, yağ ve protein emiliminin bozulmasıdır. Ayrıca tümör

hücreleri tarafından salgılanan bazı hümöral maddelerin katabolizmayı arttırmasının da malnütrisyona yol açtığı ileri sürülmektedir.

Pankreas başı kanseri hastalarının %70'inde karın ağrısı görülür. Karın ağrısı, safra yolu tıkanmasına bağlı karaciğer dışı safra yolları ve safra kesesi distansiyonu, pankreas kanalının tıkanmasına bağlı kanal genişlemesi veya pankreas kapsül gerilmesine bağlıdır. Ayrıca retroperitoneal veya perinöral invazyon da sorumludur. Ağrı genellikle epigastriyumda hissedilir (43). Dispepsi, bulantı ve epigastrik dolgunluk erken belirtiler olarak açığa çıkarlarsa da, subjektif olduklarından başlangıçta çok az önemsendirler. Olguların %30'unda duodenal tıkanıklık sonucu kusma olur. Bulantı ve kusma genellikle duodenal tıkanıklığa bağlı olarak kabul edilir ancak bazen tümörün, retrogastrik sinir pleksusunu invaze etmesi nedeniyle oluşan gastropareziye de bağlı olabilir.

Bunların dışında hastalar kötü sürvi veya anrezektabilite habercisi olan sırt ağrısı gibi diğer belirtiler ile müracaat edebilirler (44). Pankreas gövde ve kuyruk adenokarsinomu olan hastaların hemen hepsi karın veya sırt ağrısından yakınır ve bu ağrı sıklıkla pankreas başı tümörlerinde olan ağrıdan daha şiddetlidir (45,46). Pankreas kanseri olan hastaların %10 kadarında sarılık oluşmadan 6-12 ay kadar önce glukoz intoleransı gelişebilir. Bu oran çeşitli çalışmalarda % 6-68 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir (47). Bu nedenle ailevi diyabet hikayesi ve şişman olmayan yetişkin bir hastada diyabet ortaya çıktığında, pankreas kanseri tanısı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalık muhtemelen diyabetojenik bir hormon olan pankreatik polipeptidin, adacıklardan salınmasına bağlıdır.

Migratuar tromboflebit (Trousseau belirtisi) pankreas kanseri için patognomonik değildir. Varlığında dikkatle üzerinde durulmalıdır. Pankreas kanserlilerin otopsilerinde %50 oranında flebotromboz bulunur. Migratuar tromboflebit mide, kolon, over, akciğer kanserlerinde de görülür. Bunun kriyofibrinojenemiye ikincil olduğu ileri sürülmektedir.

Distal safra yolu veya ampulla adenokarsinomlarında sarılık en sık görülen erken belirti olup, genellikle diğer temel belirtilerden önce görülür. Ampulla vater karsinomunda, klinik sarılık aralıklı olup kolanjit ile birliktedir. Çünkü bu tümörler tekrarlayan nekroz ve tümörün yumuşaması sonucunda sarılık ve kolanjitin geçici olarak düzelmesine müsaade ederler. Hastaların üçte bir kadarında ülserleşen bir tümörden olan gizli kanama anemiye neden olabilir. Geçici ağrısız sarılık, anemi ve palpabl safra kesesinden oluşan klinik üçlü ampuller kanser için nispeten özgüdür,

ancak hastaların %10'undan daha az bir kısmında görülür. Ampuller tümörlerde kilo kaybına % 4-10, karın ağrısına % 8-25 oranında rastlanmaktadır (4,5,48).

Duodenal adenokanserin klinik seyri gastrointestinal sistemin başka yerlerindeki kanserlere benzer olup gizli gastrointestinal kan kaybına bağlı anemi, melena ve tıkanmaya neden olabilir.

Fizik muayenede asit, sol supraklaviküler adenopati (Virchow nodülü), periumbilikal nodüller (Sister Mary Joseph nodülü), palpabl karaciğer kitlesi veya palpabl pelvik kitle (Blummer's shelf) gibi ilerlemiş hastalık veya metastaza ait kanıtlar araştırılmalıdır. Palpe edilen safra kesesi (Courvoisier- Terrier kuralı) varlığı, % 25-30 hastada görülür, ancak, aksi ispat edilene kadar koledokun malign obstrüksiyonuna işaret eder. Courvoisier tıkanma sarılığında, dilate safra kesesi ele geldiğinde, tıkanmanın olası nedeninin safra taşı olmadığını belirtmiştir.

## **LABORATUVAR DEĞERLENDİRME**

Rutin hematolojik ve biyokimyasal incelemeler tanıya yardımcı olmasa da, organ ve sistem işlev bozukluğu, koagülasyon bozuklukları, gastrointestinal kan kaybını saptamak ve beslenme durumunu değerlendirmek için seçilmiş laboratuvar testleri kullanılır. Karaciğer fonksiyon testleri, tıkanma sarılığının kalıbını ortaya koyabilir, fakat prognostik değeri düşüktür.

### **2.7.1 Biyomoleküler belirleyiciler**

Pankreas ve periampuller kanserlerin tanı ve taramasında kullanılan bir dizi serum tümör belirleyicisi mevcuttur. Bunlar CEA (karsinoembriyojenik antijen), karbonhidrat antijen CA 19-9, CA 125, CA 50, CA 242, CA 494, CAM 17-1, TAG 72, SPAN-1, DUPAN-2 ve Elastaz-1'dir. Bu belirleyicilerin hiçbiri, pankreas ve periampuller kanser tanısı için yeterli doğruluğa ve güvenilirliğe sahip değildir.

Bu belirleyiciler arasında CA 19-9 en özgül ve hassas olanı olup, pankreas adenokarsinomu için klinik kullanımda en önemli ve en yararlı tümör belirleyicisi durumundadır (49,50,51,52). Bu belirleyici, pankreas ve safra sisteminden kaynaklanan tümörlerle çok yakından ilişkilidir. Bu nedenle bu bölge için kullanışlı bir belirleyicidir ancak pankreas adenokarsinomu ile safra yollarının alt kısımlarındaki tümörler arasında ayırıcı özelliği yoktur. Ancak, bu bölge tümörlerinin tedavisi benzer olduğundan klinik ayırım genelde önemsizdir. Karaciğer,

safra yolları ve bazı selim pankreas hastalıklarının % 10'unda ve gastrointestinal kanserlerde de yükselmesi nedeniyle pankreas kanseri için tarama testi olarak kullanılması uygun değildir.

CA 19-9 bir karbonhidrat antijeni olup, hücre membran glikolipid ve müsin glikoproteinine bağlıdır. CA 19-9 pankreas sıvısı, serum ve pankreas dokusunda immunohistokimyasal olarak belirlenir.

CA 19-9 ilerlemiş pankreas kanserlerinde aşırı derecede yükselmiştir. Serum düzeylerindeki artış, maalesef tümöral dokunun kitlesel büyüklüğüne bağlıdır ve bu durum CA 19-9'un özellikle sınırlı tümörlerde tanısız değerini düşürür. Aynı nedenle prelinik hastalığın tanısında tarama testi olarak kullanımı da anlamsızdır (50,51,52). CA 19-9'un yüksek (37 U/ml'nin üzeri) olarak saptandığı pankreas kanserleri genellikle semptomatiktir. CA 19-9'un sınır değeri 100-120 U/ ml alınırsa bunun üzerindeki değerler, BT bulguları ile birlikte pankreas kanseri tanısında % 99-100 pozitif belirleyici değere sahiptir.

CA 19-9, artık genellikle ilerlemiş hastalığı olanlarda tedaviye yanıtı monitörize etmek için kullanılmaktadır. Ameliyat sonrası dönemde belirgin ve uzun süreli yükselme nüksün habercisidir (53,54,55). Ancak, ameliyat sonrası artmış serum CA 19-9 düzeyi, geçici yükselmeler olabileceği için her zaman nüks hastalığı göstermeyebilir (56). Rezeksiyondan sonra, CA 19-9 seviyesi normale düşen hastaların, düşmeyen hastalara göre sağkalımının daha uzun olduğunu bildiren yayınlar vardır.

Diğer tümör belirleyicileri içersinde CA 494'ün pankreas kanserini, kronik pankreatitten ayırmada yararlı olacağı, yapılan araştırmalarda ileri sürülmektedir. Bir çalışmada immunoreaktif elastaz düzeyi ve testosteron/dihidrotestosteron oranının erkek hastalarda pankreas kanserinin erken evrede tanınmasında yol gösterici olacağı belirtilmektedir (50,51).

## **2.8 TANISAL GÖRÜNTÜLEME**

Pankreas başı ve periampuller bölge tümöründen şüphelenilen her hastada öncelikle karaciğer, safra yolları ve pankreasın USG (Ultrasonografi) ile değerlendirilmesi gerekir. USG kolay uygulanabilir olması ve önemli bilgiler vermesi nedeniyle pankreas başı ve periampuller bölge tümöründen şüphelenilen her



hastada fizik muayenenin ayrılmaz bir parçası olmalıdır. Tanı ve evreleme için ise en değerli bilgiler BT (Bilgisayarlı tomografi) ve MR (Magnetik rezonans) ile sağlanır.

### **2.8.1 Ultrasonografi ( USG )**

Pankreas ve periampuller bölge tümörlerinin saptanmasında % 60-70 oranında duyarlı olan ve genellikle ilk başvuru için tanı yöntemidir. Pankreas kanserinin USG ile belirlenmesinde 3 cm'den daha büyük tümörlerde duyarlılığı, % 95; 1-3 cm'lik tümörlerde, % 81; 1 cm'den küçük tümörlerde ise % 50'dir. Ancak barsak gazları nedeniyle % 20 hastada iyi görüntü alınamayabilir.

Sarılıklı hastalarda, karaciğerden kaynaklananlarla, safra yolu tıkanıklıklarına bağlı olanların hemen ayrılabilmesini sağlar. Safra yollarının genişlemesi ekstrahepatik safra yolu taşları ile birlikte ise sarılığın nedeni sıklıkla bu taşlardır. Karaciğer içi safra yollarının genişlemesi ise hemen daima malign bir tıkanıklığı gösterir (17,60).

USG, portal ven ve SMV' e invazyon, splenik ve portal ven trombozu gibi tümörün çevre dokularla ilişkisi hakkında da bilgi verebilir (60). Ancak BT ile tümörün bu yapılara invazyonu, USG' den daha iyi gösterilmektedir. Renkli Doppler USG ise tümörün pankreas etrafındaki damarlara invazyonunu % 84-87 oranında doğru olarak göstermektedir. USG, olguların çoğunda karaciğer metastazlarını da güvenle göstererek, tedavi edilebilir hastalığı olmayan olgulara daha fazla ve invaziv tetkiklerin yapılmasını da engeller. Yine de, metastaz olduğunu doğrulamak için USG eşliğinde karaciğer biyopsisi yapılarak histolojik inceleme için doku alınması uygun olabilir (60,61).

### **2.8.2. Bilgisayarlı tomografi ( BT )**

Ağızdan ve damar içinden kontrast madde verilerek çok fazlı, ince kesitli, yüksek kaliteli çekilen BT güvenilirdir. BT ile pankreas başı ve periampuller bölgedeki kitlelerin % 96' sı ortaya konur. BT' nin yanlış pozitifliği % 10'dan daha azdır. Bu duruma genellikle fokal pankreatit, tümör izlenimi veren normal pankreas dokusu yol açar. Pankreas ve periampuller bölgeden alınan ince kesitler hem tanı hem de evreleme için çok önemlidir (57,58,59,60,81,83).

Kontrast verilerek helikal BT ile mükemmel görüntüler elde edilse de, ne peripankreatik nodal metastazları, ne de 1 cm'den küçük peritoneal ve hepatik metastazları tanımlamada yüksek değere sahip değildir ( 58,59,60 ). Peripankreatik

veya üst abdominal lenfadenopati not edilebilir, ancak bu sıklıkla tıkanma sarılığına bağlıdır. BT, çapı 1 cm'den küçük lenf nodları için özgül değildir. Metastaz olmaksızın bu büyüklüğün üstündeki lenf nodlarının görülmesi çok nadir olduğundan, BT' de görülürse şüpheli olarak not edilmelidir.

Hepatik arter çevresi, porta hepatis, arterin çıkış yeri, çölyak trunkus veya SMA çevresi gibi tümörden uzaktaki lenf nodu büyümeleri kötü prognostik işaretlerdir. 1 cm'den büyük izole lenf nodları reaktif olabileceğinden, cerrahi kararını olumsuz etkilememelidir. Bu nedenle rezeksiyon kriterlerine uyan hastalara rezeksiyon önerilmektedir. BT'de bir kitle görüntülediği zaman kitle büyüklüğü ve pankreas çevresindeki dokularla ilişkisi saptanabilir, bu da rezektabiliteyi değerlendirmeyi sağlar.

Spiral BT ile rezektabl olduğu saptanan tümörlerin sadece % 80'i, cerrahi girişim sırasında rezektabl olarak tespit edilmektedir. Anrezektabl olarak saptananların ise % 95'inde bu bulgu ameliyatta doğrulanmaktadır. Yalnız tümör çapına bakılarak hastayı rezeksiyondan mahrum bırakmamak gerekir. Çölyak aks, hepatic arterler, superior mezenterik arter ve superior mezenterik-portal venöz yapılar gibi peripankreatik ana damarlar çevresindeki yağ dokusunun korunmuş olması tümörün bu yapılara direkt bir invazyonunun olmadığını ve rezeksiyon için uygun olduğunu gösterir (55,81,83). Tümörün medialde mezenterik damarlara veya portal vene doğru yayılımı en sık inoperabilite nedenidir. Venöz tutulumun tomografik bulguları, tümör ve damarlar arasındaki yağ planlarının silinmesinden (ki bu bulgu, bunun dışında operabl olan olgularda cerrahi ekstrepsiyona engel değildir), damar duvarında düzensizlik, lümen bası, belirgin daralma ve venöz akımın tam tıkanmasına kadar değişebilir.

Önceleri pankreas adenokarsinomunda tek başına mezenterik-portal ven bileşkesinde tutulma olması rezeksiyon için kontrendikasyon olarak kabul edilirdi. Ancak artık tümörle çevre sarılma veya damarlarda tıkanma olmadıkça SMV ve PV (portal ven) tutulumu rezeksiyon için kontrendikasyon olarak kabul edilmemektedir. SMV veya SMV-PV bileşkesinin rezeksiyonunun yapıldığı hastalarda ortalama yaşam sürelerinin standart PD yapılanlara benzer olduğunu ve mortalitede büyük bir fark olmadığını gösteren yayınlar vardır (61,62,63,64,65). SMV veya SMV-PV bileşkesine tümör invazyonu, tümörün biyolojik agresifliğinden çok tümörün yerleşim yerine bağlı bir durumdur (62). Abdominal BT pankreasın SMV-PV bileşkesine yapışıklığını %84 oranında bir doğrulukla gösterir

(60,66). Yapışıklık tümör çevresindeki inflamatuvar reaksiyona bağlı olabilir, fakat olguların çoğunda damar invazyonunun olduğu histolojik olarak saptanır. Bundan dolayı ven ve pankreas kolayca ayrılamaz ise tümör invazyonu olduğu kabul edilmeli ve cerrahi uç negatif rezeksiyon için tek engel ise venöz rezeksiyon göz önünde bulundurulmalıdır.

Bunun yanısıra mezenterik ven dalları arasında, mezenterik veya portal ven ötesine direk yayılım, özellikle bu seviyede yapılacak rezeksiyon uzunca bir incebarsak segmentinin kanlanmasını bozacağından inoperabilite kriteridir. Dahası tümör pankreas ötesine bu yolla yayıldığında, lenf nodu ve diğer metastazlar da son derece yaygındır. Tümör mezenterik veya portal ven etrafında yayılarak, hepatik arter veya SMA'de ulaşabilir. Eğer venöz sınırlar temizse artere ulaşan tümör ( çevresel olarak % 25'den azı tutulmuşsa) tümörle damar arası sınır bulunabilirse rezekte edilebilir. Arterin % 50' sinden fazlasının tümörle sarılmış olması çok güçlü bir inoperabilite kriteridir ve bunu doğrulamak için cerrahi girişimin gerekliliği bile şüphelidir(61,62,63).

### **Manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve manyetik rezonans kolanjiopankreatografi ( MRCP)**

MR'ın pankreas ve periampuller kanserlerin tanı ve evrelemedeki rolü henüz net değildir. Bazı çalışmalarda tümör rezektabilitesini göstermede MR'ın BT'ye görünür bir üstünlüğü olmadığı rapor edilmiştir. Buna karşın yüksek hızlı MR'ın evreleme ve rezektabilite değerlendirmesinde BT'ye üstün olduğunu belirten yayınlar da vardır(71,72,73,74).

