



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**WHIPPLE OPERASYONU YAPILAN HASTALARDA
PROGNOZ VE SAĞKALIMI ÖNGÖRDÜREN FAKTÖRLER**

Dr. Ali Murat Pussane

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOğLU ŞEHİR HASTANESİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

**WHIPPLE OPERASYONU YAPILAN HASTALARDA PROGNOZ
VE SAğKALIMI ÖNGÖRDÜREN FAKTÖRLER**

Dr. Ali Murat PUSSANE

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Arzu Akan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tıbbi birikimleri ve hekimlik mesleğini icra üslupları ile bana örnek olan ve yol gösteren Sayın Prof. Dr. Hakan Güven'e, Sayın Prof. Dr. Orhan Yalçın'a ve Sayın Prof. Dr. Servet Rüştü Karahan'a;

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, mesleki bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan, cerrahi gelişimimde sabırla beni destekleyen ve üzerimde büyük emekleri olan tüm Gastrointestinal Cerrahi, Hepatopankreatobiliyer Cerrahi, Acil Cerrahi, Meme ve Endokrin Hastalıkları Cerrahisi servisleri doçent ve uzmanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda değerli fikirleriyle bana yol gösteren, bu süre zarfında sabır ve hoşgörü ile bana destek veren tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Arzu Akan'a;

Tez çalışmam süresince mesleki ve bilimsel tecrübeleri ile sosyal desteklerini bana her zaman sunan, beni cesaretlendiren tez sorumlusu uzmanım Sayın Op. Dr. Metin Yeşiltaş'a;

Tez çalışmam için gerekli verilere erişmem hususunda bana samimiyetle yardımcı olan ve bilimsel tecrübeleriyle yol gösteren Sayın Doç. Dr. Dursun Özgür Karakaş'a teşekkür ederim.

İhtisas eğitimim boyunca tüm meşakkatli anları birlikte göğüslediğimiz, birbirimiz ile samimi bir kardeşlik ilişkisi yaşadığımız asistan ablalarım, abilerim ve kardeşlerime teşekkür ederim. İhtisas eğitimim süresince çalıştığım acil servis, poliklinik, genel cerrahi servisi, ameliyathane, yoğun bakım ve endoskopi ünitesinde bilgi ve birikimleri ile eğitimime katkı sağlayan hemşirelerimiz ve yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Son olarak bugün buraya gelmemde en büyük pay sahibi olan, hayatımın her anında destekleyen sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ali Murat Pussane

2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL VE METOT.....	23
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA.....	39
SONUÇ.....	45
KAYNAKLAR.....	47
ÖZGEÇMİŞ.....	53
EKLER.....	54

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
CRP	: C-Reaktif Protein
mGPS	: Modifiye Glasgow Prognostik Skoru
CCI	: Charlson Komorbidite İndeksi
CA 19-9	: Kanser Antijeni 19-9
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
PLR	: Platelet Lenfosit Oranı
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi
PTK	: Perkütan Transhepatik Kolanjiyografi
TNM	: Tümör Lenf Nodu Metastaz
SMV	: Superior Mezenterik Ven
SMA	: Superior Mezenterik Arter
IMA	: Inferior Mezenterik Arter
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiyo Pankreatografi
FDG-PET	: Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi
CAR	: CRP Albümin Oranı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Pankreas kanserinde etyoloji ve risk faktörleri.....	12
Tablo 2: AJCC 8. edisyona göre pankreas tümörlerinde TNM.....	16
Tablo 3: AJCC 8. edisyona göre pankreas tümörlerinde evreleme.....	17
Tablo 4: Hastaların demografik bulguları.....	25
Tablo 5: Hastaların cerrahi ve sonrası bulguları.....	26
Tablo 6: Hastaların laboratuvar bulguları.....	27
Tablo 7: Hastaların patoloji bulguları.....	29
Tablo 8: Komplikasyon risk faktörleri.....	30
Tablo 9: Komplikasyon risk faktörleri çok değişkenli analiz.....	31
Tablo 10: Hastalısız sağkalım.....	32
Tablo 11: Nüks olan hastalarda risk faktörleri.....	33
Tablo 12: Nüks risk faktörleri tek değişkenli analiz.....	34
Tablo 13: Nüks risk faktörleri çok değişkenli analiz.....	35
Tablo 14: Hastaların genel sağkalım oranları.....	36
Tablo 15: Ölüm risk faktörleri tek değişkenli analiz.....	37
Tablo 16: Ölüm risk faktörleri çok değişkenli analiz.....	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Pankreas anatomisi.....	4
Şekil 2: Koledok ve wirsung'un duodenal papilladaki ilişkisi.....	11
Şekil 3: Tahmini hastalıksız sağkalım süresi.....	32
Şekil 4: Genel sağkalım.....	36



ÖZET

Amaç: Periapuller bölge tümörleri, tedavisi en zor ve prognozu en kötü olan kanser türlerinden biridir. Bu nedenle hastalığın prognozunu öngörebilmek, hastalar açısından uygun tedavi yöntemlerini belirlemek için oldukça önemlidir. Birçok farklı parametre, pankreas kanserinin prognozunu öngörmek için literatürde yer almaktadır. Bunlar arasında yaş, cins, vücut kitle indeksi (VKİ), nötrofil lenfosit oranı (NLR), C reaktif protein (CRP), modifiye Glasgow prognostik skoru (mGPS) gibi sistemik inflamasyon belirteçleri yer alırken, diğer yandan Charlson komorbidite indeksi (CCI) gibi cerrahi sonrası prognozu değerlendiren skorlama sistemleri de bulunmaktadır. Bu çalışma, bu parametrelerin ve diğer potansiyel risk faktörlerinin rezektabl periapuller bölge tümörü olan hastalarda prognoz ve sağ kalımı öngörmekteki etkinliğini değerlendirmektedir.

Materyal ve Metot: Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 01 Ocak 2016 – 30 Nisan 2022 tarihleri arasında periapuller tümör tanısı almış, neoadjuvan tedavi almamış ve whipple ameliyatı yapılmış 18 yaşından büyük hastalar hastane otomasyon programından geriye dönük değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, preoperatif tetkikleri içinde CRP, Hemogram, tümör belirteçleri, albümin, bilirubin değerleri, komorbiditeleri, tanı ve ameliyat tarihleri, postoperatif yatış süreleri, morbidite ve mortaliteleri, sağ kalım süreleri, patoloji sonuçları, tümör lokasyonu, anastomoz tipi, ek girişim, CCI skoru ve mGPS skoru hesaplanarak uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak elde edilen sonuçlar tartışılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 115 hasta dahil edildi. Ölüm risk faktörleri içerisinde tek değişkenli analizde ileri yaş ($p=0,001$), CCI skoru >5 ($p=0,007$), pozitif lenf nodu ($p=0,003$), total bilirubin artışı ($p=0,006$) ve VKİ zayıf olma ($p=0,023$) anlamlı saptandı. Komplikasyon olan hastalarda dren amilazının varlığı ve düzeyi anlamlı olarak yüksekti ($p=0,048$ ve $p=0,001$)**Şekil tablosu ögesi bulunamadı..** CCI >5 ve total bilirubin >10 mg/dL olması komplikasyon açısından anlamlı risk faktörü olarak saptandı ($p=0,009$ ve $p=0,031$). Pozitif lenf nodu sayısı, VKİ zayıf olma nüks açısından anlamlı risk olarak saptandı ($p=0,01$ ve $p=0,013$).

Sonuç: Nötrofil lenfosit oranı (NLR), Kanser antijen 19-9 (Ca19-9) tümör belirteci, tümör çapı, tümör lokasyonu, cerrahi sınır ve yüksek mGPS'nin sağkalım,

nüks veya komplikasyonlarla anlamlı ilişkisi literatürde belirtilmiş olsa da çalışmamızda anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçların; hasta popülasyonu, çalışma tasarımı ve kullanılan metodolojik farklılıklardan kaynaklandığını değerlendirmekteyiz. Lenf nodu pozitifliği ve lenf nodu evrelemesi, postoperatif dönemde sağkalım ve nüks riski ile güçlü bir ilişki göstermiştir. Whipple sonrası pankreas kaçağı gibi ciddi komplikasyonun tanısında dren amilazı önemli bir belirteçtir. Yüksek preoperatif bilirubin seviyeleri, postoperatif komplikasyon riskini artırmaktadır. Fakat preoperatif dönemde ERCP ile biliyer drenajda ölüm riskini arttırmaktadır.

Anahtar kelimeler: periampuller tümör, sağkalım, prognoz, komplikasyon

ABSTRACT

Aim: Periapillary region tumors are among the most difficult to treat and have one of the worst prognoses among cancer types. Therefore, being able to predict the prognosis of the disease is quite important for determining appropriate treatment methods for patients. Many different parameters are present in the literature to predict the prognosis of pancreatic cancer. Systemic inflammation markers such as age, gender, body mass index (BMI), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), C-reactive protein (CRP), and modified Glasgow prognostic score (mGPS) are among these in addition to the scoring systems evaluating post-surgical prognosis such as the Charlson comorbidity index (CCI). This study evaluates the effectiveness of these parameters and other potential risk factors in predicting prognosis and survival in patients with resectable periapillary region tumors.

Materials and Methods: Patients aged 18 and older who were diagnosed with periapillary tumors and did not receive neoadjuvant treatment and underwent a Whipple procedure between January 1st, 2016, and April 30th, 2022, at Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital General Surgery Clinic were retrospectively evaluated through the hospital automation program. The patients' age, gender, preoperative tests including CRP, Hemogram, tumor markers, albumin, bilirubin values, comorbidities, diagnosis and surgery dates, postoperative hospitalization durations, morbidity and mortality rates, survival periods, pathology results, tumor location, anastomosis type, additional interventions, Charlson Comorbidity Index (CCI) score, and modified Glasgow prognostic score (mGPS) were calculated, and the results were discussed by using the appropriate statistical methods.

Results: 115 patients were included in the study. In univariate analysis, advanced age ($p=0.001$), CCI score >5 ($p=0.007$), positive lymph node ($p=0.003$), total bilirubin increase ($p=0.006$), and being underweight in terms of BMI ($p=0.023$) were found to be statistically significant among the risk factors for mortality. In patients with complications, the presence and level of drain amylase were significantly higher ($p=0.048$ and $p=0.001$). Having CCI >5 and total bilirubin >10 mg/dL were identified as significant risk factors for complications ($p=0.009$ and $p=0.031$). The number of

positive lymph nodes and being underweight in terms of BMI were identified as significant risks for recurrence ($p=0.01$ and $p=0.013$).

Conclusion: Even though the literature has indicated a significant relationship between Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), CA19-9 tumor marker, tumor diameter, tumor location, surgical margins, and high mGPS with survival, recurrence, or complications, our study did not find any significant associations. It is our contention that these results stem from differences in the patient population, study design, and utilized methodology. Lymph node positivity and lymph node staging demonstrated a strong correlation with survival and recurrence risk in the postoperative period. Drain amylase was a significant marker for diagnosing serious complications like pancreatic leak after Whipple surgery. Elevated preoperative bilirubin levels increased the risk of postoperative complications. On the other hand, preoperative biliary drainage with ERCP increased the risk of mortality.

Keywords: periampullary tumor, survival, prognosis, complication

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periampuller bölge tümörleri, tedavisi en zor ve prognozu kötü olan kanser türlerinden biridir. Erken teşhis edilmesine rağmen, pankreas kanseri olan hastaların yüksek bir kısmı cerrahi müdahaleye uygun olmayan evrelerde bulunmaktadır. Bu nedenle hastalığın prognozunu öngörebilmek, hastalar için uygun tedavi yöntemlerini belirlemek için oldukça önemlidir[1].

Birçok farklı parametre, pankreas kanserinin prognozunu öngörmek için literatürde yer almaktadır. Bunlar arasında yaş, cins, VKİ, nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), CRP, mGPS gibi sistemik inflamasyon belirteçleri yer alırken, diğer yandan CCI gibi cerrahi sonrası prognozu değerlendiren skorlama sistemleri de bulunmaktadır [2]–[4].

Ayrıca, preoperatif hiperbilirubinemi, Ca 19-9, tümör lokasyonu, tümörün histolojik tipi, lenf nodu pozitifliği, cerrahi sınır gibi parametreler literatürde sıkça ele alınarak tartışılmıştır[5]–[7].

Bu çalışma, bu parametrelerin ve diğer potansiyel risk faktörlerinin rezektabl periampuller bölge tümörü olan hastalarda prognoz ve sağ kalımı öngörmekteki etkinliğini değerlendirmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Ampulla vateri karsinomu nedeniyle ilk başarılı lokal rezeksiyon, 1899 yılında Halsted tarafından gerçekleştirilmiş, ancak hasta nüks sebebiyle ameliyattan 7 ay sonra ölmüştür [8]. Periapuller tümör için pankreas başı ve duodenum rezeksiyonu ise Codivilla tarafından gerçekleştirilmiştir [9]. İlk başarılı pankreatikoduodenektomi ameliyatı 1912 yılında Kausch tarafından iki aşamalı olacak şekilde gerçekleştirilmiştir [10]. 1935 yılına gelindiğinde, Whipple ve arkadaşları üç hastada iki aşamalı pankreatikoduodenektomi uygulamıştır [9]. İlk başarılı tek aşamalı pankreatikoduodenektomi ise Whipple ve Trimble tarafından 1941 yılında Johns Hopkins Hastanesi'nde uygulanmıştır. 1944 yılına gelindiğinde, Watson tarafından pilor koruyucu whipple operasyonu tarif edilmiş olmasına rağmen, 1978'de Traverso ve Longmire bu yöntemi yeniden gündeme getirene kadar bu teknik pek kullanılmamıştır [9].