MRCP invaziv olmayan bir yöntem olup, pankreatik ve bilier tıkanmaların tanısı değerlendirilmesinde yaygın kullanım alanı bulmaya başlamıştır ve muhtemelen tanısı amaçlı ERCP'nin yerini alacaktır (75). Bu yöntem ayrıca pankreatik ve bilioenterik anastomozların devamlılık ve işlevlerinin değerlendirilmesinde ameliyat sonrası erken dönemde invaziv yöntemlerin kullanılmasını engelleyecektir. Eş zamanlı volüm rendering MRCP'nin artı kalan bilier sistemi ve bilioenterik anastomozlardaki enterik sistemi değerlendirmede faydalı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (76).

MR ve MRCP'nin pankreatobilier malignitelerdeki klinik rolü gelişmekte olup, ERCP (Endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi) ve PTK (Perkütan transhepatik kolanjiografi) gibi invaziv tanısı yöntemlerin yerini yavaş yavaş

alabilecektir. MRCP'nin dezavantajı, tespit edilen patolojiden biyopsi yapılamaması ve gereğinde safra yollarını drene etmek için stent yerleştirmenin mümkün olmamasıdır (75).

### **Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) ve stentler**

Helikal BT bilier tıkanma ve küçük çaplı pankreatik tümörleri tanımlamada nispeten hassas bir yöntem olduğundan, ERCP ve PTK ameliyat öncesi değerlendirilmede rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak tıkanma sarılığı olan bir hastada, safra taşı hikayesi varsa veya BT'de pankreatik veya periampuller kitle bulgusu yoksa ERCP tercih edilmelidir (67).

Rezeksiyon için aday olan hastalarda endobiliyer stentlerin yerleştirilmesi önerilmemektedir, çünkü stent yerleştirmenin potansiyel olarak kanama ve pankreatit gibi kendine has komplikasyonları vardır ve postoperatif pankreatik fistüllerin görülme sıklığını arttırabilir (68). Bu komplikasyonlar ameliyatı geciktirip karmaşık hale getirmekle kalmayıp, ERCP sonrasında nekrotizan pankreatit gelişmesi durumunda imkansız hale getirebilir. Ameliyat öncesi biliyer drenaj yara ve intraabdominal enfeksiyon oranını ve PD sonrası ölüm oranını arttırır (70).

Bu nedenle seçici davranılarak, biliyer stentler, ameliyatının fazla geciktirilmesi gereken hastalarda kaşıntıyı hafifletmek veya sirozu düşündüren serum bilirubin düzeyinin 30 mg/dl üzerinde olması durumunda ve sepsisli, beslenmesi bozuk ve tıbbi olarak riskli bazı hastalara ameliyat morbidite ve mortalitesini azaltmak için kullanılmalıdır (69). ERCP ve stentleme aynı zamanda inoperabl, nonrezektabl hastalarda sarılığı düzeltmek için, palyatif amaçlı olarak da kullanılır.

### **2.8.5. Perkütan transhepatik kolanjiografi ( PTK )**

Yüksek derecede bilier obstrüksiyonu bulunan hastalarda, PTK uygun bir girişimdir. Rekonstrüksiyon için kullanılacak olan proksimal bilier anatomiye ortaya koymak açısından çok faydalıdır. PTK obstrüktif tipteki periampuller kanseri görüntülemenin yanında, perkütan transhepatik yolla bilier ağacın internal ya da eksternal kateter drenajını da mümkün kılmaktadır. PTK, daha önce mide rezeksiyonu veya pankreatikoduodenektomi geçirmiş ve ERCP ile safra yolları kateterizasyonu başarısız olmuş sarılıklı hastalarda da uygulanabilir(74,75).

### **2.8.6 Positron emisyon tomografisi ( PET )**

PET yeni bir görüntüleme tekniği olup, görüntülemenin temeli kanser hücrelerinde artmış glukoz metabolizmasına dayanır (77). PET'in pankreatik kanserin karaciğer metastazlarını göstermede, BT veya USG'den daha güvenilir olduğunu bildiren yayınlar vardır (78). Diğer çalışmalarda bu yöntemin ayrıca lenf nodu metastazlarını göstermede ve pankreatik kanseri kronik pankreatitten ayırt etmede, BT'den daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (79,80). Bu yöntem yüksek maliyet nedeni ile yaygın olarak kullanılmamaktadır, bu nedenle periampuller kanserleri değerlendirmedeki rolü belirlenme aşamasındadır.

### **2.8.7. Anjiyografi**

Ameliyat öncesi evreleme ve rezektabilitenin değerlendirilmesi amacı ile anjiyografinin yeri sınırlıdır (81). Bu yöntemin yandaşları, damar invazyonunu göstermede ve önemli çölyak trunkus veya SMA anomalilerini ortaya koymada bu yöntemi yararlı bulmaktadırlar (82). Bununla birlikte hepatik arter ve portal venin tam tıkanması dışında bu yapıların daralması tümör invazyonu için özgül olmayıp, yalancı pozitif bir işaret olabilir.

Anjiyografik anomalilerin olmaması pankreas kanserini veya vasküler invazyon varlığını ihtimal dışı bırakmaz (83). Deneyimli pankreas cerrahı, ameliyat esnasında karşılaşılabileceği herhangi bir damar anomalisini tanımaya hazırlıklı olmalıdır. En sık rastlanan anomali, sağ hepatik veya ana hepatik arterin, SMA'den çıkmasıdır. Bununla beraber, helikal abdominal BT'de pankreas başı çevresinde arteriyel kollateraller görülürse, ameliyat öncesinde anjiyografi faydalı olabilir. Bu bulgu çölyak arterin darlık veya tıkanmasını akla getirir ve pankreas rezeksiyonu sonrasında karaciğer iskemisini önler(83).

Ameliyat öncesinde radyoterapi alanlarında oluşan fibrozis, daha önceki eksplorasyon veya bilier by-pass nedeni ile oluşan yapışıklıklar ameliyat esnasında damarların değerlendirilmesini zorlaştırır, bu nedenle ameliyat öncesi visseral anjiyografi damarsal yapıların tanımlanmasında yardımcı olarak iatrojenik arteriyel yaralanma riskini azaltır (81).

### **Endoskopik ultrasonografi**

Endoskopik USG'nin evrelendirmede, damarlara invazyon ve küçük tümörlerin tespitinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Özellikle PV-SMV invazyonun tespiti, tümörün çıkarılabilirliğine, pankreas çevresindeki lenf ganglionlarının değerlendirilmesine ve hastanın ameliyata aday olup olmadığına karar vermede önemlidir (58,59,60,84).

Lokal evreleme (T ve N) ve pankreatik ve periampuller adenokarsinomların doku doğrulaması amaçlı kullanılmasında artış vardır. Endoskopik USG ile tespit edilen tümörlerden ve lenf ganglionlarından, ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilmektedir(55,85).

Pahalı olması, sedasyon gerektirmesi, karaciğerin değerlendirilmesinin sınırlı olması ve uygulayan kişiye bağımlılığının önemli olması endoskopik USG'nin rutin kullanılmasını sınırlayan faktörlerdir. Genelde BT'de farklı olarak tümör rezektabl olarak görülüyorsa, bu teste ait bulgulara dayanarak ameliyattan vazgeçmemek gerekir. Genelde endoskopik USG ve biyopsi, ameliyat düşünülmeyen hastalarda, pankreatik lenfoma şüphesi olanlarda ve BT veya ERCP'de gösterilemeyen fakat pankreas veya periampuller kitleden şüphelenilen hastalarda önerilir (55,58,59,60,84).

### **Laparoskopi**

Preoperatif dönemde en güç ortaya çıkarılan metastazlar; küçük karaciğer metastazları, küçük peritoneal implantasyonlar ve visseral damarların infiltrasyonudur. Bir çok metastaz BT ile saptanamaz, fakat laparoskopi esnasında saptanıp biyopsi alınabilir. Bu nedenle laparoskopi bu tümörlerin evrelemesinde oldukça önem kazanmıştır(86).

Yüksek çözünürlüklü, kontrastlı spiral BT'de hastaların % 5-10'unda küçük hepatik veya peritoneal metastazlar gözden kaçır ve tümör rezektabl olarak görülür (60). Ameliyattan önce evreleme laparoskopisi, şüphelenilmeyen portal veya hepatik metastazları ortaya koyarsa laparotomiden uzak durularak palyasyon endoskopik olarak sağlanır. Ancak şüphelenilmeyen peritoneal veya hepatik metastazlarda yararı düşük olduğundan evreleme laparoskopisinin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. Daha çok sınırlı laparoskopiyi palyatif işleme ihtiyaç duymayabilecek hastalarda ameliyatın ilk basamağı olarak kullanılması önerilmektedir. Bu hastalar ameliyat öncesinde endobilier stent uygulananlar, bilier

veya duodenal obstrüksiyonu olmayan proksimal lezyonlar ve pankreas gövde veya kuyruk lezyonu olanlardır. Şüpheli peritoneal veya hepatik lezyonlardan biyopsi alınır ve metastaz teyit edilirse ameliyat sonlandırılır. Aynı zamanda peritoneal lavaj da yapılarak periton içine yayılan tümör hücreleri saptanabilir. Laparoskopik negatif ise, aynı anestezi seansında direkt olarak eksplorasyona geçilir (86,87).

Öte yandan laparoskopik, laparoskopik USG ilavesi önemli katkılar sağlar. Karaciğer ve peritoneal yüzeylerin görsel değerlendirilmesine ek olarak, laparoskopik USG ile 5 mm ve altındaki parankimal metastazların ve büyük damarlarla tümör arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi de sağlanmış olur. Laparoskopik için gerekenden çok daha fazla deneyim gerektirmesine rağmen, bu kombinasyon olguların değerlendirilmesinde önemli rol oynamaya adaydır. Ancak bazı nedenlerden dolayı nodal veya vasküler tutulumu değerlendirmek için genişletilmiş laparoskopik veya laparoskopik USG'nin uygulanmamasını belirten yayınlar vardır. Lokal olarak rezektabl olmayan hastalıkta cerrahi palyasyon daha üstündür; standart cerrahi alan içindeki lenfadenopati ameliyat için kontrendikasyon teşkil etmez; abdominal BT, PV-SMV bileşkesine yapışıklık gösteriyorsa, gerekirse anblok rezeksiyon yapmaya hazırlıklı olarak ameliyata girilir (88).

### **AMELİYAT ÖNCESİ BİYOPSİ ENDİKASYONU**

Pankreas veya periampuller kitlesi olduğu kabul edilen ve genel durumu iyi olan tıkanma sarılıklı hastalarda malignitenin histolojik teyidi gereksizdir, çünkü ameliyat kararı hastanın klinik durumu ve radyolojik bulgularına bağlıdır. Malignite, negatif biyopsi ile kesin olarak ihtimal dışı bırakılamaz ve rezeksiyondan önce doku desteğinin istenmesi, cerrahiden en fazla fayda görebilecek olan küçük çaplı tümörü olanları cerrahiden mahrum bırakabilir. Ayrıca her ne kadar az olsa da, ince iğne aspirasyon sitolojisinin de kanama, iğne hattına tümör ekilmesi, veya tümörün yayılması gibi komplikasyonları vardır. Bazen biyopsi sonrası pankreatit görülebilir (89,90).

Malignitenin histolojik teyidi, neoadjuvan protokollere aday hastalar veya cerrahiye uygun olmayıp palyatif kemo-radyoterapi için uygun bulunan hastalara saklanmalıdır. Genelde klinik olarak rezektabl pankreatik kitlesi olan genel durumu iyi olan hastalarda ameliyat öncesi veya ameliyat esnasında biyopsinin yeri yoktur.

Kolay ve güvenilir bir şekilde ulaşılabilen duodenal veya ampuller kitlelerde endoskopik olarak veya ameliyat esnasında biyopsi alınabilir. Bununla beraber, endoskopik biyopsi yalancı negatif sonuç verebilir. Duodenal veya ampuller kitlenin benign olduğu ancak kitlenin tam çıkarılmasından sonra doğrulanabilir (89,90).

## AMELİYAT ENDİKASYONU

Basitçe ameliyat endikasyonu, uygun hastalarda pankreas veya periampuller malignitenin tanısının konulması şeklinde ifade edilebilir. Pankreas başı veya periampuller tümörün klinik tanısının konulması basit veya karmaşık olabilir. Doku tanısının konulması zorunlu değildir, böyle bir işlem istendiği ve yapıldığı zaman ameliyatı zorlaştırabilir ve ameliyattan en fazla fayda görebilecek hastaları bu işlemden mahrum bırakabilir (86,87).

Litaratürlerde pankreatik veya periampuller malignite tanısı konulup rezeksiyon yapılanların yaklaşık %5'inde benign bir durum vardır (91). Günümüzde PD'nin güvenilirliği (ameliyat mortalitesi %5'ten az), PD'den sonra hayat kalitesinin iyi olması ve ameliyatın semptomları ortadan kaldırmasından dolayı bu yaklaşım doğrudur (5,92,96,128,129,130).

Cerrahi rezeksiyon yalnızca lokal ve bölgesel hastalığı olanlara fayda sağlar. Sistemik metastazları ihtimal dışı bırakmak için ameliyat öncesinde uygun görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerekir. Ameliyattan önce USG, BT, ERCP, endoskopik USG, laparoskopi ile metastaz ve lokal invazyon saptanmayan pankreas başı kanserlerinin ancak % 80'ine kúratif rezeksiyon yapılabilir. % 20'sinde ise bu incelemeler ile ortaya çıkarılamayan periton ve omentumda mikrometastazlar ile gizli karaciğer metastazları saptanmaktadır. Superior mezenterik, çölyak veya hepatic arterlerin sarıldığına veya SMV-PV bileşkesinin tıkanığına dair radyolojik bulgunun olmaması gerekir. Eğer cerrah venöz rezeksiyon ve rekonstrüksiyon yapmak için hazırlıklı ise segmenter venöz tutulma (tam tıkanma ve kollateraller yok ise) ameliyat için kontrendikasyon değildir. Standart ameliyat sahasındaki nodal metastazlar (N1 pankreatik nodlar), rezeksiyonu engellemez.

Rezeksiyona aday olanların büyük bir abdominal işleme dayanabilmeleri için genel durumlarının ve fizyolojik rezervlerinin iyi olması gerekir. Genç, zinde hastalarda fizyolojik durumun değerlendirilmesi kolay olabilir, yandaş hastalığı olanlarda, majör organ ve sistem fonksiyonları ve ameliyat riski dikkatlice



değerlendirilmelidir. PD için, kronolojik yaş kesin bir kontrendikasyon olmamalıdır (93).

## PERİAMPULLER TÜMÖRLERDE CERRAHİ PROSEDÜRLER

### Standart pankreatikoduodenektomi ( Whipple ameliyatı)

Periampuller bölge patolojileri için en sık uygulanan ameliyattır. Ameliyat mortalitesi deneyimli merkezlerde % 5'den az, komplikasyon oranı %25-40 arasındadır. Cerrahi tekniğin ve ameliyat sonrası bakım koşullarının gelişmesi ile morbidite oranları % 5-10'lara düşmüştür ( 12,13,14,15).

Standart PD'ye sağ subkostal veya üst orta hat insizyonu ile başlanır. Karaciğer ve diğer peritoneal yüzeyler metastaz açısından dikkatli bir şekilde gözlenir ve palpe edilir. Geniş bir kocher manevrası yapılarak tümörün retroperitoneal alana veya SMA'e invazyon yapmadığı teyid edilir. Bu arterin posterior ve medial tarafı palpe edilerek gross tümör yayılımı ekarte edilir. Ameliyat öncesi çekilen BT ile tümör-damar ilişkisinin değerlendirilmesine güvenilir, bununla beraber, yalancı negatiflik olabilir ve unsinat proçes bölgesinde negatif sınır elde etmek sorun olabilir.

Eksplorasyonda rezeksiyon sahasının dışına tümör yayılımı saptanmaz ise insizyon genişletilir. Sağ kolon, hepatic fleksuranın aşağı doğru serbestleştirilmesi ile mobilize edilir ve kocher manevrası SMV'in sağ lateral yanına kadar devam ettirilir. Gastrokolik ligaman açılır ve büyük omentum, transvers mezokolonun sağ yarısından serbestleştirilerek bursa omentalis girilir. Böylece pankreasın ön yüzü tamamen ortaya konmuş olur. Gastrokolik venöz trunkus kesilerek SMV'in ön ve lateral yanları gözlenir. Bu aşamada pankreas boynu ile SMV-PV bileşkesi arasındaki ilişki değerlendirilmelidir. Bu SMV-PV bileşkesi ön yüzü ile pankreas arka yüzü arasında dikkatli bir şekilde künt klemp geçirilmesi ile yapılır. Daha sonra gastrohepatik ligaman kesilir, sağ gastrik ve gastroduodenal arterler bağlanır ve kesilir böylece suprapankreatik PV açığa çıkarılır. Bu esnada A. hepatica propria, sağ ve sol hepatic arterler ve gastroduodenal arter iyice ortaya konmalıdır. Arteryal anatomi oldukça değişik şekillerde olabilir, yaklaşık %18 vakada sağ hepatic arter, çölyak aksisten kaynaklanmak yerine doğrudan SMA'den kaynaklanabilir ve pankreas başı boyunca seyredebilir. Bu vakalarda rezeksiyon yapılırsa vasküler rekonstrüksiyon gereklidir. Gastroduodenal arter, porta hepatis ve hepatic arterden uzak, antrum ve duodenuma yakın olarak bağlanmalıdır. Bu aşama SMV ve PV'in

ön yüzü ve pankreasın arka yüzü arasında tümörsüz bir alandan ilerlemeyi sağlar. Tümörsüz alanın olması nispeten rezektabiliteyi gösterir. Tümör, SVM veya PV'in posterior lateral duvarına fikse olsa bile bu plan sıklıkla oluşturulabilir. Posterolateral yapışıklık genelde duodenum veya pankreas kesilmeden ortaya çıkmaz ki bu aşamada cerrah PD'ye başlamış durumdadır. Bu da pankreas cerrahlarının bu durumla başa çıkmaları için bir teknik stratejilerinin olması gerektiğinin önemini ortaya koyar.

Venöz rezeksiyon gerekirse, rezeksiyonun son aşamasına bırakılmalıdır. Venöz rezeksiyonun genişliğine göre SMV-PV bileşkesinin rekonstrüksiyonu lateral venorafı, primer uçuca anastomoz veya interpozisyon grefti ile yapılabilir. Burada dıştan güçlendirilmiş polytetrafloroetilen greftleri de tatmin edici olarak kullanılabilir.

Rezektabilite teyid edildiğinde, safra kesesi karaciğer yatağından ayrılır ve duktus hepaticus communis mobilize edilip sistik kanalla birleştiği yerin hemen proksimalinden kesilir. Eğer koledok kanseri, ampulla vater tümörü veya safra kanalını içine almış bir pankreas başı kanseri söz konusuysa, tümörün üstünde 2 cm'lik sınır bırakılacak şekilde ana hepatic kanal bükürkasyona 1 veya 1,5 cm'ye kadar rezekt edilmelidir. Rezeksiyon işlemi yapılırken, hepatic kanalda tümör kalmamasına özen gösterilmelidir. Çünkü tümör nüksünün en önemli yerlerinden biri bu bölgedir. Distal safra kanalı, tümörün açılmasını engellemek için bağlanmalıdır. Proksimal safra kanalı geçici olarak klempe edilir veya bağlanır. Treitz ligamanı mobilize edilir ve jejunum treitz ligamanının 8-10 cm distalinden kesilir. Jejunum mezenterisi, duodenumun dördüncü kısmına doğru kesilir ve bağlanır. Mobilize edilen duodenum ve jejunum superior mezenterik damarların altından, supravezikalik alana geçirilir. Sağ gastroepiploik arter kesilir ve distal gastrektomi için mide hazırlanır.

Bu aşamada pankreas boynu, portal venin önünden kesilip laterale doğru asılır ve venöz dalların görülmesi sağlanır. PV-SMV, portal ven oluşunda yoklanarak, unsinat proçesden gelen venöz dallar bağlanır ve kesilir. Bu manevra, PV'in mediale doğru çekilmesiyle, SMA'nın ön yüzünün açığa çıkmasını sağlar. SMA ön ve lateral duvarı çevresindeki yumuşak doku retroperitoneal sınır olup, lokal nüksün yüksek oranda görüldüğü bölgedir.

SMA iskeletize edilir ve unsinat proçese giden dallar klemple tutulur, kesilir ve bağlanır, bu pankreasın unsinat proçesinin tam olarak çıkarılmasına izin verecek

azami sınırı sağlar. Bu esnada inferior pankreatikoduodenal arterin izole edilip, bağlanmasına özellikle dikkat edilmelidir. Çıkarılan spesimen patoloji laboratuvarına gönderilmeden önce, spesimenden elde edilen sınırlar, safra yolu, pankreas boynu ve unsinat proçesi içermelidir. Safra yolu, pankreas boynu ve unsinat proçeste pozitif kenarlar mümkün ise temiz sınır elde edilene kadar daha ileri rezeksiyonu gerektirir.

Bundan sonra rekonstrüksiyon aşamasına geçilir. Rekonstrüksiyon sırayla basamak basamak yapılmalıdır. Kesilen jejunum ucu, transvers mezokolonda kolik damarların sağından yapılan küçük bir insizyondan veya superior mezenterik damarların altından geçirilir. Anastomoza ilk olarak PJ ile başlanır. Ancak anastomoz sızıntısına karşı dikkatli olunmalıdır. PD sonrası en sık görülen komplikasyon ve ölüm nedenleri PJ kaçağı ile ilgilidir ve %9-18 oranında görülmektedir (97,98). Bu durum, pankreatik kanal dilatasyonu olmaksızın PD uygulanan erken periampuller vakalarda büyük bir problem oluşturmaktadır.

Dikişlerin doğru bir şekilde konulması ve anastomozun açık kalmasını sağlamak için, serbest yüzen bir silikon kateter kullanılabilir. Anastomoz yapılmaksızın, sadece pankreatik kanalın bağlanması, bazı gruplarda tercih edilmiştir. Fakat eksternal fistül oranının ortalama % 50 sıklıkta görülmesi üzerine, terkedilme eğilimine girilmiştir (99,100). PJ'ye, PG kabul edilebilir bir alternatiftir (101,102). PJ, anastomozunun 4-6 cm distalinden uç yan hepatikojejunostomi tek kat, tek tek veya devamlı olarak absorbl dikişle yapılır. Bu anastomozun 8-10 cm distalinden, antekolik uç-yan gastro-jejunostomi oluşturulur ve jejunum mezokolonu çaprazladığı yere tespit edilir. Treitz ligamanı hizasındaki açıklık kapatılır. Rutin olarak pankreatik anastomoza yakın sahaya intraperitoneal dren konulur.

### **Potansiyel kütatif rezeksiyon (Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi)**

Standart PD ameliyatından sonra görülen postgastrektomi belirtilerini (gastrik dumping sendromu, alkelen reflü gastrit) önlemek amacıyla tanımlanmıştır.

Pankreas başı veya periampuller malignenside PPPD, standart PD girişimine tercih edilir olmuştur (94,96,127). Standart PD'ye benzer olmakla birlikte, midenin tamamının, pilorun ve duodenumun proksimal segmentinin korunması ile standart teknikten ayrılır. Pilor korunduğunda, pilorik ve perigastrik nodlar çıkarılmadığından dolayı bazı cerrahlar pankreas başı kanserlerinde standart PD'yi ( distal gastrektomi ile birlikte ) tercih ederler (95). Her ne kadar çıkarılan nodal doku açısından daha az

radikal gözükse de, pilorun korunması ile uzun süreli sağkalımın etkilenmediği gösterilmiştir (96,127,128,129,130).

### **Total pankreatektomi**

Pankreas kanserlerinin % 16-37'sinin çok odaklı olabileceği, kanal içi yayılım söz konusu olduğu, standart PD ameliyatında yapılan PJ'den sonra anastomoz sızıntısının mortaliteyi arttırması ve total pankreatektomiden sonra pankreas çevresi lenf diseksiyonunun daha kolay olması nedeniyle ortaya atılmıştır (5,11,95). Ancak total pankreatektomiden sonra morbiditenin daha az olmadığı, glukagon yokluğu ile birlikte ortaya çıkan, insüline bağımlı diyabetin kontrolünün bazen güç olabileceği görülmüştür. Diğer yandan, birçok çalışma, total pankreatektomiye rağmen sağkalımda bir artma saptanmadığını bildirmiştir. Total pankreatektomi, pankreas rezeksiyonu sonrası, cerrahi sınırdaki tümör varlığında ve pankreasın anastomoz için uygun olmadığı durumlarda yapılmaktadır (97,124,136).

### **Genişletilmiş lenfadenektomi**

Pankreas kanserinin bölgesel lenf ganglionlarına metastaz ve retroperitona doğrudan invazyon sıklığının yüksek olması nedeniyle, genişletilmiş PD ameliyatı (bölgesel pankreatektomi) ortaya atılmıştır. Standart PD ameliyatına ek olarak, çölyak trunkustan ilyak bifurkasyona, vena kavanın sağından sol üretere kadar retroperitoneal tüm yumuşak dokuların çıkarılması ve lenfatik diseksiyonu, invazyon varlığına göre SMV ve PV rezeksiyonu yapılmakta ve pankreasın baş ve gövdesinin rezeksiyonunu içermektedir. Standart PD ameliyatında çıkarılmayan ancak genişletilmiş PD ameliyatında çıkarılan lenf ganglionlarının %33'ünün metastaz içermesi bu ameliyata ilgiyi arttırmıştır. Ancak sağkalım açısından bu ameliyatın standart rezeksiyondan farkı olmadığı görülmüştür (94, 95).

Pankreas başı duktal adenokarsinomu nedeni ile potansiyel küratif rezeksiyon yapılan hastalarda, lenf nodlarına metastaz olmasının tümör nüksü ve uzun yaşam süresi üzerine önemli etkisi vardır (11,26,103). PD uygulanacak hastalarda, uzak metastaz gelişmeden önce, bölgesel nodal hastalığı eradike etmek amacı ile birkaç grup genişletilmiş lenfadenektomiyi savunmuştur (104,105). Japon cerrahlar bu yaklaşımı agresif olarak uygulamış ve standart PD ameliyatına göre daha iyi sürvi rapor etmişlerdir (108). Bununla beraber, yeni prospektif randomize bir çalışmada nod pozitif hastaların seçilmiş bir alt grubunda, genişletilmiş lenfadenektominin

morbidite ve mortalitede artış olmaksızın daha uzun yaşam süresinin olduğu bildirilmiştir (106,107). Seçilmiş vakalar dışında genel olarak genişletilmiş lenfedektomi morbidite artışına neden olurken yaşam süresini uzatmaz.(98). Ayrıca genişletilmiş radikal rezeksiyonun mutlak bir tanımının olmaması, rezeke edilen lenf düğümü sayısındaki farklar ve farklı adjuvan rejimler gibi birçok faktör bu çalışmaların birbirleri ile mukayesesine izin vermez(98).

#### **2.11.5. Pankreatikoduodenektomi'ye alternatifler**

PD, periampuller invaziv adenokarsinomda halen kabul edilen tedavi şeklidir. Bununla beraber, bazı ampuller ve periampuller duodenal kanserlerde daha konservatif yaklaşım olan lokal eksizyon seçilmiş bazı hastalarda uygulanabilir. Bu yaklaşım yalnızca erken evre kanseri olan ( karsinoma in situ, pTis) veya radikal bir cerrahi işlemi kaldıramayacak hastalara uygulanır.

Her ne kadar ampullektomi yüzyılı aşan bir süreden beri uygulanmakta ise de, ampuller ve periampuller duodenal kanserlerdeki rolü halen tartışmalıdır (5,110). Bu tartışma, ampuller tümörün ve bitişik duodenal mukozanın basit eksizyonundan, tümörün papilla, komşu duodenal, duktal ve pankreatik dokuların geniş rezeksiyonuna kadar, değişiklik gösteren ampullektominin cerrahi tekniklerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (111,112).

Ampullektomi, düşük risk evresi (pTis ve p T1N0M0 ), iyi diferansiye (grade1-2) kanseri olan, yüksek riskli hastalarda endike olabilir (113). Benzer olarak papillayı tutmamış erken duodenal kanserler, transduodenal eksizyon veya parsiyel duodenektomi ile tedavi edilebilirler.

Kesin tümör evrelemesinin rezeke edilen spesmenin histolojik incelemesi ile mümkün olacağı ve daha önemli olarak T1 ampuller kanser veya karsinoma in situ ların % 6-10'unda lenf nodu olabileceği akılda tutulmalıdır. Hasta seçim kriterleri göz önüne alınmaksızın bu hastalarda PD'ye göre genel yaşam süreleri daha kısa ve lokal nüks daha fazladır (114).

#### **Cerrahi palyasyon**

Uzak metastaz varlığında veya lokal olarak anrezektabl tümörü olan vakalarda amaç, bilier ve duodenal obstrüksiyonun giderilmesi ve ağrı kontrolünün sağlanması olmalıdır (115).

Bilier obstrüksiyonun palyasyonu için genel olarak tercih edilen Roux-en-Y hepatikojejunostomidir (116). Safra yollarına, barsak içeriğinin reflüsü ve sekonder kolanjiti önlemek için Roux-en-Y tipi anastomoz, loop rekonstrüksiyona tercih edilir. Teknik olarak iyi yapılan bir hepatikojejunostomiden sonra tıkanma ender görülür. Sarılık % 90 hastada kaybolur. Yaklaşık % 10 hastada ise karaciğer yetersizliği veya karaciğer metastazı nedeniyle devam eder.

Vücut şekline, ödem veya uzamış sarılığa bağlı, mezokolon veya hepatoduodenal ligamanda endurasyon olması gibi hepatikojejunostomiye zorlaştıracak durumlar varsa kolesistojejunostomi veya koledokoduodenostomi iyi alternatif olabilir. Şayet kolesistojejunostomi planlanıyorsa, sistik kanalın açık ve tümörün proksimal ucundan uzak mesafede (en az 2 cm) olduğunu tespit etmek için kolanjiografi çekilmelidir.

Pankreas başı kanseri ilk teşhis edildiğinde, gastroduodenal tıkanıklık belirtileri görülmesi sık değilse de, ölmeden önce bu hastaların %15-30'unda duodenal tıkanıklık gelişir. Bu nedenle bilier obstrüksiyon palyasyonunda aynı zamanda profilaktik gastrojejunostomi yapılması önerilir. Bu yaklaşım gelişecek olan duodenal tıkanıklık nedeni ile gerekecek ikinci bir ameliyatı önler ve ameliyat mortalitesini arttırmaz. Gastrojejunostomi, tümör invazyonu ihtimaline karşı antekolik olarak yapılmalı ve mide motilite bozukluğuna neden olmamak için vagotomi eklenmemelidir. Anrezektabl duodenal veya ampuller adenokarsinomlarda benzer şekilde bilier veya gastroenterik by-pass yapılır(32,33,48,117).

Karın ve sırt ağrısı, cerrahi olarak anrezektabl periampuller tümörlerde önemli bir problem oluşturur. Hastaların % 30-40'ı opioid analjeziklere cevap vermeyen, % 30'u ise cevap veren ağrıdan şikayet ederler. Bu nedenle intraoperatif olarak, çölyak trunkus seviyesinde, aortun sağına ve soluna % 6 fenol veya %50 alkol ile yapılan kimyasal splanknisektomi %80 ağrı kontrolü sağlar. İlk kez 1978'de Copping tarafından uygulanan bu yöntem, birçok merkezde başarı ile uygulanmaktadır. Laparotomi geçirmeyen hastalarda, BT kılavuzluğunda perkütan çölyak sinir blokajı ile de ağrı % 80-90 oranında azalmaktadır.

### **Cerrahi dışı palyasyon**

Cerrahiye aday olmayan semptomatik hastalara, en etkili ve en ekonomik, cerrahi dışı palyasyon önerilir. Tanıyı teyid etmek, endikasyon var ise palyatif

radoterapi ve kemoterapiye müsaade etmesi için malignitenin histolojik teyidi yapılır.

Bilier tıkanıklığın giderilmesi, endoskopik olarak yerleştirilen bilier stentler veya perkütan konulan transhepatik drenaj kateteri ile sağlanır. Endoskopik olarak yerleştirilen bilier stentler, kanama, hemobilia ve kaçağa neden olabilen perkütan transhepatik stentlere göre daha çok tercih edilir (120).

Duodenal tıkanıklık varlığında, cerrahi girişim yapılmaksızın iyileştirme zordur, bu vakalarda eksternal radyasyon ve sistemik kemoterapi başarısı da sınırlıdır. Yüksek düzeyde duodenal tıkanıklık varlığında gastroenterostomi ile cerrahi yardım gereklidir. Ameliyat riski nedeni ile ameliyat edilemeyen hastalarda veya terminal dönem hastalığı olanlarda duodenal obstrüksiyonu rahatlatmak için perkütan gastrostomi kullanılabilir. Enteral besleme için, diğer bir tüp gastrostomiden geçirilerek endoskopik olarak tıkanıklığın distaline ilerletilebilir. Son zamanlarda, malign duodenal tıkanıklıkların tedavisinde endoskopik genişleyebilen metal stentler kullanılmaktadır(121).

### **Cerrahinin sonuçları**

Cerrahi olarak çıkarılma oranı, ampulla vater tümöründe %70-80, duodenal tümör ve distal koledok tümöründe %50-60 olmak üzere, periampuller kanserlerde oldukça yüksek oranlardadır. Pankreas başı kanseri için ise bu oran %15-20'dir. Sağ kalım oranını belirleyen başlıca faktör, tümörün yerleşimidir. Rezeksiyona uygun duodenum, distal koledok ve ampulla kanseri için 5 yıllık sağkalım oranı %20-40 iken, rezektabl pankreas başı kanseri için bu oran %5-20 olarak belirlenmiştir (141,144).