Modern Whipple ameliyatına ait perioperatif mortalite ve morbidite, 1970'li yılların sonuna kadar %25 ve %50'nin üzerinde kalmıştır. Günümüze gelindiğinde ise bu ameliyatın mortalite oranlarının, özellikle deneyimli merkezlerde %5'in altına kadar indiği birçok çalışmayla gösterilmiştir [8], [11]

Mortalite oranlarındaki düşüşe rağmen, morbidite oranları aynı seviyede gerilememiştir. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) tarafından yüksek volümlü merkezlerde senede 20'nin üzerinde whipple operasyonu yapılması gerektiği belirtilmiştir[12].

2.2 PANKREAS

2.2.1 Embriyoloji

Pankreas, fetal yaşamın 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. Sonrasında duodenum döndükçe pankreasta sola kayar. Erişkinde pankreas başının inferioru ve unsinat proses ventral tomurcuktan köken alır. Gövde ve kuyruk ise dorsal pankreastan gelişir.

Dorsal pankreas kanalının büyük bir kısmı ventral pankreas kanalı ile birleşir ve wirsung kanalını (ana pankreas kanalı) oluşturur [13]

2.2.2 Fizyoloji

Pankreas 60-160 gr. Ağırlığında, sindirim enzimleri üreten bir iç (endokrin) ve dış (ekzokrin) salgı organıdır. Pankreas enzimleri, ekzokrin kısma ait hücreler tarafından depo edilir ve salgılanır. Endokrin salgılar ise langerhans adacıkları olarak isimlendirilen, endokrin dokuya ait hücre gruplarında sentezlenir.

Ekzokrin pankreas sindirim enzimleri ve proenzimler salgılar. Bu enzimler: tripsinojen, kimotripsinojen, karboksipeptidaz, deoksiribonükleaz, ribonükleaz, triaçilgliserol lipaz, amilaz, elastaz ve fosfolipaz A2'dir.

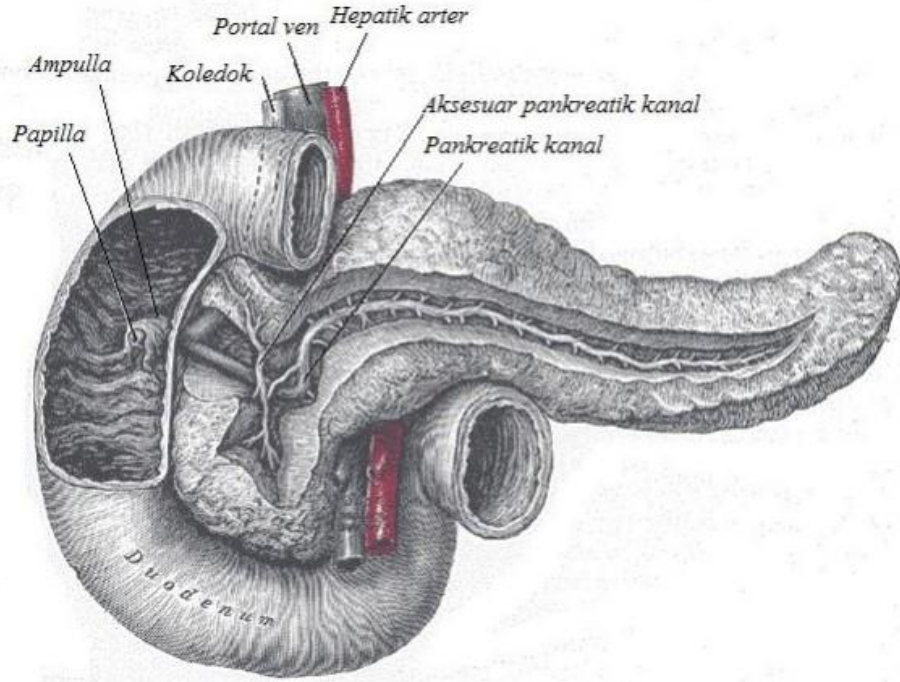
Duodenum mukozasındaki enteroendokrin hücreler tarafından üretilen sekretin ve kolesistokinin hormonları ise pankreas salgısını kontrol eder. Hormonal etkiden başka pankreasın otonom innervasyonu da salgıda etkilidir. Sempatik lifler pankreasın kan akımını düzenlerken, parasempatik lifler de sentrosiner hücrelerin ve asinüsün aktivitesini uyarırlar.

2.2.3 Anatomi

Pankreas, karın arka duvarında, birinci ve ikinci lomber vertebra hizasında, duodenumun C şekilli kıvrımından dalak hilusuna doğru uzanan, retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Pankreas, yetişkin bir insanda 75-100 gr ağırlığında ve 15-20 cm uzunluğundadır (Şekil-1). Ön tarafında soldan sağa doğru, mide, bursa omentalis, mezokolon transversum ve transvers kolon ile komşudur. Arkada ise sağdan sola doğru koledok, portal ven, splenik ven, vena cava inferior, v. mezenterica inferior, aort, sol böbrek ve dalak hilusu ile komşudur [14]

2.2.3.1 Pankreasın bölümleri

Pankreas baş, boyun, gövde, kuyruk ve unsinat proses olmak üzere beş bölümde incelenebilir (Şekil 1).



Şekil 1: Pankreas anatomisi

2.2.3.1.1 Baş

Pankreas başı, süperior mezenterik arter ve venin sağ tarafında bulunur. Medial kısmı boyunca duodenumun ikinci ve üçüncü kıtasına çok yakın seyrederek. Portal venden altta süperior mezenterik vene doğru çizilen hayali bir çizgi, pankreas baş ve boyununun birleşme yeri olarak kabul edilir. Pankreas başının arka yüzü, sağ böbreğin medial kenarı ve hilusu, sağ renal arter ve ven, sol renan venin vena cava inferiora döküldüğü kısım, diyafragmanın sağ krusu, sağ gonadal ven, posterior pankreatikoduodenal arter ve koledokun distal kısmı ile komşudur [15].

2.2.3.1.2 Boyun

Pankreasın boyun kısmı 1,5-2 cm uzunluğunda, altta süperior mezenterik arter ve ven ile üstte çölyak trunkus arasında bulunur. Pankreasın süperior mezenterik damarlar üzerindeki kısmına tekabül eder. Gastroduodenal arter, anterior süperior pankreatikoduodenal arteri verir ve bu damar pankreas başının üst kısmıyla boyunun kanlanmasını sağlar. Pankreas boynu, posteriorda süperior mezenterik ven, portal ven ve splenik ven ile komşudur. Bazı vakalarda bir veya iki küçük ven portal vene, dört ya da beş ven de süperior mezenterik vene dökülebilir. Şayet varsa bunların kanaması

boynun altında kalan yapıları görüp ortaya çıkarmada güçlük oluşturabileceğinden dolayı bu bölgenin diseksiyonunda dikkatli olunmalı, kısa damarlar bağlanmalıdır [15]

2.2.3.1.3 Gövde

Pankreas gövdesi süperior mezenterik damarların sol tarafında yer alır ve duodenumun dördüncü kıtası, Treitz ligamanı, jejunal anslar ve transvers kolonun distali ile komşudur. Gövdenin üst kenarı sağda çölyak trunkus ve hepatic arter, solda splenik arter ve ven ile komşudur. Ön yüzü çift kat peritoneal tabaka ile örtülüdür. Bu peritoneal tabaka aynı zamanda omental bursanın arka duvarını pankreas ve mide yüzeyinden ayırır. Bu peritoneal tabaka aynı zamanda transvers mezokolon ile de komşudur ve iki yaprağa ayrılır. Bir yaprağı ön yüzü, diğeri arka yüzü kaplar. Orta kolik arter ise mezokolonun yaprakları arasındadır. Paraduodenal fossa ve inferior mezenterik ven pankreas gövdesinin alt kenarına yakındır. Pankreas gövdesinin arka yüzeyi ise aort, süperior mezenterik arter, diyafragmanın sol krusu, sol sürrenal bez, perirenal fasya, sol renal arter ve ven, splenik ven ve sol böbrek ile komşudur. Splenik ven ve buna ait çok sayıda yüzeyel dal pankreasın venleri olarak kabul edilir. Dalağın korunması için splenik venin yaralanması engellenmeli, bunun için de söz konusu dallar dikkatlice bağlanmalıdır [15].

2.2.3.1.4 Kuyruk

Pankreasın kuyruk bölümü kısmen mobildir ve ucu dalağın hilusunda visseral yüzeyine uzanır. Kuyruk; splenik arter, splenik venin başlangıç kısmı ile birlikte, splenorenal ligaman tarafından sarılmıştır. Bu ligamanın dış tabakasını gastrosplenik ligamanın posterior tabakası oluşturur. Bu sebeple dikkatsiz diseksiyon kısa gastrik damarlarda yaralanmaya neden olabilir [15].

2.2.3.1.5 Unsınat proses

Pankreasın unsınat prosesi, baş kısmının arka yüzeyinin sol alt bölümünde, genellikle portal ven ve süperior mezenterik damarların arkasında, aort ve inferior vena kavanın önünde bulunur. Sagittal kesitten bakıldığında ise aort ile süperior mezenterik arter arasında, sol renal venin üzerinde duodenumun üçüncü ve dördüncü kıtalarının altındadır. Unsınat proses olmayabilir veya süperior mezenterik damarları tamamen çevreleyebilir. Şayet proses iyi gelişmişse pankreas boynunun ayrılması sırasında

süperior mezenterik damarlar veya portal venin yaralanmasından kaçınmak gerekir. Süperior mezenterik arter ve vene ait ufak dallar unsinat prosesi besler, nadiren de olsa bunların da bağlanması gerekebilir [15].

2.2.3.2 Pankreatik kanallar

Wirsung kanalı (duktus pankreatikus majör), pankreasın kuyruk bölümünden başlar ve seyri boyunca birçok dalın katılımıyla bezin tüm uzunluğunca seyrederek Duodenumun ikinci kıtasının ortası hizasındaki papilla majör duodeni'ye koledok ile beraber açılır. Duktus pankreatikus bazı vakalarda duodenuma ayrı olarak açılabilir. Santorini kanalı (duktus pankreatikus accessorius), şayet mevcut ise pankreas başının üst kısmını drene eder ve sonra wirsung kanalının biraz üstünde papilla duodeni minör üzerinden duodenuma açılır. Wirsung ve santorini kanalları, pankreasın ana damarlarının önünde yer alır [13].

İki pankreas kanalının gelişiminden dolayı pek çok varyasyonu mevcuttur:

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

Kanalın en geniş çapı, duodenum ikinci kıtasına açıldığı yerden hemen önce pankreasın baş bölgesinde bulunur[16]

2.2.3.3 Pankreasın damar ve sinirleri

Pankreasın arteriyel kan akımı, çölyak trunkus ve süperior mezenterik arterden sağlanır. Splenik arter, sol gastrik arter ve common hepatic arter çölyak trunkustan çıkar. Common hepatic arter, proper hepatic arteri vermeden önce gastroduodenal arteri verir. Gastroduodenal arter ise duodenumun süperioruna giden sağ gastrik arteri verdikten sonra pankreas boynunun önüne ve duodenumun arkasına doğru aşağı yönlü ilerler. Sonrasında duodenumun inferior sınırında sağ gastroepiploik arteri oluşturur ve süperior pankreatikoduodenal arter olarak seyrine devam eder. Son olarak bu arter anterior ve posterior pankreatikoduodenal arterler olarak ikiye ayrılır. İnfierior pankreatikoduodenal arter ise süperior mezenterik arterden ayrıldıktan sonra anterior

ve posterior pankreatikoduodenal arterleri verir. Pankreatikoduodenal arterlerin birbirleri arasında çok sayıda bağlantıları vardır ve bu anastomozlar sayesinde pankreas başını, duodenumun ikinci ve üçüncü kıtasını beslerler. Bu vasküler anastomozlar, duodenum koruyucu pankreas rezeksiyonlarının yapılmasına olanak sağlar. Pankreas boyun, gövde ve kuyruk kısmının arteryel beslenmesi splenik arter ve süperior mezenterik arterden sağlanır. İnférieur pankreatik arter ise sıklıkla süperior mezenterik arterden çıkar ve sola doğru dönerek splenik artere paralel bir şekilde inferior pankreas sınırından kuyruğa doğru ilerler. Pankreas gövde ve kuyruk kısmının uzun aksı boyunca medialden laterale doğru üç arter (dorsal, great ve kaudal arter) bulunur. Pankreas boynunda ise dorsal pankreatik arter splenik arterden çıkar, sağ ve sol dallara ayrılır. Sol dal gövde ve kuyruğa doğru ilerler ve sıklıkla splenik ve sol gastroepiploik arterler ile bağlantılar yapar. Dalak koruyucu distal pankreatektomi yapılırken bu vasküler yapıların ayrıntılı şekilde bilinmesi gerekir. Bu arteryel yapıların bilinmesinin yanı sıra arteryel varyasyonlarında bilinmesi gerekmektedir. Bunlar içerisinde %10-15 oranında en sık görülen varyasyon replase sağ hepatik arterdir ki doğrudan süperior mezenterik arterden kaynaklanır. İkinci en sık görülen arteryel varyasyon ise replase sol hepatik arterdir; %10 oranında görülebilir ve sol gastrik arterden çıkar. Bu varyasyon 10 pankreas baş kısmına uzak lokalizasyondadır fakat özellikle gövde tümörlerinde invazyonu açısından dikkatli olunmalıdır[16].