Mortalite oranındaki belirgin azalmaya rağmen ameliyat sonrası komplikasyon insidansı halen yüksektir. Standart PD operasyonunda, perioperatif mortalite %5' in altında ve morbidite % 30 civarında gerçekleşmektedir (5,7,127).

PD'den sonra en sık görülen komplikasyonlar, mide boşalmasında gecikme, pankreas anastomozundan sızıntı, fistül, karın içi abse, kanama, yara enfeksiyonu, diyabet ve pankreas ekzokrin salgı yetersizliğine bağlı metabolik komplikasyonlardır. PD'den sonra gelişen en önemli komplikasyon, pankreatik anastomozdan sızıntı olmasıdır. Yaklaşık %5-15 hastada görülür. Pankreas fistüllerinin %80'i konservatif yöntemlerle iyileşir. Yeterli drenaj sağlanamayan

yaklaşık %15 hastaya perkütan drenaj uygulanır. Pankreas fistülüne bağlı sepsis gelişip hastanın genel durumu bozulursa, reeksplorasyon gerekir.

Standart PD girişimi sonrasında, dumping sendromu, diare, dispeptik şikayetler ve anastomoz ülserleri gibi komplikasyonlar, PPPD operasyonuna göre daha fazla oranda görülmektedir. PPPD girişiminden sonra %30-50 oranında gecikmiş gastrik boşalım bildirilmiştir (128,129,130). Sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte, genellikle gastrik dekompresyon ve parenteral sıvı tedavisi ile gerilemekte ve prokinetik ajanların kullanımından fayda görmektedir. Patogenezinde pilor önü nörovasküler yapıların yaralanması, mide hareketlerinde bozukluk, duodenal pacemakerların rezeksiyondan sonra atonisi, endojen prokinetik hormonların dolaşımında azalması gibi etkenlerin rol oynadığı ileri sürülmektedir.

PPPD'de gıda alımı ve kilo artışı bariz olarak daha iyidir, gastrik ve jejunal ülserler % 5'den daha az görülür. Standart PD girişimi yapılan hastalarda ise bu oran %20 civarındadır (99,100,129,130). PPPD'de, dumping sendromu gibi sindirim ile ilgili klinik bozukluklar görülmemiştir. Hayat kalitesi daha iyidir, daha az hastanede kalım süresi sağlar. Beslenme ve sindirim fonksiyonu, pilor mekanizması korunduğu için normal olarak gelişir (131,132,135).

Grace ve arkadaşları tarafından 1990 yılında, periampuller tümörlerde PPPD'nin, düşük mortalite ve morbidite oranları ile güvenilir bir radikal girişim olduğu gösterilmiştir (136). Birçok araştırmacı; midenin, pilorun ve duodenumun küçük bir bölümünün korunmasının, cerrahi girişim sonrası sindirim ile ilgili bozuklukları önleme açısından yararlı olduğu düşüncesindedir.

## **ADJUVAN TEDAVİ**

Periampuller tümörlerde, küratif amaçlı olarak yapılan rezeksiyonlardan sonra tek başına kemoterapi uygulanması yeterli olmamaktadır. 5- fluorourasil, mitomisin c, streptozotosin veya yüksek doz metotreksat ile yapılan tek ajan tedavisi, %15-20 oranında cevap vermesine rağmen, sağkalım oranını değiştirmemektedir. Kombine olarak kemoterapötik ajanların kullanımının, seçilmiş vakalarda cevap oranını arttırdığı gözlenmiştir. Fakat herhangi bir kemoterapötik ajanın sağkalım oranını olumlu etkilediği gösterilememiştir.

Kombine kemoterapi ve radyoterapi kullanımının, küratif amaçlı yapılan rezeksiyon sonrası sağkalım oranını arttırdığı belirlenmiştir (137).



1985 yılında Gastrointestinal Tümör Çalışma Grubunun bildirdiği araştırma sonuçlarına göre, pankreas başı kanserinde küratif cerrahi tedaviden sonra kemoterapi (5-FU) ve radyoterapi uygulanan hastalarda, ortalama sağkalım 20 ay, uygulanmayanlarda ise 11 aydır (139). Bu amaçla, pankreas ve periampuller kanserlerde potansiyel olarak küratif cerrahi geçiren veya cerrahi uçlar pozitif olan hastalara, standart tedavi olan radyosensitiviteyi arttıran 5- fluorourasil ve eksternal radyoterapi önerilir(137,138).

Gemcitabine, radyasyona duyarlılığı arttıran yeni bir kemoterapötik ilaçtır. 5-FU ile karşılaştırıldığında, sağkalımın daha uzun olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Palyatif kemoradyasyon tedavisi, uzak metastazı olmayan lokal olarak ilerlemiş hastalığı olanlara önerilir; bunun 3-6 aylık sürvi avantajı sağlaması beklenir. Pankreas çevresi dışında uzak metastazı olan hastalarda beklenen yaşam süresi 6 ay olup bu hastalar palyatif kemoradyasyondan fayda görmezler (140).

## **UZUN SÜRELİ TAKİP**

Beş yıllık yaşam şansı, duodenal ve ampuller kanserlerde en yüksek, safra yolu kanserlerinde, orta ve pankreas kanserlerinde ise en düşüktür.

Hastaların çoğunda pankreas duktal adenokarsinomu halen ölümcül bir hastalık olarak devam etmektedir. Genel olarak küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık yaşam şansı % 10'un altındadır (140). Son zamanlarda pankreas cerrahisinde deneyimli birkaç merkezde, 5 yıllık yaşam oranının küratif cerrahi sonrasında % 20'yi geçtiği rapor edilmiştir (7, 11,123).

Pankreas başı kanserinde rezeksiyon sonrasında, sağkalım oranında en önemli faktör, lenf ganglionlarının durumudur. Lenf ganglionlarının pozitif olması sağkalım oranını negatif yönde etkiler. Tümör boyutunun 2,5 cm'den büyük olması ve diferansiyasyon derecesinin düşük olması, rezeksiyon sonrası sağkalım oranının kötü olacağını gösterir. Flow-sitometri ile yapılan çalışmalarda, pankreas kanseri vakalarının çoğunda anöploidik durum görülmüştür ve bu durumun rezeksiyon yapılan hastalarda, sağkalım sürelerini kısalttığı belirlenmiştir. Lenf ganglionu metastazı ve yeri, az diferansiye tipte histoloji, anöploidi, tümör boyutunun büyük olması, perinöral yayılım, vasküler invazyon, cerrahi sınırdaki tümör varlığı, cerrahi tedavi sonrasında prognozun kötü olacağını gösteren faktörleri oluşturmaktadır (142,143).

Duodenum primer adenokarsinomu, PD sonrasında pankreatik kanserden daha iyi ve genelde primer ampulla kanserinden biraz daha iyi prognoza sahiptir. Yeni serilerde 5 yıllık yaşam % 30 ile % 60 ve daha üzerinde, ameliyat mortalitesi % 5 ve daha az bir oranda bildirilmiştir ( 33,124,145). Lenf nodlarına metastaz, ilerlemiş tümör evresi ve cerrahi uçların pozitifliği, rezeksiyondan sonra azalmış yaşam süresi ile ilişkilidir (5). Lenf nodu pozitifliğine rağmen tümör cerrahi uçlar negatif olacak şekilde tam çıkarılırsa PD kür sağlayabilir ( 5,34,146).

Ampulla adenokarsinomunda prognoz duodenal kanserde olduğu gibi daha iyidir ve rezeksiyondan sonra özellikle pankreatik duktal kansere oranla daha iyidir. Beş yıllık yaşam bölgesel lenf nodu metastazı olsa bile % 50'ye ulaşmaktadır (147).

Distal safra yollarının adenokarsinomu, periampuller kanserlerin yaklaşık % 5'ini oluşturur. Yeni seriler distal safra yolu kanserlerinin tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde 5 yıllık yaşam oranını %30'dan % 54'e varan oranlar arasında vermektedir (38,148,149).

## **PANKREAS CERRAHİSİNDE ANASTOMOZ SIZMASI**

Periampuller bölge tümörlerinin seçici tedavisi hala cerrahidir. PD karmaşık ve yüksek riskli bir cerrahi yaklaşımdır. Rekonstrüksiyon safhasında çok bağlayıcı işlemler içerir ve belki de intraabdominal cerrahi içinde en fazla olanıdır (5-109).

Günümüzde PD, uzmanlaşmış yüksek deneyimli merkezlerde rutin bir yaklaşımdır ve mortalite son 2 dekadta önemli ölçüde azalmıştır. Uygun hasta seçimi, cerrahi tecrübenin artması, operasyon sonrası takipte gelişmeler ve multidisipliner çalışma daha iyi sonuçlar elde etmemizi sağlamıştır. Buna rağmen tecrübeli merkezlerde dahi mortalite %3-5, toplam morbidite oranı ise % 30-50'dir bu da hastanede kalış süresi ve maliyetin artmasına neden olur(5-122).

PD'den sonra en önemli komplikasyon, PF (pankreatik fistül) gelişmesidir. Pankreatik fistül diğer major komplikasyonların sebebi olduğu düşünülmektedir. Pankreatik sızıntıdan salgılanan enzimlerin aktif hale gelmesi, otodigesyona bu da peripankreatik koleksiyon, intraabdominal abse, mide boşalmasının gecikmesine ve postoperatif hemorojiye neden olur.

Pankreatik fistül oranı %2-50 arasında rapor edilmiştir. Bu geniş aralığın nedeni fistülün, uluslararası kabul edilen bir tanımının olmamasıdır(5-122).

## **Patofizyoloji ve risk faktörleri**

Pankreatik fistül gelişmesinde en önemli risk faktörü, pankreas güdüğüdür. Bu dokudan salgılan proteaz enzimler aktif hale gelirse, çevre dokuları parçalayıp sindirebilir ve anastomozun kısmi veya tam ayrışmasına neden olur. Pankreatikoenterik anastomozun fistülizasyonu ile çevre dokularda infiltrasyon ve hatta retroperitoneal bölgede dramatik olarak ana damarların erzyonuna sebep olur. Bu durumda hemorojik fenomenin önde olduğu, intraabdominal ve retroperitoneal koleksiyon, mide boşalmasının gecikmesi gibi komplikasyonlar çoğunlukla izlenir. İntraabdominal bir abse, pankreatik anastomoz sızması ile yakından ilişkilidir ve en azından abselerin %50-60'ı pankreatik anastomoz sızmasını takiben gelişir. Tüm bu komplikasyonlar, sepsis gelişmesine, şok, tek yada çoklu organ yetmezliği ve ölüme sebep olur (162).

Pankreatik fistül gelişmesinde 2 önemli risk faktörü, pankreasa ait güdüğün yumuşak olması ve pankreatikoenterik anastomozun yapılmasını güçleştiren dar ve derin bir virsung kanalının varlığıdır (163,164). Bu durum duodenum, ortak safra kanalı, ampulla vateri, pankreasın aksesuar kanal kanseri ve endokrin kanserler gibi pankreatik kanal tıkanıklığı yapmayan kanserlerde siktir. Diğer taraftan kronik ve tıkaçıcı pankreatiti olan hastalarda, PD sonrası pankreatik fistül gelişmesine az rastlanır. Çünkü pankreas dokusu fibrotiktir, virsung genişlemiş ve pankreasın ekzokrin salgısı azalmıştır. Bazı yazarlar fibrotik pankreas dokusunda, pankreatik fistül oranını %0-9, normal pankreas dokusunda ise %12-36 olarak bildirirler (162).

Pankreatik fistül gelişmesinde diğer cerrahi faktörler, anastomozun gergin ve/veya kanlanmasının bozuk olmasıdır (5). Ayrıca acil operasyon, sarılık derecesi, siroz, böbrek yetersizliği, preoperatif kötü beslenme, pankreatik fistül gelişimi açısından yüksek risk oluştururlar (162).

Bugün birçok yazar pankreatik anastomoz sızmasının oranını etkileyen en önemli faktörler arasında cerrahın ve merkezin tecrübesi olduğu düşüncesini destekler. Pankreatik rezeksiyon yapılan hastalarda preoperatif seçim, peroperatif beceri ve hepsinden önemlisi postoperatif takibin en iyi yapılabilmesi için, cerrah, radyolog, anestezi uzmanı, gastroenterolog ve uzmanlaşmış bir hemşirenin bulunduğu multidisipliner bir çalışma gerektirir (5,162).

## Pankreatik güdüğün idaresi

PD'yi izleyen mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olan pankreatik anastomozun ayrışması problemini çözmek için pankreatik güdük ile gastrointestinal devamlılığın tekrar inşası için çeşitli cerrahi rekonstrüksiyon teknikleri geliştirilmiş hatta anastomozdan kaçmak için total pankreatektomi yapılmıştır (162).

PD'nin orijinal tanımlamasında, rezeksiyonlardan sonra pankreatik güdük genelde pankreatikojejunal anastomoz şeklinde sonlandırılır. Bunun için birçok alternatif yöntem geliştirilmiştir, uç uça invajinasyon PJ, uç yan dukt to mukozal (virsungojejunostomi) PJ, fibrin glue veya sütür ile pankreatik kanalın oklüze edilmesi sonrası PJ uygulamaları sayılabilir. Diğer bir seçenekte PG (Pankreatikogastrostomi) dir. PG'nin farklı teknik avantajları vardır.

- Pankreas ve mide arasındaki anatomik yakınlıktan dolayı gerilimsiz anastomoz edilir.
- Midenin kanlanması fazla olduğundan, anastomozun kanlanması iyidir.
- Midenin asiditesi ve enterokinaz yokluğu nedeni ile enzimler inaktif kalır ve pankreatik fistül riski azalır.
- Endoskop yardımı ile pankreatik anastomoz kontrol edilebilir, gerekirse kanama kontrolü sağlanabilir (162).

Genelde pankreatik anastomozun yakınına 1 dren yerleştirilir. Dren anastomozuza değmemelidir. Teknik olarak bu anastomoz sızmasını artıran bir faktördür. Aynı sebepten dolayı dren fazlaca batının soluna itilmemeli ve mümkün olan en kısa zamanda çekilmelidir. Ancak aynı zamanda sola itilmiş bir dren, fistül olduğunda relaparotomi ihtiyacı olmadan drene de edebilir(5,109,122).

Pankreatik anastomoz sızmasında somatastatin kullanımının yeri: Postoperatif dönemde komplikasyon oluşumunda, PD sonrası pankreatik enzimlerin aktif hale gelmesi sebep gösterilir. Perioperatif dönemde farmakolojik inhibisyon sağlanarak ekzokrin salgının azaltılması, pankreatik sızıntının önlenmesinde yardımcı olabilir. Octreotid enterik salgılara ek olarak, pankreatik ve mide salgılarını azaltan uzun etkili somatastatin analogudur. Bu nedenle elektif pankreas başı rezeksiyonu sonrası profilaktik kullanılabilir. Ancak kullanımı konusunda bir konsensus oluşturulamamıştır. Amerikalı cerrahlar yararına inanmazken, Avrupalı cerrahlar profilaktik kullanımının yararına inanırlar(164).

Pankreatik fistülün, objektif ve uluslararası bir tanımının olmaması bir takım zorluklara neden olmuştur. Bu problemi çözmek için uluslararası yüksek deneyimli merkezlerde çalışan 37 cerrah, ISGPF ( International Study Group on Pancreatic Fistula Definition) adı altında kendi deneyimleri ve literatürleri inceleyerek ortak bir tanım kararlaştırdılar (162,166).

ISGPF'ye göre pankreatik fistülün tanımı; enzim akışkan maddenin, pankreatik kanal epiteli ile pankreatik diğer yüzeysel epitelyum hücreleri arasında anormal iletişim kurması olarak tanımlanır. Operasyon veya operasyondan sonra yerleştirilen perkütan drenen gelen akışkan sıvının debisi ne kadar olursa olsun, postoperatif 3 gün boyunca, 3 farklı zamanda alınan dren amilaz değerinin, serum amilaz değerinden yüksek olması şeklinde kabul edilir (162,166).

Bu nedenle pankreatik fistül gelişimini erken dönemde tesbit edebilmek için drenen gelen içeriğin günlük renk ve debi takibi, içeriğin amilaz değerinin ölçülmesi, hastanın klinik halinin, laboratuvar testleri ve monitarizasyon ile izlenmesi ile mümkündür. Dren içeriğinin rengi kabaca fikir verebilir. İçeriğin renginin koyu kahverengi olması infekte fistülü, yeşilimsi olması safra fistülünü, temiz maden suyu görünümde olması ise de pankreatik fistülü düşündürür (162,166). Labaratuvar testlerinde lökositoz ile birlikte C reaktif protein artışı olur. Hastalar karın ağrısı tarifleyebilir, mide boşalması ve barsak hareketleri değişebilir. Ateş ve abdominal gerginlik, sepsis bulgularını gösterir.

Radyolojik görüntüleme, pankreatik fistül teşhisinde zorunlu değildir. Yinede intrabdominal koleksiyon veya abseyi göstermesi ayrıca drenin batın içindeki yerleşiminin izlenmesi ve stent migrasyonunu değerlendirilmesi açısından değerlidir. Pankreatik fistülü sınıflandırmak için değişik kriterler kullanılır. Drenen gelen içeriğin tipi esas alındığında; sadece pankreas sıvısı içeriyorsa saf, pankreas sıvısına ek olarak safra ya da enterik sıvı içeriyorsa mikst fistül denir. Günlük fistül debisi 200 cc altında ise düşük debili, 200 cc nin üzerinde ise yüksek debili fistül olarak adlandırılır (162).

ISGPF, pankreatik fistülü kliniğin ağırlığına göre de derecelendirdi (162).

•Grade A Fistül: Geçici fistül de denir. Bu durumda klinik belirti yoktur.Hasta klinik olarak iyidir, antibiyotik, octreotid, parenteral tedavi ihtiyacı yoktur.Fistülün drenajı postoperatif konforu etkilemez. Konservatif tedavi ile düzelir.

•Grade B Fistül: Hastada karın ağrısı, ateş, lökositoz gibi klinik belirtiler mevcuttur. Parenteral veya enteral nutrisyon başlanır. Hastanede kalış süresini

uzatarak maliyeti artırır. USG ve BT ile drenin yerleşimi kontrol edilir ve belirgin koleksiyon varsa dren yenilenebilir ya da perkütan drenaj ihtiyacı olabilir. Genellikle konservatif tedavi yeterli olur.

•Grade C Fistül: Hayatı tehdit eden bir durumdur ve postoperatif takipte major değişiklikler gerektirir. Parenteral ve ya enteral beslenme, IV antibiyotik tedavisi, octreotid verilmesi ve yoğun bakım ihtiyacı vardır. BT taranmasında endişe verici peripankreatik toplanmaları gösterebilir. İnvaziv cerrahi (relaparotomi veya perkütan drenaj) gerektirir. Sepsis ve çoklu organ yetmezliği gelişebilir.

### **Pankreatik Fistül Tedavisi**

Hastada gelişen fistülün tedavisindeki yaklaşım, hastanın klinik kondüsyonu ile yakından ilişkilidir. Fistüllerin %85-90'ı konservatif tedavi ile düzelir. Geri kalanında invaziv işlemler ile araya girmek gerekir. Cerrahi eksplorasyon, çoklu organ yetmezliği olsun ya da olmasın intraabdominal abse ve sepsislerde yapılır.

Relaparotomide hastanın eksplorasyon bulgularına göre basit veya geniş bir peripankreatik drenaj, pankreatikoenterik anastomozun yenilenmesi veya tamamlayıcı pankreatektomi yapılabilir(162).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışmada İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği tarafından 01.01.2011-31.12.2015 tarihleri arasında proksimal pankreatikoduodenektomi yapılan ve kayıtlarına ulaşılabilen 144 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

Ameliyat öncesi yaş, cinsiyet, serum direk bilirubin değerleri kaydedildi.

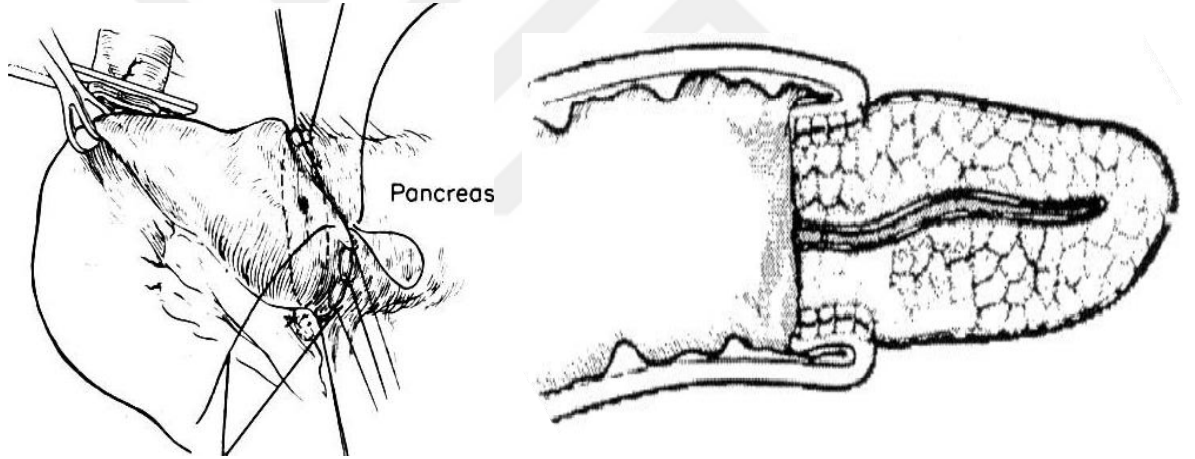
Ameliyat sonrası dönemde pankreatik fistül gelişip gelişmediğine, çıkarılan piyesin patolojisine, serum albumin değerine, erken dönem mortalite ve anastomoz tekniğine bakıldı.

Veriler ameliyat öncesi ve sonrası klinik notları, ameliyat raporlarına, laboratuvar sonuçları ve patoloji raporları içeren tıbbi kayıtlar incelenerek elde edildi.

Ameliyat sonrası dönemde POPF, ISGPF'nin önerdiği şekilde postoperatif 3.Gün veya sonrasında elde edilen dren sıvısındaki amilaz değerinin, serum amilaz değerinden 3 kat daha fazla olması olarak tanımlandı.

Çalışmada pankreatik güdük devamlılığının sağlanması için üç rekonstrüksiyon tekniği değerlendirildi; uç-uça invajinasyon(teleskopik)PJ (Şekil 10), uç-yan dukto-mukozal(wirsungojejunostomi)(Şekil 11) ve teleskopik tekniğin bir varyantı olan peng yöntemi incelendi.

Uç uca invajinasyon PJ tekniğinde, pankreas artık pararankim dokusu, jejenumun 2 cm içine invajine edildi. İki adet retansiyon sütürü konduktan sonra 3-0 absorbabl sütür ile pankreas kapsülü ve jejenum tek kat çepeçevre suture edildi (Şekil 10).

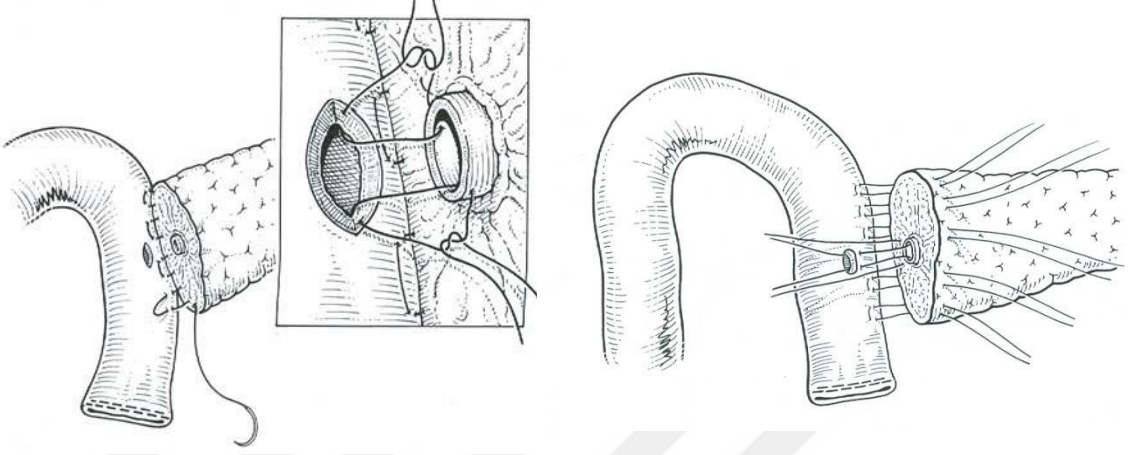


Şekil 10- Uç uca invajinasyon (teleskopik) PJ tekniği (152).

Dukto-mukozal (Wirsungojejenostomi, WJ) anastomoz tekniğinde, posterior sütürler, pankreas güdük parenkiminin posterior kapsülü ile jejenumun seromuskuler tabakası arasında 3-0 absorbabl sütür kullanılarak yapıldı. Pankreatik kanal anastomozu için jejenumun antemezenterik duvarı, kanal çapına uygun olacak şekilde açıldı. Sonra pankreatik kanal ile



jejenumun tüm katları arasında 4-0 absorbabl sütürle, düğümler dışarıda olacak şekilde tek tek yapıldı. Takiben pankreas artık parenkiminin anterior kapsülü ile jejenumun seromuskuler tabakası anastomozun anterior duvarını oluşturacak şekilde aynı teknik ile kapatıldı. Dukto-mukozal PJ anastomozu, pankreatik kanala stent konulmadan yapıldı (Şekil 11).



Şekil 11: Uç yan dukto-mukozal (virsungojejunostomi) PJ tekniği (152).

Çalışmada kullanılan patoloji verileri İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği tarafından incelemeler esas alınarak çalışmaya dahil edildi.

Bioistatistiksel Değerlendirme: Verilerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız ikiden fazla grubun nicel değişkenlere göre karşılaştırılmasında One-Way Anova Testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Kategorik verilerin bir biri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square testi Monte Carlo Similasyon tekniği ile test edildi. Kantitatif veriler tablolarda ortalama  $\pm$  std.(standart sapma) ve Range (Maximum-Minimum) değerleri şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n(sayı) ve yüzdelerle(%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde inceleniş olup p değeri 0.05'ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

Etik Kurul Kararı: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi hekimlerinden Doç.Dr.Ercüment Tarcan sorumluluğunda yapılması planlanan “Proksimal Pankreatikoduodenektomi Operasyonlarında Anastomoz Tekniğinin Pankreatik Fistül Oluşumuna Etkisi” adlı araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç,yaklaşım ve yönelimleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile 24.03.2016 tarihinde 63 karar numaralı dosya ile karar verilmiştir.

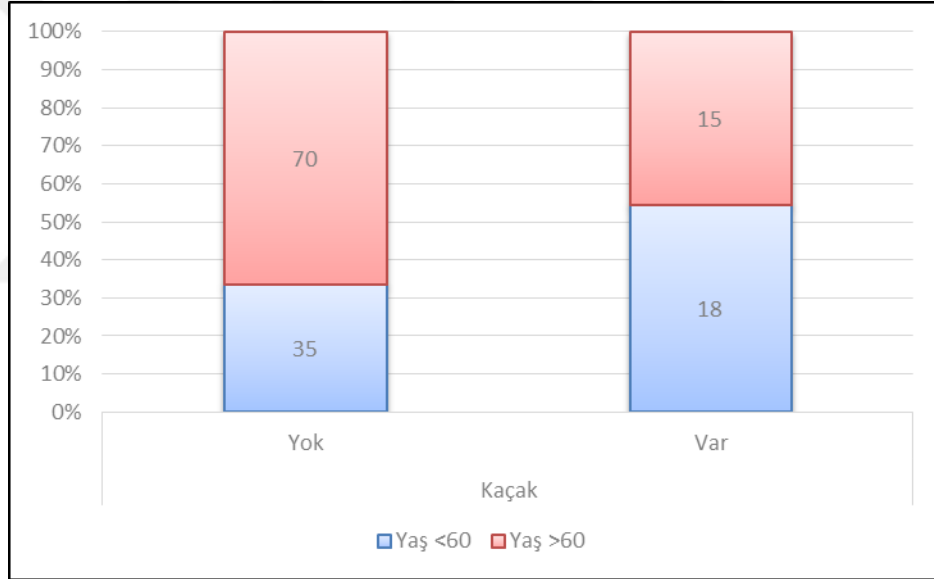
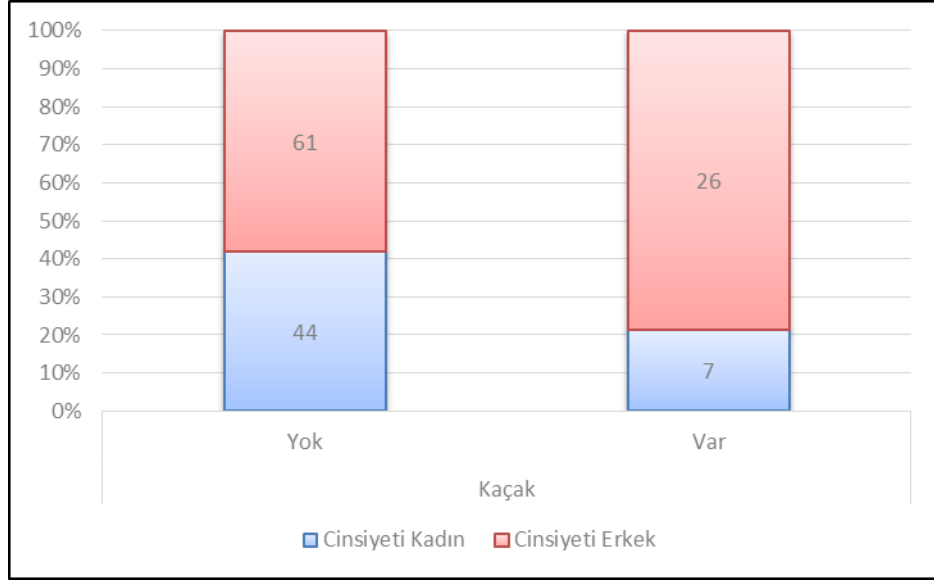


## 4. BULGULAR

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği tarafından 01.01.2011-31.12.2015 tarihleri arasında proksimal pankreatikoduodenektomi yapılan ve verilerine ulaşılan 144 hasta(%100) çalışmaya dahil edilmiştir.

Proksimal pankreatikoduodenektomi yapılan hastaların yaş aralığı 18-86 olmuştur. Hastaların yaş ortalaması  $62.94 \pm 11.43$  dür. Hastaların %38.2(55/144) si 60 yaş altında, %61.8(89/144)'i 60 yaş üzerindedir. 60 yaş ve altı hastaların %33.9'unda, 60 yaş üzeri olan hastaların %17.6'sında postoperatif fistül geliştiği görüldü( $p=0.040$ ).

Hastaların %62.5(90/144) erkek, %37.5(54/144) kadındır. Kadın hastaların %52.7'sinde, erkek hastaların %29.8'inde postoperatif pankreatik fistül gelişti( $p=0.039$ ). Yaş ve cinsiyet parametreleri ile POPF gelişimi istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı bulundu.



Proksimal pankreatikoduodenektomi yapılan hastaların %34.72 (50/144)'si teleskopik, %59.02(85/144)'si dukto-mukozal, %6.25(9/144) teleskopik tekniğin bir varyantı olan peng yöntemi ile anastomoz edildi. Teleskopik yöntemde postoperatif pankreatik fistül oranı %19.1(9/49), dukto-mukozal yöntemde postoperatif pankreatik fistül oranı %28(23/82), peng yönteminde ise %11.1(1/9) olarak belirlendi.

Hastaların patolojik tanıların dağılımına bakıldığında; olguların 116'sında (%80.6) adenokarsinom, 8'inde (%5.6) intraepitelial neoplazi, 1'inde (%0.7) invaziv ductal karsinom, 1'inde (%0.7) nonspesifik duodenit, 5'inde (%3.5) kronik pankreatit, 7'sinde (%4,9) nöroendokrin karsinom, 4'ünde (%2.8) pseudopapiller tm ve 2'sinde (%1.4) villöz adenomgörülmüştür (Tablo 4).

**Tablo 4. Hastaların patolojik tanıların dağılımı**

<b>Patolojik Tanı</b>	<b>n (144)</b>	<b>%</b>
<b>Adenokarsinom</b>	116	80.6
<b>İntraepitelial neoplazi</b>	8	5.6
<b>İnvaziv ductal karsinom</b>	1	0.7
<b>Non-spesifik duodenit</b>	1	0.7
<b>Kronik Pankreatit</b>	5	3.5
<b>Nöroendokrin karsinom</b>	7	4.9
<b>Pseudopapiller tm</b>	4	2.8
<b>Villöz Adenom</b>	2	1.4

Operasyon sonrası serum albumin değeri 3.5 g/dL ve altı olan hastalar %90.9(111/122) olarak belirlenirken bu hastaların %24.3'ünde, operasyon sonrası serum albumin değeri 3.5 g/dL üzeri olan hastalar %8.9(11/122) olarak belirlenirken bu hastaların %9'unda postoperatif pankreatik fistül gelişti(p=0.454).