Pankreasın venleri, genellikle arterlere paraleldir ve arterlere göre daha yüzeyledir. Venler genellikle arterlerin önünde lokalizedir ve hem arter hem de venler pankreas kanallarının arkasındadır. Venler portal ven, splenik ven, superior ve inferior mezenterik venlere drene olur. Anterior süperior pankreatikoduodenal venler sağ gastroepiploik vene, middle kolik vene oradan da süperior mezenterik vene (SMV) drene olur. Posterior pankreatikoduodenal venler ise portal vene drene olurlar. Pankreas parankiminde bulunan birçok küçük venöz dal, portal venin lateral posterioruna drene olur. Gövde ve kuyruk kısmının venöz drenajı ise büyük oranda inferior, büyük ve kaudal venlere olur. Bu üç damar ise splenik vene açılır. Ayrıca çok sayıda isimsiz küçük venöz damarlar pankreas parankimi içerisinde bulunmaktadır ve bunlar sıklıkla splenik vene drene olmaktadır. İnférieur mezenterik ven sıklıkla splenik vene drene olurken daha az oranda (%15) SMV'ye veya SMV ile splenik ven bifurkasyonuna drene olur [17].

2.2.3.4 Pankreasın lenfatik drenajı

Lenfatik sistem, parankim içinde interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları oluşturarak önce pankreas yüzeyine, buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır. Lenf kanalları, genellikle damarlara paralel olarak seyrederek. 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[16]

Peripankreatik lenf nodu grupları (N1 grup):

a. Superior pankreatik lenf nodları: Pankreas baş ve gövdesinin superiorunda bulunan lenf nodları.

b.İnferior pankreas lenf nodları: Pankreas baş ve gövdesinin inferiorunda bulunan lenf nodları.

c. Anterior pankreas lenf nodları: Anterior pankreatikoduodenal, pilorik ve proksimal superior mezenterik lenf nodları.

d. Posterior pankreatik lenf nodları: Posterior pankreatikoduodenal, koledok veya perikoledokal ve proksimal superior mezenterik lenf nodları.

e. Splenik lenf nodları: Dalak hilusu ve pankreas kuyruğu lenf nodları.

Bölgesel lenf nodu grupları (N2 grup):

a. Hepatik arter çevresi nodlar

b.İnfrapilorik nodlar (yalnızca baş kısmı tümörleri için)

c. Suprapilorik nodlar (yalnızca baş kısmı tümörleri için)

d.Çölyak nodlar (yalnızca baş kısmı tümörleri için)

e. Distal superior mezenterik, retroperitoneal ve lateral aortik nodlar

f. Duktus hepaticus communis

- g. Pankreas gövdesinin superioru
- h. Pankreas gövdesinin inferioru
- i. Orta kolik arter çevresi nodlar.

2.2.3.5 Pankreasın innervasyonu

Pankreasın hem sempatik, hem de parasempatik innervasyonu bulunur. Sinirler genellikle varacakları yere damarları takip ederek giderler. Çölyak ganglion, hem sempatik hem de parasempatik innervasyonun merkezidir. Çölyak 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 tedavilerin etki süresi sadece birkaç aydır [13].

2.3 KOLEDOK

Koledok başlıca dört bölümde incelenir: Supraduodenal, retroduodenal, pankreatik ve intramural bölüm.

Koledokun pankreatik parçası, pankreas başının üst kenarı ile duodenum duvarını deldiği nokta arasındaki 2-3 cm'lik bölümdür. Koledok orifisinin daha distalde olduğu olgularda bu mesafe 6 cm'e kadar artabilir. Koledok bu bölümde pankreasın arkasında yerleşmiştir. Duodenum'un inen kısmının sol kenarına komşu olarak aşağıya doğru ilerlerken, 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 biraz ilerler, sonra 90 derece açı yapacak şekilde birden sağa yönelerek duodenum'un ikinci kısmının orta bölümünde posteromedial yüzünden duvara girer. Gastroduodenal arter kanalın lateralinde bulunur. Bu arterin dalı olan arteria pankreatikoduodenalis superior, koledokun üçüncü parçasını önden veya arkadan çaprazlar. Pankreas başının arka yüzünde seyreden ve portal vene dökülen geniş bir ven olan vena pankreatikoduodenalis ise kanalın sol kenarındadır. Bu bölgede yapılan cerrahi işlemlerde bu ven kolaylıkla yırtılabilir [18].

Koledokun dördüncü parçası, wirsung kanalı ile birlikte duodenumun inen parçasının ortasında posteromedial yüzde duvara girer. Burası transvers kolonun duodenumu çaprazladığı bölümdür. Koledok, duodenum duvarına girmeden önce

wirsung'un 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 4 ortalama 5,4 mm'ye düşer. Wirsung'da koledok gibi duodenum duvarına girince daralır. Çapı 2 mm'den 1,4 mm' ye iner [19].

Koledok ve wirsung 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 Wirsung'un intramural parçası, papilla Vater, eğer bulunursa ampulla Vater ve sfinkter kompleksi- Dowdy'nin Vater sistemi adıyla bilinir [19].

2.4. PAPILLA VATER

Papilla Vater, duodenal mukozada hafif bir çıkıntı yapan, koledok ve wirsung kanalının birlikte veya ayrı ayrı orifisini içeren bir yapıdır. Olguların % 30'unda iki orifis bulunur [20]. Duodenumun ikinci parçasının ortasında posteromedial yüzündedir. Papillanın pilordan uzaklığı 7-10 cm arasında değişir. Papilla duodenumun mukozal yüzünde, bir longitudinal mukoza kıvrımının veya bir frenulumun, transvers bir mukoza kıvrımıyla T şekli yaparak kesiştiği noktada bulunur. Nadiren papilla duodenumun üçüncü parçasında yer alabilir.

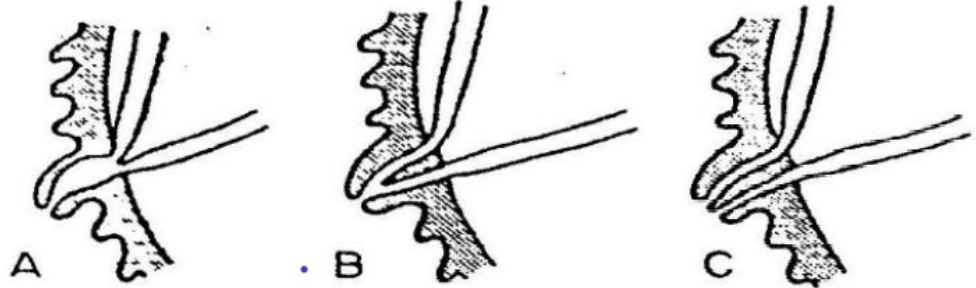
2.5 AMPULLA VATER

Ampulla Vater 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 2-A,B).

Tip 2: Pankreatik kanal ve koledok birbirine komşu, fakat duodenal papillaya ayrı ayrı orifislerle açılırlar (Şekil 2-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' te gerçek ampulla yoktur.



Koledok ve Wirsung'un duodenal papilladaki ilişkisi.

A- Ampulla ve ortak kanal.

B- Kısa ortak kanal ve küçük ampulla.

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

Şekil 2: Koledok ve wirsungun duodenal papilladaki ilişkisi

2.6 PERİAMPULLER TÜMÖRLER

Aynı anatomik bölgede birbirinden farklı tümörlerin oluşturduğu ve tüm gastrointestinal malignitelerin yaklaşık %5'ini oluşturan klinik bir tanımlamadır. Periapuller bölgede ampuller (ampulla vater), biliyer (intrapankreatik distal safra yolları), pankreatik (baş) ve duodenal (temel olarak 2. kısımdan) tümörler olarak dört farklı tipte tümör bulunur[21]. Pankreatik tümörler için de ekzokrin (%99), asiner ve endokrin tümörleri en önemlileridir. Kistik ve müsinöz lezyonları ve adenokarsinomları ekzokrin tümörler içinde yer alır. Kistik neoplazmlar içinde seröz kistadenomlar, musinöz kist adenomlar, müsinöz adenokarsinomlar ve intraduktal papiller müsinöz tümörler yer alır ve pankreatik tümörlerin %5'ini oluşturur. Bunların dışında lenfomalar, metastatik lezyonlar ve diğer az görülen tümörler yer alır. Periapuller bölgenin diğer tümörleri pankreatik tümörlere benzeseler de gelişimleri daha yavaştır. Bunlar distal safra yolları, ampulla vater ve duodenal tümörler olarak üç gruba ayrılabilir[22]. Ampulla vater tümörleri nadir görülür; yıllık insidansı 5-7/milyondur[23]. Bu tümörler gastrointestinal sistem malignitelerinin yaklaşık %0,2'sini ve periampuller tümörlerin %7-12'sini oluştururlar. Periapuller tümörlerde

rezeksiyon yapılabilenlerin %50-70'inin pankreas başı, %15-25'inin ampuller, %10'unun biliyer ve %10'unun duodenal kitlelere ait olduğu saptanmıştır [21] Tanı ve evrelemede sonuçları tartışmalı olsa da spiral tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve endoskopik ya da laparoskopik ultrasonografi yöntemleri kullanılır. Adenomatöz lezyonların yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceğini de unutmamak gerekir[21]. Periapuller adenokarsinomlar prognozu ve tedavi uygulamaları etkileyen histolojik olarak intestinal ve pankreatikobiliyer adenokarsinomlar olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. İntestinal tip adenokarsinomların belirlenebilmesi için bazı göstergelere gereksinim duyulmuş, bu nedenle bir nükleer protein olan CDX2 ve kolon, ince barsaklar ve solunum epitelinden salgılanan MUC2 çalışılmıştır. Bu iki molekülün yanı sıra bunları doğrulayacak bir başka molekül olan HepPar-1 saptanmış ve intestinal tip periampuller kanserlerde bu molekülün yaklaşık %80 oranında saptandığı görülmüştür[23].

2.6.1 Periapuller tümörlerde etyoloji

Pankreas kanserinin sebebi bilinmemektedir. Ancak riskin artmasına neden olan bazı çevresel etkenler, diyet, geçirilmiş veya mevcut olan bazı hastalıklar ve genetik etkenlerin varlığı ortaya konulmuştur (Tablo 1).

Tablo 1- Pankreas kanserinde etyoloji ve risk faktörleri.

1. DEMOGRAFİK FAKTÖRLER	2. HASTA İLE İLGİLİ FAKTÖRLER	3. ÇEVRESEL FAKTÖRLER
<input type="checkbox"/> Yaş – 60 yaşın üzeri <input type="checkbox"/> Irk – Zencilerde <input type="checkbox"/> Cinsiyet – Erkek	<input type="checkbox"/> Diyabet <input type="checkbox"/> Pankreatit <input type="checkbox"/> Pernisiyöz anemi <input type="checkbox"/> Endokrin tümörler <input type="checkbox"/> Kalıtım	<input type="checkbox"/> Sigara <input type="checkbox"/> Alkol kullanımı <input type="checkbox"/> Kahve <input type="checkbox"/> Radyasyon <input type="checkbox"/> Meslekler

Sigara, pankreas kanseri ile ilişkisi kesin olarak kanıtlanmış bir risk faktörüdür. Sigara içenlerde, içmeyenlere göre hastalığın gelişme riski 2-3 kat artmaktadır. Sigara içen kişilere yapılan otopsilerde pankreas duktus hücrelerinde hiperplazi, nüvelerinde ise atipik değişiklikler saptanmıştır. Sigaradaki nitrosaminin pankreas için karsinojenik olduğu gösterilmiştir [24].

Kahve tüketimi ile pankreas kanseri arasında bir ilişki olduğu bazı çalışmalar ile gösterilmesine rağmen bu kanıtlanamamıştır. Prospektif bir çalışmada günde 1-4

fincan kahve içenlerde 1,6 kat, 5 veya daha fazla fincan kahve içenlerde 2 kat artmış risk olduğu belirtilmektedir [25].

Alkolün pankreas kanserinden direk sorumlu olması çok düşük bir olasılıktır ancak, alkole bağlı kronik pankreatit oluşmuş bir pankreastan adenokarsinom gelişebilir [24].

Yüksek kalorili, karbonhidrattan zengin, aşırı kolesterol ve doymuş yağlarla beslenenlerde pankreas kanseri riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca artmış tuz alımı, kurutulmuş, kızartılmış yiyecekler ve tütsülenmiş et alımı ile kanser riskinde artma olduğu ileri sürülmüştür. Aşırı yağlı beslenme ile birlikte alkol alanlarda pankreas kanserinin arttığı belirtilmektedir[26].

Diyabet ve pankreas kanseri arasında bir ilişki olduğu birçok araştırmacı tarafından bildirilmesine rağmen, diyabetin kanser için bir risk etkeni olmasından çok, pankreas kanserinin erken bulgusu olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir [27].

Kronik pankreatitli hastalarda yaşam boyu risk artmıştır. Ancak pankreatit, pankreas kanserine oranla çok daha seyrek görülür ve bu nedenle olguların çoğunda neden bilinmemektedir. 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 [28].

Bazı meslek gruplarında pankreas kanseri görülme sıklığı artmaktadır. Metal, alüminyum, kömür, hava gazı işinde çalışanlarda risk artmaktadır. Betanaftilamin, benzidin, petrol ürünleri, dikloro difenil trikloroethan (DDT), pestisit, etilenklorhidrin gibi maddelere maruz kalanlarda da yüksek risk dikkat çekmektedir [29].