Operasyon öncesi serum direkt bilirubin değeri 0.5 mg/dL ve altında olan hastalar %42.7(59/138) olarak belirlenirken bu hastaların %22'sinde, operasyon öncesi serum direkt bilirubin değeri 0.5 mg/dL üzerinde olan hastalar %57.2(79/138) olarak belirlenirken bu hastaların %25.3'ünde postoperatif pankreatik fistül gelişti(p=0.691)(Tablo 5).

**Tablo 5. Genel risk faktörlerinin dağılımı (operasyon sonrası serum albumin ve operasyon öncesi serum bilirubin düzeyi)**

Parametreler		n	%
Serum Albumin Düzeyi	Normal	11	8.9
	Düşük	113	91.1
Serum Bilirubin Düzeyi	Yüksek	83	57.6
	Normal	61	42.4

Pankreatik fistül gelişim ile operasyon öncesi dönemde serum albumin düzeyi düşüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p>0.05$ ). Pankreatik fistül gelişimi ile operasyon öncesi dönemde serum bilirubin düzeyi yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamadı ( $p>0.05$ ) (Tablo6).

**Tablo 6. Pankreatik fistül gelişiminde genel risk faktörlerinin değerlendirilmesi.**

Parametreler		Pankreatik Fistül		P
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Bilirubin Düzeyi	Yüksek	20 (%60.6)	59(%56.2)	<b>0,691</b>
	Normal	13 (%39,4)	46 (%43,8)	
Albumin Düzeyi	Normal	1(%3,6)	10 (%10,6)	<b>0,454</b>
	Düşük	27(%96,4)	84 (%89,4)	

Ki-kare test<sup>†</sup> Fisher's Exact test\*  $p<0.05$

Proksimal pankreatikoduodenektomi yapılan hastaların erken dönem mortalite oranı %6.3(9/144) olurken, erken dönem mortalite oranlarından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı( $p=0.242$ ).

**Tablo 7.PPD yapılan hastalarda gelişen POPF'lerin risk faktörleri ile ilişkisi**

Kaçak	Yok	Var	P Değeri
	(n=105)	(n=33)	
	n(%)	n(%)	
<b>Yaş</b>			
<60	35 (33,3)	18 (54,5) <sup>o</sup>	<b>0,040</b>
>60	70 (66,7)	15 (45,5)	2,40 (1,08-5,32) *
<b>Cinsiyeti</b>			
Kadın	44 (41,9)	7 (21,2)	<b>0,039</b>
Erkek	61 (58,1)	26 (78,8) <sup>o</sup>	2,68 (1,07-6,72) *
<b>Patoloji</b>			
Adenokarsinom	86 (81,9)	24 (72,7)	0,511
İntraepitelial neoplazi	5 (4,8)	3 (9,1)	
İnvaziv duktal karsinom	0 (0,0)	1 (3,0)	
Kr.pankreatit	3 (2,9)	2 (6,1)	
Non-spesifik duodenit	1 (1,0)	0 (0,0)	
Nöroendokrin karsinom	6 (5,7)	1 (3,0)	
Psoudopapiiler tm	3 (2,9)	1 (3,0)	
Villöz adenom	1 (1,0)	1 (3,0)	
<b>Dren amilazı</b>			
Normal	16 (100,0)	0 (0,0)	<b>&lt;0,001</b>
Yüksek	0 (0,0)	33 (100,0)	
<b>Serum direk bilirubin PREOPERATİF</b>			
<0.5	46 (43,8)	13 (39,4)	0,691
>0.5	59 (56,2)	20 (60,6)	
<b>serum albumin POSTOPERATİF</b>			
<3	84 (89,4)	27 (96,4)	0,454
>3	10 (10,6)	1 (3,6)	
<b>Erken dönemde ex</b>			
Yok	103 (98,1)	31 (93,9)	0,242
Var	2 (1,9)	2 (6,1)	

Pearson Chi-Square Test(Monte Carlo) - Fisher Exact Test(Exact) - \* Odss ratio (%95 Güven aralığı) - <sup>o</sup> Odss ratio için referans

**Tablo 8.PPD yapılan hastalarda anastomoz teknikleri ile risk faktörleri ilişkisi**

Anastomoz tipi		Duktomukozal	Peng	Teleskopik	Total	P Değeri
		(n=85)	(n=9)	(n=50)	(N=144)	
Yaş	Ort.±SS. (Max.-Min.)	62,16±11,23 (86-18)	61,89±10,74 (76-42)	64,46±11,37 (83-33)	62,94±11,23 (86-18)	<b>0,500</b>
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Yaş	<60	34 (40,0)	3 (33,3)	18 (36,0)	55 (38,2)	<b>0,856</b>
	>60	51 (60,0)	6 (66,7)	32 (64,0)	89 (61,8)	
Cinsiyeti	Kadın	31 (36,5)	2 (22,2)	21 (42,0)	54 (37,5)	<b>0,533</b>
	Erkek	54 (63,5)	7 (77,8)	29 (58,0)	90 (62,5)	
Patoloji	Adenokarsinom	74 (87,1)	5 (55,6)	37 (74,0)	116 (80,6)	<b>0,142</b>
	İntraepitelial neoplazi	2 (2,4)	2 (22,2)	4 (8,0)	8 (5,6)	
	İnvaziv duktal karsinom	1 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	
	Kr.pankreatit	2 (2,4)	1 (11,1)	2 (4,0)	5 (3,5)	
	Non-spesifik duodenit	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (0,7)	
	Nöroendokrin karsinom	3 (3,5)	0 (0,0)	4 (8,0)	7 (4,9)	
	Psoudopapiiler tm	3 (3,5)	1 (11,1)	0 (0,0)	4 (2,8)	
	Villöz adenom	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,0)	2 (1,4)	
Kaçak	Yok	59 (72,0)	8 (88,9)	38 (80,9)	105 (76,1)	<b>0,384</b>
	Var	23 (28,0)	1 (11,1)	9 (19,1)	33 (23,9)	
Dren amilazı	Normal	7 (23,3)	3 (75,0)	6 (40,0)	16 (32,7)	<b>0,077</b>
	Yüksek	23 (76,7)	1 (25,0)	9 (60,0)	33 (67,3)	
Serum direk bilirubin PREOPERATİF	<0.5	37 (43,5)	5 (55,6)	19 (38,0)	61 (42,4)	<b>0,631</b>
	>0.5	48 (56,5)	4 (44,4)	31 (62,0)	83 (57,6)	
Serum albumin POSTOPERATİF	<3	66 (89,2)	7 (100,0)	40 (93,0)	113 (91,1)	<b>0,516</b>
	>3	8 (10,8)	0 (0,0)	3 (7,0)	11 (8,9)	
Erken dönemde ex	Yok	81 (95,3)	8 (88,9)	46 (92,0)	135 (93,8)	<b>0,535</b>
	Var	4 (4,7)	1 (11,1)	4 (8,0)	9 (6,3)	

OneWay ANOVA Test (Method:Bootstrap) - Pearson Chi-Square Test(Monte Carlo) - Ort. :Ortalama SS.:Standart Sapma Max.: Maximum - Min.: Minimum



## 5. TARTIŞMA

Proksimal pankreatikoduodenektomi(Whipple) pankreas başı tümörlerine, duodenum tümörlerinde, koledok alt uç tümörlerinde, ampulla karsinomlarında, kronik pankreatitte ayrıca pankreasın kistik neoplazmlarında, intraduktal papiller müsinöz neoplazmlarda, adacık hücre tümörlerinde ve duodenum distal koledok veya portal veni içeren pancreas başının büyük yaralanmalarında uygulanır(5).

Günümüzde periampüller tümörlerde potansiyel kür şansı olan yegane tedavi şekli proksimal pankreatikoduodenektomidir. PPD karmaşık ve yüksek riskli bir cerrahi yaklaşımdır (5-109). Son yıllarda PPD deneyimli merkezlerde rutin bir yaklaşım olup mortalite oranı son 2 dekadta önemli ölçüde azalmıştır. Uygun hasta seçimi, cerrahi deneyimin artması peroperatif ve postoperatif takipteki gelişmeler ve multidisipliner yaklaşım, daha iyi sonuçlar elde etmemizi sağlamıştır. Buna rağmen tecrübeli merkezlerde dahi hala mortalite %3-5, toplam morbidite ise % 30-50'dir. Bu da hastaların hastanede kalış süresini ve maliyetin artmasına neden olur (5,12,13,96,122,128,129,130).

PPD'den sonra en önemli komplikasyon, pankreatik fistül gelişmesidir. Pankreatik fistülün diğer major komplikasyonların, gelişmesine neden olabileceği düşünülür. ISGPF'ye göre POPF insidansı %5 ile %30 arasında değişmektedir.

Bizim serimizde POPF %23.9(33/144), mortalite oranı ise %6.3(9/144) bulunmuş olup literatur ile karşılaştırıldığında sonuçların benzer olduğu görüldü; Duffas JP ve Ark. serilerinde mortalite %11, pankreatik fistülde %18 (169). Andivot ve Ark. mortalite % 5.08, morbidite %61, pankreatik fistül ise % 13.55 (170). Yang YM ve Ark.'nın serilerinde postoperatif mortalite % 4.84, postoperatif morbidite % 43.5 ve pankreatik sızma da% 16.1 idi (134). Fang WL ve Ark. da ise postoperatif mortalite % 8.9, postoperatif morbidite % 56.4 ve pankreatik sızma ise % 17.6 olarak tesbit edilmiştir (167).

PPD sonrası pankreatik fistül gelişimi için birçok risk faktörleri literatürlerde sunulmuştur. Yaş, cinsiyet, sarılığın derecesi, kötü beslenme, periampuller bölge hastalığının patolojisi, rezeke edilen pankreas kısmı, pankreas güdüğünün kıvamı, pankreatik kanalın genişliği, operasyon zamanı, rezeksiyonun tipi, pankreatik anastomozun tekniği ve intraoperatif kan kaybı bunlar arasında sayılabilir (5,134,162). Ayrıca yeni literatürler, cerrahın tecrübesini ve profilaktik somatostatın kullanımını, pankreatik fistülü etkileyen faktörler arasında bildirmişlerdir (5,134,158,162,163,164).

Olgularımızda 3 tip anastomoz tekniği kıyaslandı. Teleskopik tip PJ uygulanan 47 hastanın 9'unda (%19.1) POPF gelişirken, duktomukozal tip PJ 82 hastanın 23'ünde POPF gelişti. Peng yönteminde ise bu oranın %11.1(1/9) olduğu görüldü. Bu üç yöntemin kıyaslanması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(p=0,384). Bu konu ile ilgili literatur taraması yapıldığında çok farklı sonuçların olduğu gözlemlendi. Kim JH ve Ark.'nın (168) yaptıkları çalışmalarda virsungojejunostomi yapılan grupta pankreatik sızma % 3.2 iken, teleskopik PJ grubunda ise % 17.5 bulundu (P<0.05). Ayrıca operasyon sonrası takiplerinde, teleskopik PJ grubunda belirgin olarak pankreatik kanal çapının arttığı ve pancreas kalınlığının azaldığı gözlemlendi(168). Poon ve Ark.(157) duktomukozal anastomoz tekniğini, teleskopik PJ tekniğinden daha etkin buldu. Marcus ve Ark'ı (158) ise kendi serilerinde hastaları belirli kriterlerine göre yüksek ve düşük riskli diye ayırdılar ve duktomukozal anastomoz tekniğini düşük riskli hastalarda emniyetli bulurken yüksek riskli hastalarda emniyetsiz buldular. Teleskopik tekniği ise yüksek riskli hastalarda daha emniyetli buldular. Yang YM ve Ark. (134) serilerinde pankreatik fistül oranını duktomukozal tipte 16 hastada 1 (% 6.25), geleneksel teleskopik yöntemini de 46 hastada 9 (%19.6) olarak buldular (P >0.05). İki grup arasında POPF farkı açık olmasına rağmen hiçbir istatistiksel anlam bulunamadı. Bunu duktomukozal PJ yapılan hastaların sayısının

azlığına bağladılar. Yang ve Ark. (134) retrospektif bildirimlerinde ise 2000 yılından önceki yıllarda, pankreatik kanalın çapına bakılmaksızın teleskopik PJ uyguladılar, 2000 yılından sonra pankreatik kanal çapı dilate olanlara uyguladıkları duktomukozal PJ ile kıyasladıklarında, duktomukozal PJ grubunda pankreatik fistül oranı belirgin şekilde azalmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadılar. Hosotani ve Ark. (161) multivariate analizi yaparak sadece PJ anastomoz tekniğinin bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve dukto-mukozal PJ'nin pankreatik anastomoz sızma oranını azalttığını bildirdiler. Liv Yingbin ve Ark.'nın (172) yaptıkları çalışmada peng yöntemini kullandıkları 100 hastada 0 POPF oranı bulundu. Javier ve Ark.'ın(173) yaptıkları çalışmada peng yöntemi ile yapılan 30 hastada 2(%6.7) POPF belirlendi.

Olgularımızda iki genel faktörü; preoperatif dönemdeki serum direkt bilirubin düzeyi ve postoperatif dönemdeki serum albumin düzeyi, pankreatik fistül olan ve pankreatik fistül olmayan gruplar arasında kıyaslandı (Tablo 6). Serum bilirubin değeri yüksek olan 79 hastanın 20'sinde (%33.8) fistül görüldü, bilirubin değeri normal olan 59 hastanın ise 13'ünde (% 22) pankreatik fistül gelişti. Değerler istatistiksel olarak kıyaslandığında  $P>0.05$  olduğundan serum bilirubin değeri yüksekliğinin, pankreatik fistül gelişimi açısından risk oluşturmadığı kanaatine varıldı. Postoperatif serum albumin değeri düşük olan 111 hastanın 27'sinde (% 24.3) fistül gelişirken, albumin değeri normal olan 11 hastanın 1'inde (%9) pankreatik fistül gelişti. Değerler  $P>0.05$  olarak kıyaslandığından serum albumin değeri düşüklüğünün pankreatik fistül gelişimi açısından risk oluşturmadığı kanaatine varıldı. Bu konu ile ilgili literatür çalışmaları incelendiğinde Marcus SG ve Ark. (158), Yeo CJ ve Ark. (133), Poon RT ve Ark. (157), Popiela T ve Ark. (164), Yang YM ve Ark. (134) serilerinde, bu çalışmadaki sonuçlar ile benzer olduğu gözlemlendi. Yeo CJ ve Cameron JL ilk serilerinde bu iki faktörü pankreatik fistül gelişiminde risk faktörleri arasında sayarken (5), sonraki çalışmalarında Yeo CJ ve Ark. pankreatik fistüle özgü olarak değil, genel risk faktörü olarak bildirmişlerdir (133). Nitekim burada ayrıca belirtilmesi gereken bir hususta preoperatif dönemde belirgin serum bilirubin yüksekliğinin karaciğer, böbrek ve immun sistemin bozulmasına, müteakiben postoperatif morbidite ve mortalitenin artmasına neden olduğudur. Bu nedenle seçilmiş hastalarda operasyon öncesi safra yolları drenajının uygun olabileceğidir (8, 123, 124).

Suzuki ve Ark. çalışması PD sonrası pankreatik sızmayı azaltmak için pankreatik kanalın stentlenmesi ile yapılan internal veya eksternal drenajın, bir yararı

olmadığı yönünde idi (160). Stentlemenin yararını savunan çalışmalar, stentin pankreasın ekzokrin salgısının vereceği zararları azaltıp ve anastomozu güvence altına alarak fistül oranını azaltacağını savunurlar. Bazı çalışmalar ise stentlemenin sakıncalarını buldular ve stentin obstruksiyon veya stent tüpünün yapacağı erozyon ile pankreatik fistül oranını artırabileceğini tesbit ettiler. Yine de stent uygulanan ile stent uygulanmayan hastalarda, pankreatik sızma oranı benzer bulunur (134,162). Bu çalışmada pankreatik anastomoz uygulanan hiçbir hastada internal stent uygulanması yapılmadı.