Pankreas kanseri gelişiminde bazı genetik etkenler olduğu belirtilmektedir. Yapılan araştırmalarda bu hastaların % 10'unda ailevi olarak pankreas kanserine yatkınlık bulunmuştur. Bir çalışmada pankreas kanseri ve beraberinde malign melanom için güçlü ailevi hikayesi olan hastaları araştırmış ve bunların % 40'ında hücre siklusunu regüle eden CDKN2A geninde mutasyon saptamışlardır [30]. Kalıtsal nonpolipozis kolon kanseri, Gardner sendromu, ailevi adenomatosis koli ve Von Hippel-Lindau sendromu da pankreas kanseri için artmış riskle birlikte [31].

2.6.2 Periapuller tümörlerde patoloji

Pankreatik ve periampuller tümörlerin büyük kısmı adenokarsinom grubuna aittir. Fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan adacık hücre tümörleri, kistik neoplaziler, sarkomlar, lenfomalar, karsinoidler, schwannomalar ve metastatik tümörler, pankreas başı ve periampuller bölgede adenokarsinoma klinik olarak benzerlik gösterebilir. Periapuller bölge karsinomlarının % 50-70'i pankreas, % 15-25'i ampulla vater, % 10'u duodenum ve % 10'u da distal koledok kökenlidir [32]. Duktus hücrelerinin tüm pankreas hücrelerinin % 4'ünü oluşturmalarına rağmen, pankreasın ekzokrin kanserlerinin % 90'dan fazlası duktal epitelden kaynaklanan adenokanserlerdir. Pankreasın ekzokrin kanserlerinin sadece % 1'i asiner hücre kökenlidir. Pankreas kanserlerinin % 60-70'i pankreas başında, % 15-20'si pankreasın gövdesinde ve % 5-10'u da pankreasın kuyruğunda lokalize olurlar. Olguların % 16- 30'unda pankreas kanseri multifokal olarak gözlenir [32].

Pankreas kanserinde birçok kanser tipinde olduğu 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 kanallar içi papillomlar tespit edilmektedir. Pankreas kanseri en erken durumda teşhis edildiğinde dahi perinöral mesafelere, lenfatiklere ve interstisyel mesafe yoluyla pankreas içinde yayılma yapabileceğinden, cerrahi sınırların çok dikkatli kontrol edilmesi gerekir. Pankreas kanseri multisentrik olabileceğinden çıkarılan pankreasın çok dikkatli incelenip, başka karsinom odaklarının olup olmadığı da araştırılmalıdır [33].

Ampulla vater kanserleri anatomik yerleşim yeri özelliklerinden dolayı erken belirti verdiklerinden olguların %75'inde cerrahi olarak çıkarılmaları mümkündür. Pankreas kanserlerine göre daha az infiltratif ve metastatik potansiyel taşırlar. Genellikle iyi diferansiye adenokanserlerdir. Distal koledok kanseri, olguların pek çoğunda infiltratif adenokanserlerdir. Erken dönemde % 50'sinde metastazlar bulunur. Duodenum kanserleri periampuller tümörlerin yaklaşık % 5'inde görülür. Duodenum kanserleri adenokanserler olup genellikle adenom ve poliplerden gelişirler. Duodenumun viloz adenomları genellikle periampuller bölgede görülür ve bu adenomlarda % 50'ye varan oranlarda malignite insidansı bildirilmektedir. Bu

adenomlarda kolondakilerden farklı olarak malignite sıklığıyla tümör çapı arasında ilişki saptanamamıştır. Familial polipozis kolili hastalarda duodenum kanseri sıklığı artmıştır. 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 [32].

2.7 EVRELEME

Pankeas kanseri evrelemesi, American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından düzenlenen tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) sistemine göre yapılmaktadır [34]. Genellikle EUS eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi sonrası elde edilen doku tanısını takiben evreleme için karın ve pelvisi tarayan üç fazlı ve üç boyutlu bilgisayarlı tomografi yapılır. Muhtemel akciğer tutulumu ve metastaz taraması için akciğer grafisi yeterlidir, eğer grafide şüpheli lezyon saptanırsa toraksa yönelik tomografi görüntülemesi yapılmalıdır. AJCC evreleme kılavuzunun sekizinci versiyonunda, T kategorisi revize edilmiş, tümör tanımlayıcı ifadeler yerine tümör boyutu esas alınmıştır. Pankreas tümörlerinde TNM sınıflaması ve evreleme Tablo 2 ve 3'te özetlenmiştir.

Tomografi görüntülemesinin ardından tümörler, rezektabl, borderline ve unrezektabl olmak üzere üç kategoriye ayrılırlar. Rezektabl tümörler pankreasa lokalize, SMV ya da portal ven ile ilişkisi olmayan (bitişik olma, şeklini bozma, trombüs ya da damarı sarma gibi) ve görüntülemede SMA ile çölyak trunkusun dalları arasında (hepatik arter dahil) bozulmamış yağlı plan seçilebilen lezyonlar olarak tanımlanırlar. Geleneksel olarak, görüntülemeler sonucunda rezektabl olarak değerlendirilen hastalarda tedaviye cerrahi ile devam edilirdi. Ancak borderline tümörlerde uygulanan neoadjuvan tedavide elde edilen başarılı sonuçlar neticesinde, rezektabl olarak değerlendirilen hastalara da preoperatif neoadjuvan kemoterapi verilme eğilimi artmaya başlamıştır. Ancak rezektabl tümörlerde neoadjuvan kemoterapi uygulaması bir standart kapsamında olmayıp, çeşitli merkezlerde çeşitli şekillerde uygulanmaktadır[35].

Borderline tümörlerin tanımı sürekli değişime uğramaktadır. NCCN (National Comprehensive Cancer Network)' in tanımına göre borderline tümörler aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasını taşımaktadır:

1. Venöz tutulum: Tümör SMV veya portal veni 180 derece veya daha fazla sarmış ya da 180 dereceden daha az sarmış ancak rekonstrüksiyona izin verecek ölçüde tümör trombozuna veya damar duvarında düzensizliğe yol açmış.
2. Arteriyel tutulum:
 - a. Hepatik arter tutulumu: Tümör hepatic artere invaze olmuş ya da arteri sarmış, ancak çölyak trunkusa ya da hepatic arter bifurkasyonuna uzanmamış, rezeksiyon ve rekonstrüksiyon yapılabilir.
 - b. SMA tutulumu: Tümör SMA'yı 180 derece veya daha az derecede sarmış.

Güncel olarak bu hastalara öncesinde neoadjuvan tedavi verilmekte, sonrasında cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Neoadjuvan tedavinin tipi ve süresi konusunda henüz ortak bir yaklaşım olmamakla birlikte, merkezden merkeze değişmektedir.

Unrezektabl tümörler ise tanı anında metastatik olan tümörler, rezeksiyon sahasının dışında kalan lenf nodu metastazları, asit varlığı ve yukarıda bahsedilen damar tutulumlarının ötesinde vasküler tutulumu olan olgular olarak tanımlanır [35]

Tablo 2. AJCC 8. Edisyona göre pankreas tümörlerinde TNM

<i>T1</i>	Tümör çapı ≤ 2 cm
<i>T2</i>	Tümör çapı > 2 cm ya da ≤ 4 cm
<i>T3</i>	Tümör çapı > 4 cm
<i>T4</i>	Tümör çölyak trunkusa ya da SMA'ya invaze
<i>N0</i>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
<i>N1</i>	1-3 bölgesel lenf nodunda metastaz var
<i>N2</i>	4 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz var
<i>M0</i>	Uzak metastaz yok
<i>M1</i>	Uzak metastaz var

Tablo 3. AJCC 8. Edisyona göre pankreas tümörlerinde evreleme

IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0
IIB	T1, T2, T3 N1 M0
III	T1, T2, T3 N2 M0
	T4, herhangi bir N, M0
IV	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

2.8 KLİNİK BULGULAR

Periampuller tümörü olan hastaların hekime en sık başvuru şikayeti sarılıktır. Sarılık çoğunlukla ağrısız olarak tarif edilmesine rağmen önemli bir hasta grubunda ağrı şikayeti de mevcuttur. Ağrı genel olarak epigastrik bölgeden başlayıp sırta vuran şekilde tarif edilir. Başvuru anında hastaların yaklaşık %50'sinde kilo kaybı da görülür. Ağrı ve kilo kaybı, pankreasın gövde ve kuyruk tümörlerinde daha sık görülür. Yaşlı hastada yeni tanı konmuş diyabet ve eşlik eden kilo kaybı da pankreas kanserinin habercisi olabilir. Sarılık harici fizik muayene bulguları çoğu zaman anlamlı değildir. Hastaların yaklaşık üçte birinde safra kesesi distandü ve palpabl olabilir. Tanısal olarak çok anlamlı olmasa da Courvoisier bulgusu da periampuller tümörlerde karakteristik bulgular arasında sayılır. Yayılmış hastalıkta sol supraklaviküler lenf nodu (Virchow nodülü) palpe edilebilir. Benzer şekilde periumblikal lenf nodları palpe edilebilir (Sister Mary Joseph nodülü). Peritoneal yayılımda tümör perirektal mesafeye yayılmışsa rektal tuşe ile palpe edilebilir (Blumer shelf) [35]

2.9 LABORATUAR BULGULARI

Periampuller tümör şüphesi olan hastalarda yapılacak laboratuvar incelemeleri; karaciğer fonksiyon testleri, koagülasyon testleri, nutrisyonel durumu değerlendiren testler (özellikle albümin ve prealbümin), kolestaz testleri ve bilirubin seviyelerini içermelidir. Genellikle yükselmiş bilirubin değerleri ve artmış kolestaz enzim değerleri beklenir, ancak nutrisyonel durumu gösteren testlere de, özellikle albümin seviyesine, dikkat etmek gerekir. Düşük albümin seviyesi aynı zamanda malnütrisyon göstergesi olabilir, bu hastalara eğer cerrahi de planlanıyorsa mutlaka beslenme

desteği uygulamak gerekir. Değerlendirmede tümör belirteçleri de faydalı olabilir, bu nedenle kullanılan belirteçler karsinoembriyonik antijen (CEA), karbonhidrat antijen 19-9 (Ca 19-9) ve alfafetoprotein'dir. Bunlar arasında pankreas tümörleri açısından en spesifik olan Ca 19-9'dur. Yaklaşık %79 oranında sensitif, %82 oranında spesifiktir. Ca 19-9 pankreas tümörü dışındaki biliyer obstrüksiyonlarda da yükselebileceği için yanlış pozitif olma ihtimali de akılda bulundurulmalıdır [35].

2.10 GÖRÜNTÜLEME

Periampuller bölge tümörlerini değerlendirmede kullanılan görüntüleme yöntemi üç faz kontrastlı (kontrastsız, arteryel kontrastlı ve portal venöz kontrastlı) bilgisayarlı tomografidir. Bu tetkik, biliyer obstrüksiyonun düzeyini, tümörün çevre doku ve organlarla ilişkisini, vasküler yapılarla ilişkisini isabetli bir şekilde değerlendirmeye olanak sağlar. Bölgesel ya da uzak metastazlar da saptanabilir. Kesit aralıkları 3 mm olmalı ve mümkünse koronal kesitlerle üç boyutlu modelleme de görüntüye dahil edilmelidir. Kolay ulaşılabilir olması ve yüksek sensitivitesi (%85) nedeniyle bilgisayarlı tomografi periampuller tümör şüphesi olan hastalarda ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme seçeneğidir.

Sarılık semptomu olan hastalarda ERCP'de hem tanısal hem terapötik özelliklerinden dolayı sık kullanılan bir yöntemdir. ERCP'de ayrıca biyopsi yapabilme imkanı ve uygun hastalarda stent yerleştirmek yoluyla safra akışını sağlama imkanı vardır. Periampuller tümöre bağlı sarılıklarda palyatif stentleme sık uygulanmasına rağmen cerrahiye uygun olan hastalarda uygulanması tartışmalıdır.

Endoskopik ultrasonografi (EUS) yöntemi de periampuller tümör şüpheli hastaların tanısında daha sık kullanılmaya başlanmıştır. EUS'un en önemli avantajı, tetkik esnasında şüpheli bir lezyonla karşılaşıldığında ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılabilmesidir. İİAB'nin tanısal değeri fırça sitolojiye göre oldukça yüksektir. Tanısal isabeti %92-95'tir.

Daha detaylı anatomik inceleme gerektiren vakalarda MR Kolanjiopankreatografi (MRCP)'de bir seçenektir. Özellikle pankreasın kistik lezyonlarının değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografiye göre sensitivite ve spesifite olarak daha üstündür. ERCP ile kıyaslandığında da noninvaziv olması,

pankreatit riski olmaması ve biliyer sistemi üç boyutlu değerlendirebilmesi açısından avantajlıdır.

Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET), periampuller bölge tümörlerinin değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi ile beraber daha sık kullanılmaya başlanmıştır. PET'in avantajları arasında benign – malign hastalık ayrımı yapılabilmesi, bilgisayarlı tomografide görülemeyen küçük lezyonların görülebilmesi ihtimali sayılabilir. Enflamatuvar durumlarda PET'in yanlış pozitif sonuç verebileceği de akılda tutulmalıdır [35].

2.11 AMELİYAT ÖNCESİ BİYOPSİ ENDİKASYONU

Periampuller kitle tanısı alan, görüntülemelerde rezektabl kitlesi olan hastalarda preoperatif biyopsi yapılmasına gerek yoktur. Bu hastalar direk cerrahi aday olarak değerlendirilirler. Ancak neoadjuvan tedavi verilecek hastalar, unrezektabl olarak kabul edilmiş olup adjuvan tedavi verilecek hastalar için doku tanısına ihtiyaç vardır. Bu amaçla ERCP ile eksfoliyatif ve/veya fırça sitolojisi, EUS yardımlı ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), USG ya da BT eşliğinde perkütan biyopsi gibi yöntemler kullanılabilir [36].

2.12 CERRAHİ ÖNCESİ BİLİYER DRENAJIN ROLÜ

Periampuller tümör tanısı alan hastalarda, eğer hasta görüntülemeler sonucu rezektabl olarak değerlendirilmişse drenaj yapılmadan direk cerrahi tedavi uygulanır. Ancak hastada karaciğer fonksiyon bozukluğu, koagülopati, iktere bağlı ağır kaşıntı, kolanjit tablosu, preoperatif hazırlıkların uzun sürmesi nedeniyle ameliyatta gecikme gibi durumlar söz konusuysa drenaj önerilir. Drenajda ilk tercih ERCP ile metalik stent uygulanmasıdır. Diğer yöntemler ise EUS ile transluminal biliyer stentleme ve PTK'dır. Eğer hasta görüntülemeler sonrasında borderline ya da unrezektabl olarak değerlendirilmişse, neoadjuvan ya da adjuvan tedavi planlanıyorsa yine biliyer drenaj yapılması düşünülmelidir [37].

2.13 TANISAL LAPAROSKOPİNİN ROLÜ

Görüntülemeler sonrası rezektabl kabul edilip cerrahi kararı verilen hastalara ameliyat öncesinde tanısal laparoskopi yapılması, görüntülemelerde cerrahi olarak değerlendirilmesine rağmen ameliyatta lokal ileri ya da metastatik olarak saptanması sonucunda laparotomiye önleyebileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur. Güncel yapılan bir çalışmada hastanın tümörünün 3 cm ve üzerinde olması, Ca 19-9 seviyesinin 100 üzerinde olması, görüntüleme bulgularının müphem olması gibi durumlarda tanısal laparoskopinin faydalı olabileceğine yönelik bulgular mevcuttur [38]. Bu esnada peritoneal sitoloji de alınabilir, ancak tanısal laparoskopi henüz standart bir yaklaşım değildir [35].

2.14 PERİAMPULLER TÜMÖRLERDE CERRAHİ TEDAVİ

2.14.1 Whipple ameliyatı

Periampuller tümörler için uygulanan cerrahi prosedür, Whipple ameliyatıdır. Bu operasyon genelde rezeksiyon ve rekonstrüksiyon olmak üzere iki aşamada uygulanır.

Rezeksiyon: Ameliyata ilk başlandığında öncelikle peritoneal yüzeyler ve solid organlar metastatik implant açısından kontrol edilmelidir. Sol renal ven görülene dek uygulanan Kocher manevrasını takiben transvers mezokolon pankreas başından ayrılarak SMV'nin infrapancreatik kısmına ulaşılır. Gastrokolik kolik ligaman açılarak bursa omentalis girilir, burada sağ gastroepiploik ven diseke edilerek SMV'ye açıldığı yerden bağlanarak kesilir. Bu sayede SMV pankreas boynu hizasında diseke edilebilir. Pankreas boynu döndükten sonra safra kesesi karaciğer yatağından diseke edilir ve koledok çepeçevre diseke edilerek dönülür. Koledogun yeterli diseksiyonu portal venin görülmesini de mümkün kılar. Pilon koruyucu yaklaşımda duodenum, pilorun en az iki cm distalinden kesilir. Hepatik arter diseke edilir, varsa eğer aberran arter ortaya konulur. Sağ gastrik arter ve gastroduodenal arter diseke edilerek bağlanır ve kesilir. İnfirior ve superior pankreatikoduodenal arterlerin bağlanmasını takiben pankreas kesilir. Jejunum, treitz ligamanının yaklaşık 10 cm distalinden kesilir. Buradan itibaren piyes laterale devrilerek portal ven üzerindeki diseksiyon ve unsinat prosesin diseksiyonu tamamlanır. Piyenin portal venden

tamamen ayrılmasından sonra piyese iyice laterale retrakte edilerek SMA üzerindeki peritoneal doku diseke edilir ve piyese dahil edilir.

Rekonstrüksiyon: Proksimal jejunum transvers kolon mezosunda hazırlanan pencereden geçirilerek ucu kapatılır. Çift kat üzerinden pankreatikojejunostomi, bunun lateralinde uç-yan olacak şekilde hepatikojejunostomi yapılır. Bu anastomozların yaklaşık 45 cm distalinden hazırlanan ince barsak ansına gastrojejunostomi yapılır. Genellikle pankreatikojejunostomi ve hepatikojejunostomi anastomozlarının altından geçecek şekilde bir adet dren yerleştirilir ve ameliyat sonlandırılır [35]

2.14.2 Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi

Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi, periampuller tümörlerde gittikçe daha da yaygınlaşan bir cerrahidir. Pilonun korunmasının asıl amacı, ameliyat sonrası oluşabilecek dumping ve safra reflüsünü engellemektir. Sonuçlar yüz güldürücü olmasına rağmen henüz pilor koruyucu ameliyatın pilorun da rezeke edildiği ameliyata üstün olduğunu gösteren randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır [35].

2.14.3 Pankreas anastomozunun şekli

Pankreatikojejunostomi anastomozu, sonrasında pankreas fistülü gelişme riski nedeniyle, Whipple ameliyatının en kritik aşamalarından biridir. Pankreatikojejunostomi yerine pankreatikogastrostomi uygulanmasının kaçak oranlarını azalttığı yönünde bazı çalışmalar vardır, ancak bu bulgu henüz randomize çalışmalarla desteklenememiştir. Günümüzde pankreatikojejunostomi hâlen standart yaklaşımdır. Ancak pankreatik kanalın görülemediği ya da yeterince geniş olmadığı vakalarda pankreatikogastrostomi uygulanabilir [39].

2.14.4 Genişletilmiş lenfadenektomi

Hastaların yaklaşık %75-80'inde ameliyat esnasında pozitif lenf nodu mevcuttur. Ameliyatta standart uygulanan peripankreatik, pilorik ve portal lenf nodu diseksiyonlarının yanı sıra, çölyak trunkustan IMA seviyesine kadar, lateralde her iki renal hilus arasındaki bölge, karaciğer hilusu ve retroperitoneal lenf nodlarının diseke edilmesi genişletilmiş lenfadenektomi olarak adlandırılır. Ancak yapılan bazı randomize kontrollü çalışmalarda bunun sağ kalım üzerine etkisi olmadığı, hatta

morbiditeyi arttırdığı (mide boşalım zamanı, pankreas fistülü, dumping) gösterilmiştir [35], [40].

2.15 ADJUVAN TEDAVİ

Adjuvan tedavide kemoterapi ile birlikte radyoterapinin verilir verilmeyeceği hâlen tartışma konusudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde radyoterapi ve kemoterapi birlikte kullanılırken, Avrupa'da bazı merkezlerde radyoterapi uygulaması, sağ kalım üzerinde olumlu etkisi olmadığı gerekçesiyle durdurulmuştur. Günümüzde adjuvan tedavide en sık kullanılan sistemik tedavi mFOLFIRINOX'tur. Daha yaşlı ve düşükün hastalarda ise gemsitabin temelli monokemoterapi veya GEMCAP bir tedavi alternatifidir [35], [41].

3. MATERYAL VE METOT

Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Tıbbi Araştırmalar ve Etik Kurulundan 26.12.2022 tarih ve E-48670771-514.99 sayılı kararı ile etik onayı alınarak çalışmaya başlandı.

İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu şehir hastanesi genel cerrahi servisinde 01 Ocak 2016 ve 30 Nisan 2022 tarihleri arasında Whipple ameliyatı yapılan hasta dosyaları geriye dönük tarandı. Patolojisi benign olan, total pankreatektomiye tamamlanan ve <18 yaş hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların preoperatif dosya içerikleri ve postoperatif takip süreçleri hastanemiz otomasyon sisteminden taranarak retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, alışkanlıkları (sigara ve alkol tüketimi), boy (cm), kilo (kg), ek hastalıkları değerlendirildi. Hastaların her biri için boyları kilolarının karesine bölünerek VKİ hesaplandı. VKİ 19 ve altında olanlar zayıf, 20-24 arasında olanlar normal, 25 ve üzerinde olanlar kilolu olarak değerlendirildi [42]. Ek hastalıkları ve yaşları ile CCI hesaplandı [4]. Literatüre göre CCI skoru 1-2 olanlar hafif, 3-4 olanlar orta, 5 ve üzeri olanlar ağır komorbid olarak sınıflandırılmıştır [43]. Çalışmamızda ağır komorbiditeyi göstermesi açısından CCI <5 ve >5 olarak ayrıca değerlendirildi.

Laboratuvar değerlerinden hemogram, CRP, Ca 19-9, total bilirubin, albümin değerleri incelendi. Ca 19-9 için hastane biyokimya laboratuvarının otomasyon programına sağlamış olduğu eşik değer referans olarak alındı. Hemogram içerisinden nötrofil ve lenfosit değerleri birbirine bölünerek NL oranı hesaplandı. Literatürdeki önceki çalışmalar göz önüne alınarak NLR için eşik değer 3,45 olarak alındı [44]. Serum CRP ve albümin değerlerine göre mGPS hesaplandı. CRP >10 mg/L ve albümin <3,5 mg/L 2 puan, CRP >10 mg/L veya albümin <3,5 mg/L 1 puan ve CRP <10 mg/L veya albümin >3,5 mg/L 0 puan olarak hesaplandı [45].

Ameliyatta tekniği (pankreatojejunostomi veya pankreatogastrostomi), ameliyat öncesi veya sonrası onkolojik tedavileri, patoloji sonuçları, safra drenajı (endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) veya perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK)) postoperatif komplikasyon, nüks, metastaz gelişimi ve sağkalım (ölü veya sağ) değerlendirildi. Patoloji sonucundan, tümörün lokasyonu (pankreas

başı, distal koledok, ampulla vateri veya duodenum), tümör tipi, tümör diferansiyasyonu, tümör çapı ve lenf nodu tutulumu değerlendirildi. Ameliyat sonrası ilk bir ay içinde ortaya çıkan komplikasyonlar (kanama, cerrahi alan enfeksiyonu, fistül gelişimi) postoperatif komplikasyon olarak kabul edildi.

Elde edilen verilerden; komplikasyon, nüks ve sağkalım için risk faktörleri, istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirildi.

Çalışmanın istatistiksel analizi, hastanemizin anlaşmalı biyoistatistik kurumunca SPSS v15 kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve median olarak verildi. Sayısal değişkenler bağımsız iki grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t Test, koşul sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sağkalım oranları Kaplan Meier Analiz ile incelendi. Risk faktörleri incelenmesi Lojistik Regresyon ve Cox Regresyon Analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

115 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %50,4'ü (n=58) kadın, %49,6'sı (n=57) erkek ve yaş ortalaması 65,0±12,0 (39-87) yıl idi. Hastaların %44,3'ü (n=51) 65 yaş altı iken, %55,7'si (n=64) 65 yaş üzeri idi. VKİ'ye göre hastaların %4,5'i (n=5) zayıf, %79,1'i (n=87) normal, %16,4'ü (n=18) kilolu idi. VKİ ortalaması 25,7±4,0 (15,2-37,5) olarak saptandı. Hastaların %34,8'inde (n=40) ek hastalık yokken %65,2'sinde (n=75) ek hastalık mevcuttu. Hastaların %72,2'sinin (n=83) CCI skoru 5'in altında iken, %27,8'inin (n=32) CCI skoru 5'in üzerindeydi. Hastaların %9,1'inde (n=10) alkol öyküsü mevcut idi. Hastaların %40,9'unda (n=45) sigara öyküsü mevcut idi. Hastaların %41,7'sine (n=48) ERCP ile, %24,3'üne (n=28) PTK ile drenaj uygulandı. Hastaların demografik bulguları Tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların demografik bulguları

Yaş **		65,0±12,0 (39-87)
Yaş kategorik *	<65	51 (44,3)
	≥65	64 (55,7)
Cinsiyet *	Kadın	58 (50,4)
	Erkek	57 (49,6)
VKİ **		25,7±4,0 (15,2-37,5)
VKİ kategorik *	Zayıf	5 (4,5)
	Normal	87 (79,1)
	Kilolu	18 (16,4)
Ek hastalık *	Yok	40 (34,8)
	Var	75 (65,2)
CCI**		3,36±2,00 (0-10)
CCI kategorik *	<5	83 (72,2)
	≥5	32 (27,8)
Alışkanlıklar		
Alkol *	Yok	100 (90,9)
	Var	10 (9,1)
Sigara *	Yok	65 (59,1)
	Var	45 (40,9)
Safra drenajı		
ERCP *	Yok	67 (58,3)
	Var	48 (41,7)
PTK *	Yok	87 (75,7)
	Var	28 (24,3)

*n (%), **Ort.±SD (Min-Maks) gün

Hastaların %8,7'sine (n=10) pankreatikogastrostomi anastomozu uygulanırken, %91,3'üne (n=104) pankreatikojejunostomi anastomozu uygulandı. Hastanede ortalama kalış süresi 11,6±6,0 (1-40) gündü. Hastaların %39,1'inde (n=45) nüks gözlemlendi. Takip süresi sonunda hastaların %34,8'i (n=40) sağ iken, %65,2'si (n=75) ölmüş idi. Hastaların %87,8'inde (n=101) majör komplikasyon gelişmedi. Hastaların %7,8'sinde (n=9) kaçak, %1,7'sinde (n=2) kanama, %2,6'sında (n=3) pankreatit meydana geldi. mGPS skorları %49,6'sı (n=57) hafif, %27,8'i (n=32) orta, %22,6'sı (n=26) ise ağır idi. %99,1 (n=114) hasta ameliyat sonrası yoğun bakımda takip edildi. Hastaların cerrahi ve sonrası bulguları Tablo-5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Hastaların cerrahi ve sonrası bulguları

Anastomoz Şekli *	PJ	104 (91,3)
	PG	10 (8,7)
Hastane kalış süresi **		11,6±6,0 (1-40)
Nüks *	Yok	70 (60,9)
	Var	45 (39,1)
Sağkalım*	Ölü	75 (65,2)
	Sağ	40 (34,8)
Majör komplikasyon *	Yok	101 (87,8)
	Kaçak	9 (7,8)
	Kanama	2 (1,7)
	Pankreatit	3 (2,6)
Komplikasyon *	Yok	101 (87,8)
	Var	14 (12,2)
	Evet	76 (66,1)
mGPS *	Hafif	57 (49,6)
	Orta	32 (27,8)
	Ağır	26 (22,6)
Yoğun bakım *	Yok	1 (0,9)
	Var	114 (99,1)

*n (%), **Ort.±SD (Min-Maks) gün

Hastaların albümin ortalaması 3,60±0,49 (2,39-4,6) g/L olarak bulundu. CRP ortalaması 18,6±24,5 (0,4-136) mg/L, hemogloblin değerleri ortalaması 11,9±1,6 (7,5-16,2) g/L, platelet değerleri ortalaması 266,6±80,9 (106-577) 10³/uL, lenfosit değerleri ortalaması 1,82±0,66 (0,59-4) 10³/uL, monosit değerleri ortalaması 0,51±0,20 (0,1-1,3) 10³/uL, nötrofil değerleri ortalaması 4,87±1,82 (1,8-13,51) 10³/uL ve total bilirubin değerleri ortalaması 4,96±5,51 (0,17-29,72) mg/dL idi.