Pankreasın ekzokrin salgısının inhibisyonu PD den sonra pankreatik fistül oranını azaltabileceği düşünüldü. Özellikle son yıllarda, PD sonrası profilaktik somotostatin kullanımı üzerinde duruldu ancak bir konsensus oluşturulamadı. Avrupa kaynaklı çalışmalar pankreas rezeksiyonunda, octreotidin mortalite oranlarında bir azalma göstermemesine rağmen; morbidite ve pankreatik fistül oranının azalttığını bildirir. Başka bir çalışmada ise distal pankreatektomi ve parsiyel pankreatik rezeksiyon yapılan hastalarda octreotid kullanımı ile pankreatik fistül oranında bir azalma olurken; PD sonrası octreotid kullanımının placeboya üstünlüğü gösterilemedi (134). Yeo ve Ark.'ı octreotid ve tuzlu su kullanarak 211 randomize hastaya PD uyguladı. Pankreatik fistül oranı octreotid grubunda % 11, kontrol grubunda % 9 idi. Yeo ve Ark.'ı PD sonrası profilaktik octreotid kullanımının fistül oranını azaltmadığı kanısına vardı ( 133 ). Poon ve Ark. 1990 Ocak- 2000 Aralık arasında yapılan 6 prospektif randomize çalışmanın metaanalizini yaptı ve profilaktik octreotid kullanımının hiçbir yararlı etkisini gösteremediler (157). Bu çalışmada ise profilaktik olarak somotostatin analogu kullanımı ilk 5 yıllık dönemde kullanılmış ve sonraki yıllar kullanımı bırakılmıştır. Bu nedenle bu veri çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

PD çok organ rezeksiyonu ve anastomoz gerektiren karmaşık bir girişimdir. Bu nedenle operasyon sonrası görülen komplikasyonlar tek bir nedene bağlanamamakta ve her işlemin kendisinde bir risk faktörü oluşturduğu kabul edilmektedir. Pankreatik fistül gelişimi tek başına komplikasyonlardan sorumlu tutulmamakla birlikte, pankreatik sızıntıdan salgılanan enzimlerin aktif hale gelmesi otodigesyona, bu da intrabdominal koleksiyon, intraabdominal abse, mide boşalmasının gecikmesine ve postoperatif hemorojiye neden olduğu düşünülür (5,7,8,70,99,100,122,129,131,132,152,166).

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada PD sonrası pankreatik fistül gelişimi üzerine etkili olduğu düşünülen yaş, cinsiyet, operasyon öncesi serum bilirubin değerleri, operasyon sonrası serum albumin değerleri, anastomoz tekniği gibi faktörler ve parametreler değerlendirildiğinde yaş ve cinsiyet dışında hiçbir parametrenin tek başına pankreatik fistül gelişimi üzerine etkisi olmadığı tesbit edilmiş ve vurgulanmıştır.

Ancak burada özellikle pankreatikoenterik anastomoz tekniklerine dikkat çekilmesi gerekmektedir. Teleskopik PJ uygulanan 49 hastanın 9'unda fistül görüldü (% 19.1). Duktomukozal PJ uygulanan 82 hastadan 23'ünde pankreatik fistül görüldü (% 28). Peng yöntemi ile PJ yapılan 9 hastanın 1'inde pankreatik fistül görüldü(%11.1). Sayısal olarak farklılık gösteren bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı( $p=0,384$ ).

Genel bir kanı olarak duktomukozal PJ uygulanması teknik olarak zor olduğundan önceki yıllarda pankreatik kanalı dar olanlarda tavsiye edilirdi. Ancak günümüzde pankreatik kanalın çapı ne olursa olsun yapılması önerilmektedir. Yang ve Ark. çalışmalarında anastomoz tekniğini, artık pankreas dokusunun durumuna

göre seçme kararına vardılar. Pankreatik kanal çapı dilate(>3mm) olan hastalarda duktomukozal PJ'yi stentsiz olarak, pankreas artık dokusunun yumuşak ve pankreatik kanal çapı dilate olmayan hastalarda ise teleskopik tip PJ'yi stentli olarak yapılması gerektiğini bildirdiler(134).

Bu çalışma proksimal pankreatikoduodenektomi sonrası pankreatik fistül gelişme riski belirlemede katkı sağlayabilir. POPF gelişme riski yüksek olan hastalara ameliyat sırasında pankreatik kanala stent konularak, somatostatin analogu verilerek, anastomoz hattına fibrin yapıştırıcılar kullanılarak POPF gelişme riski azaltılabilir. Ameliyat sonrası dönemde POPF gelişme riski düşük olan hastalarda dren erken dönemde çekilebilir veya dren konulmayıp POPF nedeniyle oluşabilecek mortalite ve morbitide oranları azaltılabilir. Fakat bu çalışmalar tam olarak kanıtlanmamıştır dolayısıyla bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1.Silen V, Steer ML. Pancreas. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC,eds. Principles of Surgery 5.ed. Mc Graw- Hill 1998: 1413-40
- 2.Farley DR, Sarr MG. Management of the apparent periampullary malignancy: preoperatiferative evaluation and operative treatment. In Surgery for Gastrointestinal Cancer: a Multidisciplinary Approach. Edited by HJ Wanebo. Philadelphia, Lippincott- Raven Publishers 1997:383-92
- 3.Ellen BG. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. Surg Clinics of North America 1995; 75:819-41
- 4.Anderson HB, Baden H, Brahe NE, Burcharth F. Pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma. J Am Coll Surg 1994; 179:545-52
- 5.Yeo JC, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications and outcomes. Ann Surg 1997; 226:248-57
- 6.Parker SL, Davis KJ, Wingo PA, Ries LA, Heath CW Jr: Cancer statistics by race and ethnicity. CA Cancer J Clin 1998; 48:31-48
- 7.Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, Lillemoe KD, Kaufman HS, Coleman J: One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. Ann Surg 1993; 217: 430-8

8. Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas. In: Sabiston DC Jr, editor. Textbook of surgery. Philadelphia: WB Saunders Company 1991; 35: 1076-105
9. Beger HG, Treitschke F, Gansauge F, Harada N, Hiki N, Mattfeldt T: Tumor of the ampulla of Vater: experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients. Arch Surg 1999; 134:526-32
10. Beger HG, Rau B, Gansauge F, Poch B, Link KH. Treatment of pancreatic cancer: Challenge of the facts. World J Surg 2003; 27:1075-84
11. Jarufe NP, Coldham C, Mayer AD, Mirza DF, Buckels JA, Bramhall SR. Favourable prognostic factors in a large UK experience of adenocarcinoma of the head of the pancreas and periampullary region. Dig Surg 2004; 21:202-9
12. Yeo CJ: The Johns Hopkins experience with pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma. J gastrointest Surg 2000; 4:231-2
13. Benassai G, Mastrorilli M, Quarto G, Cappiello A, Giani U, Mosella G: Survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. Chir Ital 2000; 52: 263-70
14. Schwarz RE, Keny H, Ellenhorn JD: A mortality – free decade of pancreaticoduodenectomy: Is quality independent of quantity? Am Surg 1999; 65: 949- 54
15. Rios G, Conrad A, Cole D, Adams D, Leveen M, O'Brien P, Baron P: Trends in indications and outcomes in the Whipple procedure over a 40- year period. Am Surg 1999; 65: 889-93
16. Tsiotos GG, Farnell MB, Sarr MG: Are the results of pancreatectomy for pancreatic cancer improving? World J Surg 1999; 23:913-9



- 17.Keith A. Kelly, Michael G. Sarr, Ronald A. Hinder. Pancreatic and periampullarcancer.  
In: Mayo Clinic Gastrointestinal Surgery 2004: 271-99
- 18.Gold EB, Gordis L, Diener M et al. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas Cancer 1985; 55: 460
- 19.Lillemoie KD. Current management of pancreatic carcinoma. Ann Surg 1995; 2:133-48
- 20.Sarmiento JM, Nagorney DM, Sarr MG, Farnell MB: Periampullary cancers: are there differences? Surg Clin N Am 2001; 81:543-55
- 21.Japan Pancreas Society Classification of Pancreatic Carcinoma. Tokyo, Kanehara Press 1996
- 22.Sobin LH, Wittekind C: TNM Classification of Malignant Tumours. Fifth edition. New York. J Wiley1997
- 23.Yamaguchi K, Enjoji M: Carcinoma of the ampulla of Vater: a clinicopathologic study and pathologic staging of 109 cases of carcinoma and 5 cases of adenoma. Cancer 1987; 59: 506-15
- 24.Harada N, Treitschke F, Imaizumi T, et al: Pancreatic invasion is a prognostic indicator after radical resection for carcinoma of the ampulla of Vater. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1997; 4:215
- 25.Klempnauer J, Ridder GJ, Maschek H, Pichlmayr R: Carcinoma of the ampulla of Vater: determinants of long-term survival in 94 resected patients. HPB Surg 1998; 11:1-11
- 26.Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, van Heerden JA: Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Is it really improving? Ann Surg 1995; 221:59-66

27. Delcore R, Rodriguez FJ, Forster J, Hermreck AS, Thomas JH: Significance of lymph node metastases in patients with pancreatic cancer undergoing curative resection. *Am J Surg* 1996; 172:463-8
28. Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, Thompson GB, Farnell MB, Nagorney DM, Farley DR, van Heerden JA, Wiersema LM, Schleck CD, Donohue JH: What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? *Arch Surg* 2000; 135:635-41
29. Bortolasi L, Burgart LJ, Tsiotos GG, Luque-De Leon E, Sarr MG: Adenocarcinoma of the distal bile duct: a clinicopathologic outcome analysis after curative resection. *Dig Surg* 2000; 17:36-41
30. Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, Ohta T, Takeda T, Miyazaki I: Lymphatic flow in carcinoma of the distal bile duct based on a clinicopathologic study. *Cancer* 1993; 72: 2112-7
31. Shirai Y, Ohtani T, Tsukada K, Hatakeyama K: Patterns of lymphatic spread of carcinoma of the ampulla of Vater. *Br J Surg* 1997; 84:1012-6
32. Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, Ohta T, Tsukioka Y, Miyazaki I: Surgical strategy for carcinoma of the pancreas head area based on clinicopathologic analysis of nodal involvement and plexus invasion. *Surgery* 1995; 117:616-23
33. Yeo CJ, et al. : Periampullary adenocarcinoma: analysis of 5-year survivors. *Ann Surg* 1998; 227: 822-9
34. Pickleman J, Koelsch M, Chejfec G: Node-positive duodenal carcinoma is curable. *Arch Surg* 1997; 132: 241-4
35. Ozaki H, Hiraoka T, Mizumoto R, Matsono S, Matsumoto Y, Nakayama T, Tsunoda T, Suzuki T, Monden M, Saitoh Y, Yamauchi H, Ogata Y: The prognostic significance of lymph node metastasis and intrapancreatic perineural invasion in pancreatic cancer after curative resection. *Surg. Today* 1999; 29:16-22

36. Dang C, Qin Z, Ji Z, Li Y, Zhao J, Takashi E, Naito Z, Yokoyama M, Asono G: Morphological characteristics and clinical significance of nerve distribution in pancreatic cancers. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1997; 64:526-31
37. Meyer W, Jurowich C, Reichel M, Steinhauser B, Wunsch PH, Gebhardt C: Pathomorphological and histological prognostic factors in curatively resected ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Surg. Today* 2000; 30:582-7
38. Nakao A, Harada A, Nonami T, Kaneko T, Takagi H: Clinical significance of carcinoma invasion of the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer. *Pancreas* 1996; 12:357-61
39. Westerdahl J, Andren-Sandberg A, Ihse I: Recurrence of exocrine pancreatic cancer local or hepatic? *Hepatogastroenterology* 1993; 40:384-7
40. Takahashi S, Hasebe T, Oda T, Sasaki S, Kinoshita T, Konishi M, Ueda T, Ochiai T, Ochiai A: Extra-tumor perineural invasion predicts postoperative development of peritoneal dissemination in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2001; 21:1407-12
41. Tsiotos GG, Sarr MG: Diagnosis and clinical staging of pancreatic cancer. In *Surgical Diseases of the Pancreas*. Third edition. Edited by JM Howard, Y Idezuki, I Ihse, RA Prinz. Baltimore, Williams & Williams 1998:497-513
42. Ivy EJ, Sarr MG, Reiman HM: Nonendocrine cancer of the pancreas in patients under age forty years. *Surgery* 1990; 108:481-7
43. Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 1993; 217:447-57
44. Gebhardt C, Meyer W, Reichel M, Wunsch PH: Prognostic factors in the operative treatment of ductal pancreatic carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385:14-20

45. Andren- Sandberg A, Wagner M, Tihanyi T, Lofgren P, Friess H: Technical aspects of left-sided pancreatic resection for cancer. *Dig Surg* 1999; 16:305-12
46. Grahm AL, Andren- Sandberg A: Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer. *Digestion* 1997; 58:542-9
47. Ishikawa O, Ohhigashi H, Woda A: Morphologic characteristics as pancreatic carcinoma with diabetes mellitus. *Cancer* 1989; 64:1107-12
48. Lillemoe KD, Sauter PK, Pitt HD: Current status of surgical palliation of periampuller carcinoma. *Surg Gyn Obst* 1993; 176:1-10
49. Gupta MK, Arciaga R, Bocci L, Tubbs R, Bukowski R, Deodhar SD: Measurement of a monoclonal-antibody-defined antigen (CA 19-9) in the sera of patients with malignant and nonmalignant diseases: comparison with carcinoembryonic antigen. *Cancer* 1985; 56: 277-83
50. Steinberg WM, Gelfand R, Anderson KK, Glenn J, Kurtzman SH, Sindelar WF, Toskes PP: Comparison of the sensitivity and specificity of the CA 19-9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas. *Gastroenterology* 1986; 90:343-9
51. Cameron JL, Nordback IH: Periampullary cancer: In *Current surgical therapy*, edited by, Cameron JL, St Louise: Mosby Year Book 1992:441-45
52. Mahri DM, Meyers WC, Bast RC: 36 carcinoma of the pancreas; therapeutic efficiency as defined by a serodiagnostic test utilizing a monoclonal antibody. *Ann Surg* 1985; 202: 440
53. Montgomery RC, Hoffman JP, Riley LB, Rogatko A, Gidge JA, Eisenberg BL: Prediction of recurrence and survival by postresection CA 19-9 values in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:551-6

54. Willett CG, Daly WJ, Warshaw AL: Ca 19-9 is an index of response to neoadjuvant chemoradiation therapy in pancreatic cancer. *Am J Surg* 1996; 172:350-2
55. Tierney WM, Francis IR, Eckhauser F, Elta G, Nostrant TT, Scheiman JM: The accuracy of EUS and helical CT in the assessment of vascular invasion by peripapillary malignant. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:182-8
56. Pohl AL: Surveillance of cancer patients with tumor markers. *J Tumor Marker Oncol* 1987; 2: 1-14
57. Fuhrman GM: Thin-section contrast enhanced-computed tomography accurately predicts resectability of malignant pancreatic neoplasms. *Am J Surg* 1994; 167: 104-13
58. Howard TJ, Anthony CC, Streib MD, Kopecky KK, Wiebke EA: Value of helical Computer tomography, angiography and endoscopic ultrasound in determining resectability of periampullary carcinoma *Am J Surg.* 1997; 174:237-41
59. Legman P, Vignaus O, Dousser B, Baraza A, Palazzo L, Dumontier I, Coste J, Louvel A, Rousseau G, Couturier D, Bonnin A: Pancreatic tumors: comparisons of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *Am J Radiol* 1998; 170:1315-22
60. Tomazic A: Preoperative staging of periampullary with US, CT, EUS and CA 19.9. *Hepato-Gastroenterology* 2000; 47: 1135-7
61. Takahashi S, Ogata Y, Aiura K, Kitajima M, Hiramatsu K: Combined resection of the portal vein for pancreatic cancer: preoperative diagnosis of invasion by portography and prognosis. *Hepato-gastroenterology* 2000; 47:545-9
62. Harrison LE, Brennan MF: Portal vein resection for pancreatic adenocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7:165-81
63. Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, Cusack JC, Charnsangavej C, Cleary KR, El-Naggar AK, Fenoglio CJ, Lee JE, Evans DB: Rationale for en bloc vein resection in

- the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group. *Ann Surg* 1996; 223: 154-62
64. Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C, Cleary KR, Lowy AM, Fenoglio CJ, Pisters PW, Evans DB: Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 1998; 85:611-7
65. Harrison LE, Brennan MF: Portal vein involvement in pancreatic cancer: A sign of unresectability? *Adv Surg* 1997; 31:375-94
66. Bold RJ, Charnsangavej C, Cleary KR, Jennings M, Madray A, Leach SD, Abbruzzese JL, Pisters PW, Lee JE, Evans DB: Major vascular resection as part of pancreaticoduodenectomy for cancer: radiologic, intraoperative and pathologic analysis. *J Gastrointest Surg* 1999; 3:233-43
67. Bilbao MK, Dotter CT, Lee TG, et al: Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a study of 10,000 cases. *Gastroenterology* 1976; 70:314-20
68. Freeman ML: Understanding risk factors and avoiding complications with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5:145-53
69. Martin RF, Rossi RL: Multidisciplinary considerations for patients with cancer of the pancreas or biliary tract. *Surg Clin N Am* 2000; 80:709-28
70. Povoski SP, Karpeh MS Jr, Conlon KC, Blumgart LH, Brennan MF: Preoperative biliary drainage: impact on intraoperative bile cultures and infectious morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 1999; 3:496-505
71. Megibow AJ, Zhou XH, Rotterdam H, Francis IR, Zerhouni EA, Balfe DM, Weinreb JC, Aisen A, Kuhlman J, Heiken JP: Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of resectability- report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1995; 195:327-32