%16,5 hastada (n=19) total bilirubin değeri 10 mg/dL üzerinde saptanırken, %83,5 hastada (n=96) total bilirubin değeri 10 mg/dL altındaydı. Hastaların ortalama Ca 19-9 değeri 1285,9±5824,4 (0,5-55003) kU/L olarak saptandı. %26,6 hastada (n=25) Ca 19-9 değeri referans değerinin altındayken %73,4 hastada (n=69) referans değerinin üzerindedir. Hastaların ortalama CEA değeri 13,1±52,1 (0,7-469) µg/L idi. Hastaların %53,9'unda (n=62) dren sıvısından amilaz çalışılırken %46,1'inde (n=53) çalışılmamıştı. Hastaların PLR değeri ortalaması 0,193±0,240 (0-1) idi. Hastaların NLR değeri %27,8 (n=32) hastada 3,45'in üzerindedir, %72,2 hastada (n=83) 3,45'in altındaydı. Hastaların laboratuvar bulguları Tablo-6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Hastaların laboratuvar bulguları

Albumin **		3,60±0,49 (2,39-4,6)
CRP **		18,6±24,5 (0,4-136)
Hemoglobin* *		11,9±1,6 (7,5-16,2)
Platelet**		266,6±80,9 (106-577)
Lenfosit**		1,82±0,66 (0,59-4)
Monosit**		0,51±0,20 (0,1-1,3)
Neutrofil**		4,87±1,82 (1,8-13,51)
Total bilirubin**		4,96±5,51 (0,17-29,72)
bilirubin>10 *	<10	96 (83,5)
	≥10	19 (16,5)
CA19-9**		1258,9±5824,4 (0,5-55003)
CA19-9 kategorik *	Normal	25 (26,6)
	Yüksek	69 (73,4)
CEA**		13,1±52,1 (0,7-469)
Dren amilazı **	Yok	53 (46,1)
	Var	62 (53,9)
PLR **		0,193±0,240 (0-1)
NLR*	<3.45	83 (72,2)
	>3.45	32 (27,8)

*n (%), **Ort.±SD (Min-Maks)

Hastaların %61,7'sinde (n=71) tümör lokasyonu pankreasta, %32,2'sinde (n=37) papilla vateride, %2,6'sında (n=3) distal koledokta, %3,5'inde (n=4) duodenumdaydı. Hastaların %88,7'sinde (n=102) tümör histolojisi adenokarsinom, %5,2'sinde (n=6) nöroendokrin tümör, %1,7'sinde (n=2) tubuler neoplazi, %1,7'sinde

(n=2) indifferansiye papiller karsinom, %0,9'unda (n=1) indifferansiye karsinom, %0,9'unda (n=1) GIST, %0,9'unda (n=1) lenfoma idi. Tümör çapı ortalaması $30,8 \pm 13,2$ (5-65) mm olarak saptandı. Hastaların %21,7'sinde (n=25) tümör çapı 20 mm altında (T1), %78,3'ünde (n=90) 20 mm üzerinde (T2) saptandı. Tümör differansiyasyonu %18,7 hastada (n=17) iyi differansiye, %75,8 hastada (n=69) orta differansiye, %5,5 hastada (n=5) az differansiye idi. Cerrahi sınırlar %31 hastada (n=35) bitişik ya da 1 mm altında, %69 hastada (n=78) sağlamdı. %60,9 hastada (n=70) pozitif lenf nodu mevcutken, %39,1 hastada (n=45) pozitif lenf nodu saptanmadı. Hastalardaki pozitif lenf nodu sayısı ortalaması $3,39 \pm 4,67$ (0-25) idi. Hastalardaki toplam lenf nodu sayısı ortalaması ise $19,8 \pm 10,5$ (3-59) olarak saptandı. T evresine göre %27 hasta (n=31) T1 iken %73 hasta (n=84) T2 idi. N evresine göre %39,1 hasta (n=45) N0, %24,3 hasta (n=28) N1, %36,5 hasta (n=42) N2 olarak saptandı. Hastaların patoloji bulguları Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Hastaların patoloji bulguları

Tümör lokasyonu*	Pankreas	71 (61,7)
	Papilla vateri	37 (32,2)
	Distal koledok	3 (2,6)
	Duodenum	4 (3,5)
Tümör tipi *	Adenoca	102 (88,7)
	Tubuler neoplazi	2 (1,7)
	Nöroendokrin tm	6 (5,2)
	İndiferansiye ca	1 (0,9)
	GIST	1 (0,9)
	İd papiller	2 (1,7)
	Lenfoma	1 (0,9)
Tümör Çapı **		30,8±13,2 (5-65)
Tümör Çapı kategorik *	<20mm	25 (21,7)
	>=20mm	90 (78,3)
Tümör diferansiasyonu *	İyi	17 (18,7)
	Orta	69 (75,8)
	Az	5 (5,5)
Cerrahi Sınır *	Bitişik veya ≤1 mm	35 (31,0)
	Sağlam	78 (69,0)
Pozitif LN *	Yok	45 (39,1)
	Var	70 (60,9)
Pozitif lenf nodu sayısı **		3,39±4,67 (0-25)
Toplam lenf nodu **		19,8±10,5 (3-59)
T evresi *	T1	31 (27,0)
	T2	84 (73,0)
N evresi *	N 0	45 (39,1)
	N 1	28 (24,3)
	N2	42 (36,5)

*n (%), **Ort.±SD (Min-Maks)

Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, tümör çapı, tümör lokasyonu, N stage, T stage, mGPS, açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 8)(sırasıyla p değerleri: 0.331, 0.545, 0.076, 0.311, 0.305, 0.198, 0.430).

Tablo 8. Komplikasyon risk faktörleri

		Komplikasyon		
		Yok	Var	p
Yaş **		64,6±11,8 39-87 (67)	67,4±13,7 43-85 (71)	0,331 [#]
Yaş *	<65	46 (45,5)	5 (35,7)	0,488 [£]
	≥65	55 (54,5)	9 (64,3)	
Cinsiyet *	Kadın	52 (51,5)	6 (42,9)	0,545 [£]
	Erkek	49 (48,5)	8 (57,1)	
Vücut kitle indeksi **		25,9±4,0 15,2-37,5 (25,5)	24,3±3,8 18,7-31,1 (24,5)	0,165 [*]
VKİ kategorik *	Zayıf	4 (4,2)	1 (7,1)	0,725 [£]
	Normal	76 (79,2)	11 (78,6)	
	Kilolu	16 (16,7)	2 (14,3)	
T stage *	T1	25 (24,8)	6 (42,9)	0,198 [£]
	T2	76 (75,2)	8 (57,1)	
N stage *	N 0	37 (36,6)	8 (57,1)	0,305 [£]
	N 1	25 (24,8)	3 (21,4)	
	N2	39 (38,6)	3 (21,4)	
Tümör Çapı Ort.±SD Min-Maks (Median)		31,7±12,9 10-65 (30)	24,1±14,0 5-55 (25)	0,056 [#]
Tümör Çapı *	<20 mm	19 (18,8)	6 (42,9)	0,076 [£]
	≥20 mm	82 (81,2)	8 (57,1)	
Tümör lokasyonu *	Pankreas	63 (62,4)	8 (57,1)	0,311 [£]
	Papilla vateri	33 (32,7)	4 (28,6)	
	Distal koledok	2 (2,0)	1 (7,1)	
	Duodenum	3 (3,0)	1 (7,1)	
CCI **		3,28±1,83 0-7 (3)	3,93±2,97 0-10 (4,5)	0,389 [#]
CCI *	<5	76 (75,2)	7 (50,0)	0,060 [£]
	≥5	25 (24,8)	7 (50,0)	
Modifiye Glas Prog Scor *	Hafif	51 (50,5)	6 (42,9)	0,430 [£]
	Orta	26 (25,7)	6 (42,9)	
	Ağır	24 (23,8)	2 (14,3)	
NLR *	<3,45	75 (74,3)	8 (57,1)	0,208 [£]
	>3,45	26 (25,7)	6 (42,9)	
Dren Amilazı *		51 (50,5)	11 (78,6)	0,048 [#]
Dren amilazı **		1496,5±4792,5 1-25170 (20)	10226,3±20507,2 6-63830 (2364)	0,001 [#]
Total bilirubin **		4,71±5,26 0,18-29,72 (2,6)	6,76±7,07 0,17-21,7 (4,4)	0,581 [#]
Total bilirubin *	<10	87 (86,1)	9 (64,3)	0,054 [£]
	≥10	14 (13,9)	5 (35,7)	
Hemoglobin **		11,96±1,61 7,5-16,2 (12)	11,60±1,27 9,6-14,5 (11,7)	0,424 [§]

*n (%), **Ort.±SD (Min-Maks)

§ Student t Test [#]Mann Whitney U Testi [£]Ki Kare Testi

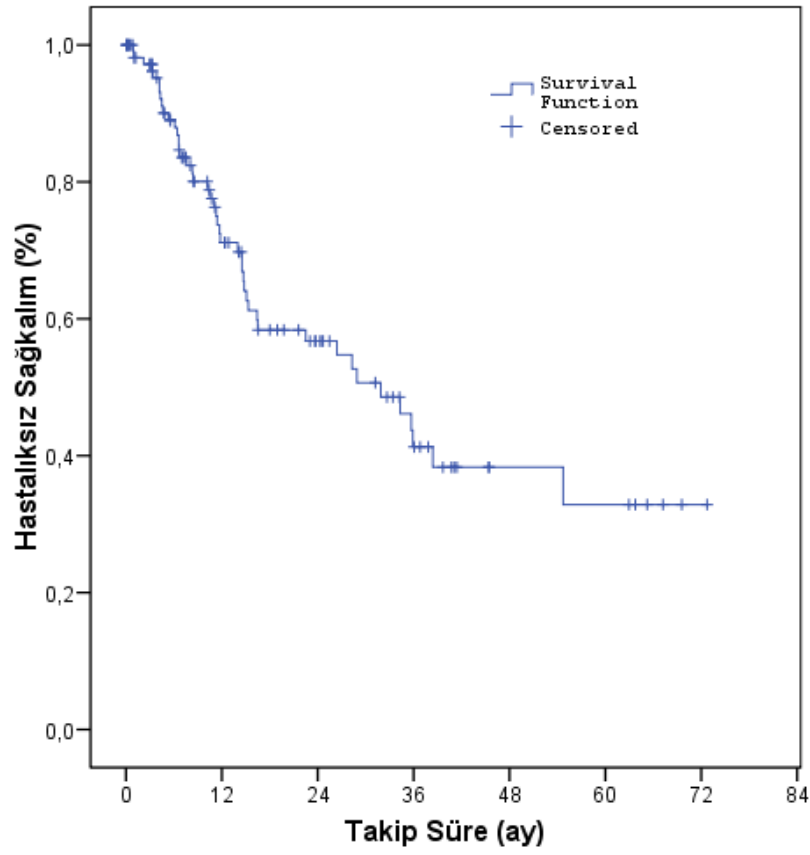
Tek değişkenli analizlerde $p < 0,250$ saptanan değişkenlerden oluşturulan modelde CCI ≥ 5 olma < 5 olanlara göre 7,338 kat, dren amilazının artışı 6,956 kat, total bilirubin ≥ 10 olma < 10 olanlara göre 4,9 kat istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak saptandı (Tablo 9) ($p=0,009$ $p=0,018$ $p=0,031$).

Tablo 9. Komplikasyon risk faktörleri çok değişkenli analiz

Model	VKİ	p	OR	95% C.I
	T evresi (Ref:T1) T2	0,064	0,852	0,719 1,010
	CCI (Ref:<5) ≥ 5	0,009	7,338	1,645 32,741
	Dren amilazı	0,018	6,956	1,398 34,618
	Total bilirubin (Ref:<10) ≥ 10	0,031	4,900	1,160 20,708

Tahmini hastalısız sağ kalım süresi 31.9 (6.2) aydı. 1 yıllık hastalısız sağ kalım %71.1(4.9) iken beş yıllık sağ kalım oranı %32.8 (7.6) idi (Tablo 10) (Şekil 3).

Nüks olan hastaların CCI düzeyi ve CCI ≥ 5 oranı nüks olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük Pozitif LN varlığı, Pozitif LN Sayısı ortalaması, N stage N2-N3 oranı yüksekti ($p=0,040$ $p=0,019$ $p=0,010$ $p=0,008$ $p=0,034$) (Tablo 11)



Şekil 3: Tahmini hastaliksız yaşam süresi

Tablo 10. Hastaliksız sağkalım

	Median (SE)	95% CI
Tahmini Hastaliksız Yaşam Süresi (ay)	31,9 (6,2)	19,8-44
Hastaliksız Sağkalım		
1 yıllık	%71,1 (4,9)	
2 yıllık	%56,7 (5,6)	
5 yıllık	%32,8 (7,6)	

Tablo 11. Nüks olan hastalarda risk faktörleri

		Nüks		
		Yok	Var	p
Yaş **		65,4±12,6 41-87 (68)	64,2±11,1 39-83 (66)	0,424
Yaş *	<65	29 (41,4)	22 (48,9)	0,432
	≥65	41 (58,6)	23 (51,1)	
Cinsiyet *	Kadın	35 (50,0)	23 (51,1)	0,907
	Erkek	35 (50,0)	22 (48,9)	
VKİ kategorik*	Zayıf	2 (3,0)	3 (7,0)	0,636
	Normal	54 (80,6)	33 (76,7)	
	Kilolu	11 (16,4)	7 (16,3)	
CCI **		3,66±2,10 0-10 (4)	2,89±1,76 0-7 (3)	0,040
CCI *	<5	45 (64,3)	38 (84,4)	0,019
	≥5	25 (35,7)	7 (15,6)	
Modifiye Glas Prog Skoru *	Hafif	36 (51,4)	21 (46,7)	0,562
	Orta	17 (24,3)	15 (33,3)	
	Ağır	17 (24,3)	9 (20,0)	
Tümör lokasyonu*	Pankreas	43 (61,4)	28 (62,2)	1,000
	Papilla vateri	22 (31,4)	15 (33,3)	
	Distal koledok	2 (2,9)	1 (2,2)	
	Duodenum	3 (4,3)	1 (2,2)	
Tümör çapı *	<20mm	17 (24,3)	8 (17,8)	0,409
	≥20mm	53 (75,7)	37 (82,2)	
Pozitif LN *		36 (51,4)	34 (75,6)	0,010
Pozitif LN Sayısı **		2,67±4,23 0-22 (1)	4,51±5,14 0-25 (3)	0,008
Ca 19-9 **		595,1±1247,8 0,6-7770 (140)	2377,9±9385,2 0,5-55003,2 (98,5)	0,687
Ca 19-9 yüksek *		44 (74,6)	25 (71,4)	0,738
Nörofil lenfosit oranı *	<3.45	50 (71,4)	33 (73,3)	0,824
	>3.45	20 (28,6)	12 (26,7)	
T evresi *	T1	18 (25,7)	13 (28,9)	0,708
	T2	52 (74,3)	32 (71,1)	
N evresi *	N 0	34 (48,6)	11 (24,4)	0,034
	N 1	14 (20,0)	14 (31,1)	
	N2	22 (31,4)	20 (44,4)	
Cerrahi sınır	Bitişik veya ≤1mm	21 (30,9)	14 (31,1)	0,979
	Sağlam	47 (69,1)	31 (68,9)	

*n (%), **Ort.±SD (Min-Maks)

Nüks risk faktörleri tek değişkenli Cox Regresyon Analizinde VKİ zayıf olmak normal olanlara göre 4,729 kat, N evresi N0 olanlara göre N1 olmak 2,530 kat, N2 olmak 3,520 kat istatistiksel olarak anlamlı risk olarak saptandı (p=0,013 p=0,022 p=0,001). Yaş, cins, CCI, mGPS, Ca 19-9, NLR, Tümör lokalizasyonu, tümör çapı, patolojik cerrahi sınır, ve bilirubin düzeyi nükslerde risk faktörü olarak anlamlı değildi (Tablo 12).

Tablo 12. Nüks risk faktörleri tek değişkenli analiz

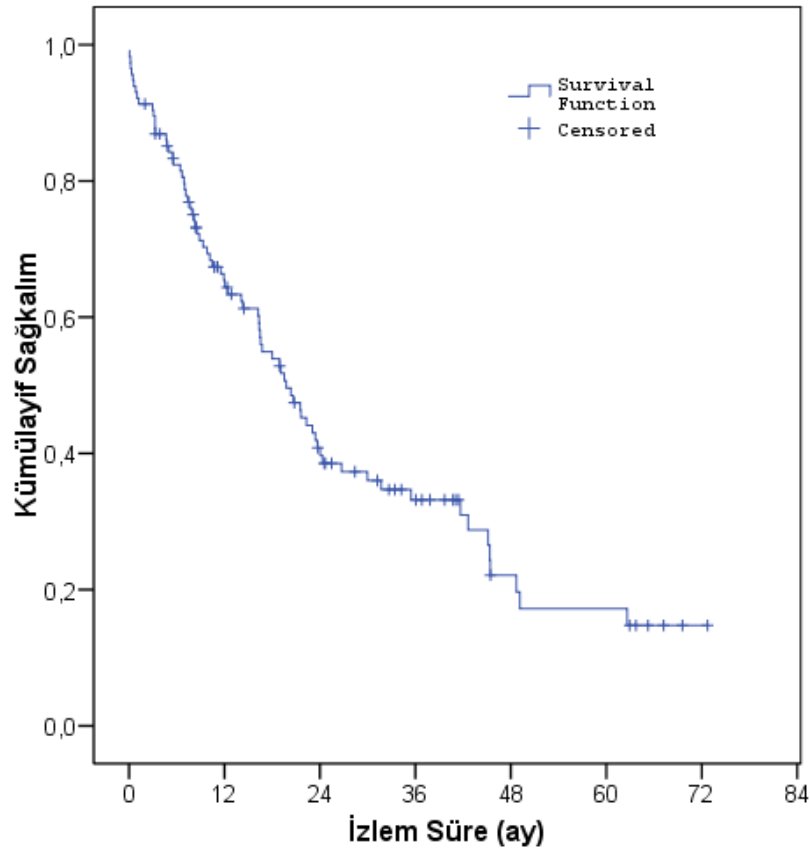
	p	OR	95% C.I	
Yaş	0,142	1,018	0,994	1,042
Yaş (Ref:<65) ≥65	0,437	1,262	0,702	2,269
Cinsiyet (Ref: Kadın) Erkek	0,915	0,969	0,538	1,742
VKİ (Ref:Normal)	0,046			
Zayıf	0,013	4,729	1,383	16,177
Kilolu	0,642	1,216	0,534	2,769
CCİ	0,892	1,010	0,870	1,174
CCİ (Ref:<5) ≥5	0,495	0,754	0,336	1,695
Modifiye Glas Prog Scor (Ref:Hafif)	0,841			
Orta	0,573	1,210	0,623	2,350
Ağır	0,970	1,015	0,464	2,219
Ca19-9	0,203	1,000	1,000	1,000
Ca19-9 (Ref: Normal) Yüksek	0,798	1,102	0,522	2,327
NLR (Ref: <3,45) >3,45	0,449	1,291	0,666	2,504
Tm Çapı (Ref: <20 mm) ≥20 mm	0,360	1,430	0,665	3,077
Tm lok (Ref:Pankreas)	0,695			
Papilla vateri	0,978	1,009	0,538	1,893
Distal koledok	0,417	0,437	0,059	3,225
Duodenum	0,373	0,403	0,055	2,974
T evresi (Ref:T1) T2	0,625	1,175	0,615	2,244
N evresi (Ref:N0)	0,004			
N1	0,022	2,530	1,143	5,601
N2	0,001	3,520	1,656	7,479
Total bilirubin	0,576	1,017	0,958	1,081
Cerrahi sınır Bitişik veya ≤1mm	0,239	1,471	0,774	2,797

Tek değişkenli analizlerde $p < 0,250$ saptanan değişkenlerden oluşturulan modelde VKİ zayıf olmak, N evresi N0 olanlara göre N1-N2 olmak istatistiksel olarak anlamlı risk olarak saptandı (Tablo 13) ($p=0,025$ $p=0,016$ $p=0,009$).

Tablo 13. Nüks risk faktörleri çok değişkenli analiz

	p	HR	95% CI	
Yaş (Ref:<65) ≥ 65	0,262	1,524	0,731	3,177
VKİ (Ref:Normal)	0,081			
Zayıf	0,025	5,179	1,227	21,851
Kilolu	0,518	1,345	0,548	3,302
Ca19-9 (Ref: Normal) Yüksek	0,053	1,000	1,000	1,000
N evresi (Ref:N0)	0,015			
N1	0,016	3,431	1,263	9,318
N2	0,009	4,136	1,436	11,914
Cerrahi sınır Bitişik veya ≤ 1mm	0,733	1,171	0,472	2,903

Hastaların ortalama takip süresi $20,2 \pm 17,7$ (0,03-72,7) aydı. Genel sağ kalım ve tahmini yaşam süresi değerlendirildiğinde; tahmini yaşam süresi medyan olarak 19.8 (SE 2.5) (min-max 15-24.5) aydı (Şekil 4). Bir yıllık genel sağ kalım % 64,4 (4.6) iken beş yıllık genel sağ kalım % 17,2 (5.1) idi (Tablo 14).



Şekil 4: Genel sağkalım

Tablo 14. Hastaların genel sağkalım oranları

Takip Süresi **		20,2±17,7 (0,03-72,7)
		Median (SE) 95% CI
Tahmini Yaşam Süresi (ay)		19,8 (2,5) 15-24,5
Genel Sağkalım	1 yıllık	%64,4 (4,6)
	2 yıllık	%39,7 (5,0)
	5 yıllık	%17,2 (5,1)

**Ort.±SD (Min-Maks)

Ölüm risk faktörleri tek değişkenli Cox Regresyon Analizinde yaş artışı 1,034 kat, ≥ 65 yaş 1,77 kat, CCI artışı 1,168 kat, CCI ≥ 5 olma < 5 olanlara göre 1,839, Tm tipi Lenfoma olma Adeno ca olmaya göre 17,336 kat, Pozitif LN 2,175 kat, N stage N1 olma N0 olmaya göre 1,871kat, N2 olma 2,463, Total bilirubin artışı 1,059 kat, VKİ Zayıf olma Normal olmaya göre 2,965 kat olarak istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak saptandı (p=0,001 p=0,016 p=0,007 p=0,016 p=0,008 p=0,003 p=0,041 p=0,002 p=0,006 p=0,023) (Tablo 15).

Tablo 15. Ölüm risk faktörleri tek değişkenli analiz

	p	OR	95% CI	
Yaş	0,001	1,034	1,014	1,054
Yaş (Ref:<65) \geq 65	0,016	1,777	1,115	2,833
Cinsiyet (Ref: Kadın) Erkek	0,204	1,348	0,851	2,135
CCİ	0,007	1,168	1,044	1,306
CCİ (Ref:<5) \geq 5	0,016	1,839	1,122	3,014
Modifiye Glas Prog Scor (Ref:Hafif)	0,364			
Orta	0,156	1,453	0,867	2,435
Ağır	0,653	1,147	0,631	2,087
Ca19-9	0,444	1,000	1,000	1,000
Ca19-9 (Ref: Normal) Yüksek	0,116	1,658	0,882	3,115
NLR (Ref: <3,45) $>$ 3,45	0,087	1,539	0,940	2,518
Tm Çapı (Ref: <20 mm) \geq 20 mm	0,749	1,093	0,635	1,879
Tm lok (Ref:Pankreas)	0,544			
Papilla vateri	0,226	0,732	0,442	1,212
Distal koledok	0,962	0,000	0,000	
Duodenum	0,345	0,505	0,122	2,086
Tm tipi (Ref:Adeno ca)	0,123			
Tubuler neoplazi	0,877	0,855	0,118	6,180
Nöroendokrin tm	0,166	0,439	0,137	1,406
İndiferansiye ca	0,978	0,000	0,000	.
GIST	0,978	0,000	0,000	.
İd papiller	0,303	0,353	0,049	2,556
Lenfoma	0,008	17,336	2,086	144,081
Pozitif LN	0,003	2,175	1,307	3,622
T evresi (Ref:T1) T2	0,373	1,260	0,757	2,096
N evresi (Ref:N0)	0,006			
N1	0,041	1,871	1,025	3,413
N2	0,002	2,463	1,408	4,309
Total bilirubin	0,006	1,059	1,017	1,103
Total bilirubin (Ref:<10) \geq 10	0,159	1,520	0,849	2,723
VKİ	0,951	0,998	0,938	1,062
VKİ (Ref: Normal)	0,061			
Zayıf	0,023	2,965	1,163	7,556
Kilolu	0,329	1,389	0,719	2,683
Sigara Kullanımı	0,565	0,871	0,543	1,396
ERCP	0,103	0,674	0,420	1,082
PTK	0,078	1,568	0,951	2,585

Tek değişkenli analizlerde $p < 0,250$ saptanan değişkenlerden oluşturulan modelde erkek cinsiyet, $CCİ \geq 5$, Tm tipi Lenfoma, Pozitif LN, VKİ zayıf olma, ERCP ölüm için istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olarak saptandı ($p=0,044$ $p=0,006$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p=0,014$ $p=0,008$) (Tablo 16).