- 72.Hochwald SN, Rofsky NM, Dobryansky M, Shamamian P, Marcus SG: Magnetic resonance imaging whit magnetic resonance cholangio pancreatography accurately predicts resectability of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 1999; 3:506-11
- 73.Semelka RC, Kelekis NL, Molina PL, Sharp TJ, Calvo B: Pancreatic masses whit inconclusive findings on spiral CT: is there a role for MRI? *J Magn Reson Imaging* 1996; 6: 585-8
- 74.Owen NJ, Shohaib SA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, Reznik RH: MRI of pancreatic neuroendocrine tumors. *Br J Radiol* 2001; 74:799-802
- 75.Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF: Pancreatic cancer detection whit magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000; 356:190-3
- 76.Sho M, Nakajima Y, Kanehiro H, Hisanaga M, Nishio K, Nagao M, Tatekawa Y, Ikeda N, Kanokogi H, Yamada T, Hirohashi S, Hirohashi R, Uchida H, Nakano H: A new evaluation of pancreatic function after pancreaticoduodenectomy using secretin magnetic resonance cholangiopancreatography. *Am J Surg* 1998; 176:279-82
- 77.Delbeke D, Martin WH: Positron emission tomography imaging in oncology. *Rad Clin N Am* 2001; 39:883-917
- 78.Rose DM, Delbeke D, Beauchamp D, Chapman WC, Sandler MP, Sharp KW, et al: 18-Fluorodeoxyglucose- positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998; 229:726-38
- 79.Berberat P, Friess H, Kashiwaggi M, Berger H, Buchler MW: Diagnosis and staging of pancreatic cancer by positron emission tomography. *World J Surg* 1999; 23:882-87
- 80.Mertz H, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD: EUS, PET and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2005; 2:367-71

81. Dooley WC, Cameron JL, Pitt HA et al. Is preoperative angiography useful in patients with periampullary tumors? *Ann Surg* 1990; 211:649
82. Biehl TR, Traverso LW, Hauptmann E, Ryan JA Jr: Preoperative visceral angiography alters intraoperative strategy during the Whipple procedure. *Am J Surg* 1993; 165: 607-12
83. Howard TJ: Value of helical computer tomography, angiography and endoscopic ultrasound in determining resectability of periampullary carcinoma. *Am J Surg* 1997; 174:237-41
84. Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdon JB, Bennett MK, Baudouin CJ, Charnley RM: Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. *Br J Surg* 1999; 86: 189-93
85. Kubo H, Chijiwa Y, Akahoshi K, Hamada S, Matsui N, Nawata H: Pre-operative staging of ampullary tumours by endoscopic ultrasound. *Br J Radiol* 1999; 72: 443-47
86. Conlon KC, Brennan MF: Laparoscopy for staging abdominal malignancies. *Adv Surg* 2000; 34: 331-50
87. Warshaw AL, Tepper JE, Shipley WU: Laparoscopy in the staging and planning of therapy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1986; 151:76-80
88. Luque-de Leon E, Tsiotos GG, Balsiger B, Barnwell J, Burgart LJ, Sarr MG: Staging laparoscopy for pancreatic cancer should be used to select the best means of palliation and not only to maximize the resectability rate. *J Gastrointest Surg* 1999; 3:111-17



89. Di Stasi M, Lencioni R, Solmi L, Magnolfi F, Caturelli E, De Sio I, Salmi A, Buscarini L: Ultrasound-guided fine needle biopsy of pancreatic masses: results of a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1329-33
90. Bergenfeldt M, Genell S, Lindholm K, Ekberg O, Aspelin P: Needle-tract seeding after percutaneous fine-needle biopsy of pancreatic carcinoma: case report. *Acta Chir Scand* 1998; 154:77-9
91. Smith CD, Behrns KE, Van Heerden JA, Sarr MG: Radical pancreaticoduodenectomy for misdiagnosed pancreatic mass. *Br J Surg* 1994; 81:585-89
92. Pedrazzoli S, Pasquali C, Sperti C: General aspects of surgical treatment of pancreatic cancer. *Dig Surg* 1999; 16:265-75
93. Spencer MP, Sarr MG, Nagorney DM: Radical pancreatectomy for pancreatic cancer in the elderly: It is safe and justified? *Ann Surg* 1990; 212:140-3
94. Sakorafas GH, Friess H, Balsiger BM, Buchler MW, Sarr MG: Problems of reconstruction during pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg* 2001; 18:363-9
95. Jones L, Russell C, Mosca F, Boggi U, Sutton R, Slavin J, Hartley M, Neoptolemos JP: Standard Kausch - Whipple pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg* 1999; 16:297-304
96. Mosca F, Giulianotti PC, Balestracci T, Di Candio G, Pietrabissa A, Sbrana F, Rossi G: Long-term survival in pancreatic cancer: pylorus-preserving versus Whipple pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 1997; 122:553-66
97. Niedergethmann M, Farag Soliman M, Post P. Postoperative complications of pancreatic cancer surgery. *Minerva Chir* 2004; 59:175-83
98. Jeannine Bachmann, Christoph W. Michalski, Marc E. Martignoni, Markus W. Buchler & Helmut Friess. Pancreatic resection for pancreatic cancer. *HPB* 2006; 8:346-51

99. Stephens J, Huhn J, O'Brien J, et al. Surgical morbidity, and long-term survival in patients with peripancreatic cancer following pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 1997; 174: 600-3
100. Chou FF, Sheen-Chen SM, Chen YS, Chen MC, Chen CL. Postoperative morbidity and mortality of pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer. *Eur J Surg* 1996; 162: 477-81
101. Delcore R, Thomas JH, Pierce GE, Hermreck AS: Pancreaticogastrostomy a safe drainage procedure after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 1990; 108:641-7
102. Icard L, Dubois F: Pancreaticogastrostomy following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1988; 207:253-6
103. Nagakawa T, Nagamori M, Futakami F, Tsukioka Y, Kayahara M, Ohta T, Uen K, Miyazaki I: Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 12: 357-61
104. Benassai G, Mastrorilli M, Mosella F, Mosella G: Significance of lymph node metastases in the surgical management of pancreatic head carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18:23-8
105. Imamura M, Hosotani R, Kogire M: Rationale of the so-called extended resection for pancreatic invasive ductal carcinoma. *Digestion* 1999; 1:126-9
106. Iacono C, Facci E, Bortolasi L, Zamboni G, Scarpa A, Talamini G, Prati G, Nifosi F, Serio G: Intermediate results of extended pancreaticoduodenectomy: Verona experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6:74-8
107. Ishikawa O: What constitutes curative pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas? *Hepato-gastroenterology* 1993; 40:414-7

108. Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, Ohta T, Takeda T, Miyazaki I: An evaluation of radical resection for pancreatic cancer based on the mode of recurrence as determined by autopsy and diagnostic imaging. *Cancer* 1993; 172:2118-23
109. Ho C-K, Kleeff J, Friess H, Buchler MW. Complications of pancreatic surgery. *HPB* 2005; 7: 99-108
110. Rattner DW, Fernandez-del Castillo C, Brugge WR, Warshaw AL: Defining the criteria for local resection of ampullary neoplasms. *Arch Surg* 1996; 131:366-71
111. Farouk M, Niotis M, Branum GD, Cotton PB, Meyers WC: Indications for and the technique of local resection of tumors of the papilla of Vater. *Arch Surg* 1991; 126: 650-2
112. Gertsch P, Matthews JB, Lerut J, Baer HU, Blumgart LH: The technique of papilloduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170:254-6
113. Klein P, Reingruber B, Kastl S, Dworak O, Hohenberger W: Is local excision of p T1-ampullary carcinomas justified? *Eur J Surg Oncol* 1996; 22:366-71
114. Farnell MB, Sakorafas GH, Sarr MG, Rowland CM, Tsiotos GG, Farley DR, Nagorney DM: Villous tumors of the duodenum: reappraisal of local vs extended resection. *J Gastrointest Surg* 2000; 4:13-21
115. Gough DB, Sarr MG: Bypass procedures: surgical treatment of pancreatic cancer. *The Pancreas* Vol. 2 Edited by HG Beger, AL Warshaw, MW Büchler, DL Carr- Locke, JP Neoptolemos, CRussell, MGSarr. Oxford, Blackwell Science 1998:1062-70
116. Sarr MG: Palliation of jaundice: gastrointestinal obstruction. *J Gastrointest Surg* 1999; 3:343-4
117. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman J, Pitt HA, Yeo CJ: Is prophylactic gastrojejunostomy indicated unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999; 230:322-8

118. Clinical Anatomy, Richard S. Snell, M.D, Ph. D. Emeritus Profesör George Washington Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Tıp Okulu Washington; 1998 Nobel & Yüce TıpKitabevleri
- 119.Cerrahi Anatomi ve Teknik; John E. Skandalakis, Panajiotis N. Skandalakis, Lee John Skandalakis; 2000 Nobel TıpKitabevleri
- 120.Das A, Sivak MV Jr: Endoscopic palliation for inoperable pancreatic cancer. Cancer Control 2000; 7:452-7
- 121.Soetikno RM, Carr- Locke DL: Expandable metal stents for gastric- outlet, duodenal and small intestinal obstruction. Gastrointest Endosc Clin N Am 1999; 9:447-58
- 122.Rumstadt B, Schwab M, Korth P, Sammam M, Trede M. Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 1998; 227:236-41
- 123.LeesCD,ZajdonskiA,CoopermanAM,HermannRE.Carcinomaofthebileducts. Surg Gyn Obst 1980; 150: 721-6
- 124.Michelassi F, Erroi F, Dawson PJ. Experience with 647 consecutive tumors of the duodenum, ampulla, head of the pancreas and distal common bile duct. Ann Surg 1989; 210: 544-56
- 125.Junqueira L.C. Carneiro J. Kelley R.O. Basic Histology. 9th Ed. Appleton & Lange 1998
- 126.Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. Üçüncü Baskı. 1998
- 127.Schmidt CM, Powell ES, Yiannoutsos CT, et al. Pancreaticoduodenectomy. A 20 year experience in 516 patients. Arch Surg 2004; 139:718-27

128. Yamaguchi K, Tanaka M, Chijiwa K, Nagakawa T, Imamura M, Takada T. Early and late complications of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in Japan 1998. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6:303-11
129. Reidiger H, Makowiec F, Schareck WD, Hopt UT, Adam U. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy is strongly related to other postoperative complications. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:758-65
130. Hoshal VL Jr, Benedict MB, David LR, Kulick J. Personal experience with the Whipple operation: outcomes and lessons learned. *Am Surg* 2004; 70:121-5
131. Horstmann O, Markus PM, Ghadimi MB, Becker H. Pylorus preservation has no impact on delayed gastric emptying after pancreatic resection. *Pancreas* 2004; 28: 69-74
132. Van Berge Henegouwen MI, Gulik TM, De Wit LT, et al. Delayed gastric emptying after standard pancreaticoduodenectomy versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: an analysis of 200 consecutive patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 373-9
133. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, Campbell KA, Choti MA. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000; 232:419-29
134. Yin-Mo Yang, Xiao-Dong Tian, Yan Zhuang, Wei-Min Wang, Yuan-Lian Wan, Yan-Ting Huang Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy *World J Gastroenterol* 2005; 11:2456-61
135. Kozuschek W, Reith HB, Waleczek H, Haarman W, Edelman M: A comparison of long term results of the standard Whipple procedure and the pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 1994; 178:443-58

136. Grace PA, Pitt HA, Longmire WP: Pancreaticoduodenectomy with pylor preservation for adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Br J Surg* 1986; 73:647-50
137. Gastrointestinal Tumor Study Group: Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987; 59: 2006-10
138. Cellini N, Trodella L, Valentini V, Doglietto GB, Morganti AG, Ziccarelli P, Alfieri S, Bossola M, Brizi MG, Crucitti F: Radiotherapy, local control and survival in carcinoma of the exocrine pancreas *Rays* 1998; 23:528-34
139. Foo ML, Gunderson LL: Adjuvant postoperative radiation therapy +/- 5-FU in resected carcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology* 1998; 45:613-23
140. Benassi G, Mastrorilli M, Quarto G, Gappiello A, Giani U, Forestieri P, Mazzeo F: Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Surg Oncol* 2000; 73:212-8
141. Yamaguchi K, Kishinaka M, Nagai E, Nakano K, Ohtsuka T, Chijiwa K, Tanaka M. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma with or without pylorus preservation. *Hepatogastroenterology* 2001; 48:1479-85
142. Griffin JF, Smalley SR, Jewel W et al. Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1990; 66:56-61
143. Martin FM, Rossi RL, Dorucci V: Clinical and pathologic correlation in patients with periampuller tumors. *Ann Surg* 1990; 217:144-8
144. Tran KT, Smeenk HG, Eijck CH, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 2004; 240:738-45

145. Ohigashi H, Ishikawa O, Tamura S, Fujita M, Hashimoto T, Hosomi N, Kuroda C: Pancreatic invasion as the prognostic indicator of duodenal adenocarcinoma treated by pancreaticoduodenectomy plus extended lymphadenectomy. *Surgery* 1998; 124: 510-5
146. Ryder NM, Ko CY, Hines OJ, Gloor B, Reber HA: Primary duodenal adenocarcinoma: a 40- year experience. *Arch Surg* 2000; 135:1070-4
147. Talamini MA: Adenocarcinoma of the ampulla of Vater A 28-year experience. *Ann Surg* 1997; 225:590-600
148. Takao S, Shinchi H, Uchikura K, Kubo M, Aikou T: Liver metastases after curative resection in patients with distal bile duct cancer. *Br J surg* 1999; 86:327-31
149. Fong Y, Blumgart LH, Lin E, Fortner JG, Brennan MF: Outcome of treatment for distal bile duct cancer. *Br J Surg* 1996; 83:1712-5
150. Dowdy GS, Waldron GW, Brown WG. Surgical anatomy of the pancreaticobiliary ductal system. *Arch Surg* 1962; 84:93-9
151. Harold HL. Embriology and anatomy of the biliary tree. "Surgery of the Gallbladder and Bile Ducts". Way LW, Pellegrini CA (eds). WBSaunders Company 1987:3-11
152. Skandalakis JE, Stephen WG, Joseph SR. Anatomical Complications in General Surgery. McGraw-Hill Book Company 1983:142-8
153. Denning DA, Ellison EC, Carey LC. Preoperative percutaneous transhepatic biliary decompression lowers operative morbidity in patients with obstructive jaundice. *Am J Surg* 1981; 141:61-6
154. Keddie NC, Taylor AW, Sykes PA: The termination of the common bile duct. *Br J Surg* 1974; 61:623-8

155. Skandalakis JE, Stephen WG, Skandalakis LJ. Surgical anatomy of the pancreas. "Surgical Disease of the Pancreas". Howard JM, Jordan GL, Howard AR. (eds). Lea and Febiger 1987:11
156. Ponka JL, Uthappa NS. Carcinoma of the ampulla of Vater. Am J Surg 1971; 121: 263-8
157. Poon RT, Lo SH, Fong D, Fan ST, Wong J. Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy Am J Surg 2002; 183:42-52
158. Marcus SG, Cohen H, Ranson JH. Optimal management of the pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 1995; 221:635-48
159. Gall FP, Gebhardt C, Meister R et al. Severe chronic cephalic pancreatitis: use of partial duodenopancreatectomy with occlusion of the pancreatic duct in 29 patients. World J Surg 1989; 13:809-17
160. Suzuki Y, Fujino Y, Tanioka Y, Hiraoka K, Takada M, Ajiki T, Takeyama Y, Ku Y, Kuroda Y. Selection of pancreaticojejunostomy techniques according to pancreatic texture and duct size. Arch Surg 2002; 137:1044-8
161. Hosotani R, Doi R, Imamura M. Duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy reduces the risk of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. World J Surg 2002; 26: 99-104
162. Stefano Crippa, Roberto Salvia, Massimo Falconi, Giovanni Butturini, Luca Landoni & Claudio Bassi. Anastomotic leakage in pancreatic surgery hbp 2007; 9:8-15
163. Li-Ling J, Irving M. Somatostatin and octreotide in the prevention of postoperative pancreatic complications and the treatment of enterocutaneous pancreatic fistulas: a systematic review of randomized controlled trials. Br J Surg 2001; 88:190-9



164. Popiela T, Kedra B, Sierzega M, Gurda A. Risk factors of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:1484-8
165. Shan YS, Sy ED, Lin PW. Role of somatostatin in the prevention of pancreatic stump-related morbidity following elective pancreaticoduodenectomy in high-risk patients and elimination of surgeon-related factors: prospective, randomized, controlled trial. *World J Surg* 2003; 27:709-14
166. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138:8-13.
167. Fang WL, Shyr YM, Su CH, Chen TH, Wu-CW, Lui WY. Comparison between pancreaticojejunostomy and pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy. *J. Formos Med. Assoc* 2007; 106:717-27
168. Kim JH, Yoo BM, Kim JH, Kim WH. Which method should we select for pancreatic anastomosis after pancreaticoduodenectomy? *World J Surg* 2009; 33:326-32
169. Duffas JP, Suc B, Msika S, et al. A controlled randomized multicenter trial of pancreaticogastrostomy or pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2005; 180:720-9