Tablo 16. Ölüm risk faktörleri çok değişkenli analiz

		P	HR	95% CI	
Yaş (Ref:<65)	≥65	0,544	1,238	0,621	2,470
Cinsiyet (Ref: Kadın)	Erkek	0,044	1,882	1,018	3,478
CCİ (Ref:<5)	≥5	0,006	2,717	1,328	5,562
Ca19-9 (Ref: Normal)	Yüksek	0,190	1,767	0,754	4,145
NLR (Ref: <3,45)	>3,45	0,427	1,309	0,673	2,548
Tm tipi (Ref:Adeno ca)		0,004			
	Nöroendokrin tm	0,112	0,257	0,048	1,371
	İndiferansiye ca	0,983	0,000	0,000	.
	GIST	0,984	0,000	0,000	.
	İd papiller	0,823	0,773	0,082	7,309
	Lenfoma	<0,001	149,19	11,215	1985
Pozitif LN		<0,001	3,300	1,708	6,378
Total bilirubin		0,729	0,986	0,912	1,067
VKİ (Ref:Normal)		0,019			
	Zayıf	0,014	4,659	1,361	15,945
	Kilolu	0,068	2,113	0,947	4,716
ERCP		0,008	0,408	0,210	0,795
PTK		0,522	1,244	0,637	2,428

5. TARTIŞMA

Pankreas kanseri en ölümcül kanser türlerinden biridir; öyle ki, rezektabl olarak teşhis edildiğinde bile 5 yıllık sağ kalım oranı %15-25'tir [5]. Ne yazık ki hastaların %80-85'i tanı konulduğunda anrezektabldır ve bu hastaların kemoterapiye yanıtı da iyi değildir. Bu nedenle bu hastaların, bilhassa rezektabl sınıftaki hastaların prognozunu mümkün olan en etkili ve basit şekilde ön görebilmek, buna uygun tedavileri şekillendirebilmek ve cerrahi tedavinin sonuçlarını tahmin etmek açısından çok önemlidir. [45].

Son zamanlarda çeşitli kanser türleri üzerinde prognozu öngörmeye yönelik, sistemik inflamasyona dayalı birtakım parametreler geliştirilmiştir. Bunlara örnek olarak NLR, PLR, CRP ve CRP albümin oranı (CAR) gösterilebilir [46], [47]. mGPS ise serum CRP ve albümin oranından hesaplandığı için bunlara benzer bir prognostik değere sahiptir [48].

Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 6512 hastayı içeren çalışmalar bir meta analiz şeklinde incelenmiş ve bu çalışmada yüksek mGPS skorunun genel sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğu sonucuna varılmıştır [45]. Bizim çalışmamızda ise gerek komplikasyon varlığında gerek nüks varlığında mGPS'nin istatistiksel olarak anlamlılığı saptanmadı (sırasıyla p değeri= 0,430 ve 0,562).

CCI ise, cerrahi hastaların prognozunun değerlendirilmesini standardize eden ve postoperatif dönemde hastaların mortalitesini ön görmek için kullanılan bir skorlama sistemidir [4]. Asanllo ve ark. yaptığı çalışmada, pankreas tümörü nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalarda CCI skoru 4 ve üzerinde olanlarda postoperatif dönemde genel sağ kalım ve hastalısız sağ kalım oranları anlamlı derecede azalmış olarak saptanmıştır [49]. Bizim çalışmamızda da CCI skoru 5 ve üzerinde olanlarda ölüm risk faktörü ve komplikasyon oranı anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır (p=0,007 ve p= 0,009).

Genel sağkalım oranlarına bakılacak olursa, literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur. Petrou ve ark.'ın yaptığı çalışmada, pankreas kanseri nedeniyle pankreatikoduodenektomi uygulanan 101 hastada ortalama sağ kalım süresi 17,9 ay

olarak saptanmıştır [3]. Hatzaras ve arkadaşlarının çalışmasında ise periampuller tümör nedeniyle whipple ameliyatı yapılan 346 olguda ortalama sağ kalım süresi 17,1 ay olarak saptanmış olup benzer saptanmıştır [50]. Bizim çalışmamızda ise bu süre 19,8 ay gibi literatürdekinden daha uzun saptanmıştır. Beş yıllık sağ kalım oranlarına bakıldığında, Hatzaras ve arkadaşlarının çalışmasında iki yıllık sağ kalım oranı %38,2, beş yıllık sağ kalım oranı ise %14,4 olarak saptanmıştır [50]. Cameron ve ark.'ın çalışmasında da 5 yıllık sağ kalım 1990'lı yıllarda %19 iken 2000li yıllarda %24'e yükseldiği belirtilmiştir [51]. Bizim çalışmamızda bir yıllık sağ kalım oranı %64,4; iki yıllık sağ kalım oranı %39,7; beş yıllık sağ kalım oranı ise %17,2 olarak literatürdekilerden daha yüksek olarak saptanmıştır.

Yaş faktörünün ölüm riski üzerindeki etkisi Petrou ve ark.'ın yaptığı çalışmada, 65 yaş üzerinde olmanın sağ kalıma olumsuz etki ettiği gösterilmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur[3]. Bizim çalışmamızda da yaş faktörünün sağkalım üzerindeki etkisi anlamlı derecede artmış olarak saptanmıştır ($p=0,001$). Literatürle benzer şekilde özellikle 65 yaş ve üzeri olan hastalarda ölüm riski anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,016$). Buna rağmen postoperatif dönemde komplikasyon ve nüks oranı açısından yaşın anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır. ($p=0,488$ ve $p=0,432$).

Cinsiyet faktörüne bakıldığında, yine Petrou ve ark.'ın çalışmasında, çalışmaya alınan 61 erkek ve 40 kadın arasında, erkeklerin ortalama sağ kalım oranı %17,2 kadınların ortalama sağ kalım oranı ise %18,73 saptanmış olup, sağ kalım açısından kadın ya da erkek cinsiyet arasında fark bulunmamıştır. Yine House ve ark. tarafından 356 hasta ile yapılan çalışmasında, hastaların %52'si kadın ve %48'i erkek olup cinsiyetin postoperatif dönemde komplikasyon riski üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir [52]. Bizim çalışmamızda ölüm riskinin erkeklerde, kadınlara göre yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,044$). Ancak komplikasyon ya da nüks riski açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,545$).

Hastalar sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde, Dasari ve ark.'ın yaptığı 567 hastalık çalışmada, hastaların %51'inin hiç sigara içmediği, %33'ünün sigarayı bıraktığı ve %16'sının hâli hazırda sigara kullandığı belirtilmiş olup, sigara kullanımının sağkalım üzerinde anlamlı olmadığı saptanmıştır [53]. Bizim

çalışmamızda da sigara kullanımını açısından dağılımlar benzer nitelikte olup ölüm risk faktörleri açısından anlamsız olduğunu saptanmıştır (p=0,565).

Dasari ve ark. yaptığı çalışmada, VKİ'nin sağkalım üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır [53]. House ve ark.'ın çalışmasında ise VKİ 25 altı, 30 altı, 30 ve 35 olmak üzere dört ayrı grupta incelenmiş; bu gruplar postoperatif komplikasyonlar açısından ayrı ayrı karşılaştırılmıştır, ancak VKİ ile postoperatif dönemde görülen komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [52]. Bizim çalışmamızda VKİ değeri 25 altında olup zayıf olarak değerlendirilen hastalarda postoperatif dönemde ölüm riskinin fazla olduğu saptanmıştır (p=0,023). Yine nüks açısından da zayıf olmanın bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (p=0,013). Ancak komplikasyon açısından VKİ bir risk faktörü olarak saptanmamıştır (p=0,064).

NLR, son yıllarda onkolojik hastalıklarda (özellikle gastrointestinal tümörlerde) prognostik faktör olarak kullanılabilirliği dikkat çekmiştir [2]. Seo ve ark.'ın yaptığı çalışmada ampulla vateri kanserli 163 hastalık çalışmasında, hastaların %60,7'sinin NLR değerinin 2'nin altında ve %39,3'ünün 2'nin üzerinde olduğu belirtilmekle birlikte, NLR ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki olduğu, ancak nüks açısından anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır [54]. Bizim çalışmamızda sadece ampulla vateri değil bütün periampuller tümörler değerlendirilmiş olup NLR'nin genel sağkalım, nüks ve postoperatif komplikasyon açısından anlamlı olmadığı saptanmıştır (p=0,427; p=0,449; p=0,208).

Ca 19-9 daha çok üst gastrointestinal malignitelerde, bilhassa pankreas tümörlerinde tedaviye yanıt ve takip açısından kullanılan bir tümör belirteçidir [55]. Barton ve arkadaşlarının yaptığı, pankreas adenokarsinomu nedeniyle whipple ameliyatı uygulanan 143 hastalık çalışmada (referans değeri 120 U/mL), Ca 19-9 seviyesi 120 altında olanlarda 1, 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %76, %41 ve %31 olarak saptanmıştır. Ca 19-9 seviyesi 120 üzerinde olanlarda ise sırasıyla %64, %17 ve %10 olarak saptanmış olup, ameliyat sonrası dönemde ölüm ve nüks arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır. Ancak aynı çalışmada yapılan rezeksiyonların tamamının R0 olmadığı da belirtilmiştir[7]. Bizim çalışmamızda, ameliyat öncesi dönemde alınan Ca19-9 değerleri komplikasyon, ölüm riski ve nüks açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,444 ve p=0,203).

AJCC kılavuzunda pankreas kanseri evrelemesinde T1 ve T2 tümör ayırımında yeri olan tümör çapı, önemli bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir [34]. De Jong ve ark.'ın 1697 hastayı içeren ve 40 yılı kapsayan kohort çalışmasında, %24,6 hastanın tümör çapı 2 cm altında, % 75,4 hastanın ise 2 cm üzerinde olup; tümör çapının 2 cm ve üzerinde olmasının düşük sağkalım ile ilişkisi yüksek derecede anlamlı bulunmuştur. Buna gerekçe olarak ise tümör çapı büyüdükçe R0 rezeksiyon yapmanın zorlaşmasını göstermişlerdir [56]. Bizim çalışmamızda ise tümör çapı ile sağkalım, komplikasyon ve nüks açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p= 0,749; p=0,076; p=0,409).

Yur ve ark. tarafından tümör lokasyonunun sağkalıma etkisi üzerine yapılan çalışmada, tümörün lokasyonunun sağkalım üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmada hastaların %43'ü pankreas başı, %40'ı ampulla vateri, %17'si ise distal koledok yerleşimli tümörler olduğu bildirilmiştir[1]. Bizim çalışmamızda tümör lokasyonunun sağkalım, komplikasyon ve nüks açısından fark olmadığı saptanmıştır (p=0,544; p=0,311; p=1,000).

Lenf nodu pozitifliği periampuller tümörlerin N evrelemesinde kullanılan parametredir [34]. Pozitif saptanan lenf nodu sayısının hastaların sağkalım ve nüks oranları ile son derece kuvvetli ilişkisi olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Hurtuk ve ark.'ın yaptığı periampuller tümör nedeniyle whipple ameliyatı uygulanmış 567 hastalık çalışmada, lenf nodu durumları 0, 0-2 arası, 2-4 arası ve 4 üzeri olarak gruplandırılmıştır. Pozitif lenf nodu sayısının sağkalım ve nüks üzerinde etkili olduğu saptanmıştır [57]. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile benzerdir. Postoperatif dönemde N1 olarak saptanan hastalarda sağkalım N0 olanlara göre daha düşük (p=0,041), N2 olduğunda sağkalım daha da düştüğü saptanmıştır (p=0,002). Nüks içinde benzer sonuçlar saptanmış olup, N1 ve N2 ile nüks arasında kuvvetli korelasyon vardır (p=0,022 ve p=0,001). Ancak komplikasyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,305).

Cerrahi sınırların hastaliksız sağkalım üzerine etkisini araştıran farklı çalışmalar mevcuttur. Literatürde cerrahi sınırın negatif olarak sınır 1 mm ve üzeri bildirilmiştir. 1 mm altı ve bitişik olan sınırlar pozitif kabul edilmiştir. [6]. Roessel ve ark'ın, 14 yıllık bir süreçte toplam 531 hastayı kapsayan çok merkezli çalışmasında,

%43,6 hastada cerrahi sınırlar 1 mm altında ya da bitişik saptanmıştır. Cerrahi sınırların negatif olması hastaliksız sağ kalım üzerinde olumlu etki yaptığı saptanmıştır [6]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde cerrahi sınır değerlendirilmiş olup cerrahi sınırların pozitif olmasının hastaliksız sağ kalım üzerinde etkisiz olduğu saptanmıştır (p=0,239).

Pankreatikoduodenektomi sonrası en sık karşılaşılan komplikasyonlardan bir tanesi pankreatik kaçaklar ve buna bağlı fistüllerdir. Bunların önceden teşhis edilmesi ve yönetilmesinde dren sıvısından alınan örnekten biyokimyasal olarak amilaz bakılması tavsiye edilmiştir [58]. Chen ve ark.'ın çalışmasında da postoperatif 3. Günde alınan dren amilazının, postoperatif dönemde pankreas kaçağını tespit etmekte kullanılabileceği yönünde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmada dren amilazı için sınır değerin 2014.5 U/L olduğu da belirtilmiştir[59]. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar da literatür ile benzerdir. Dren amilaz yüksekliğinde komplikasyon gelişme riski yaklaşık 7 kat fazla saptanmıştır (p=0,018).

Preoperatif dönemde mekanik tıkanmaya bağlı hiperbilirubineminin karaciğer fonksiyonlarını bozduğu, bunun da postoperatif dönemde sağkalım ve komplikasyon üzerine etkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Wang ve ark.'ın çalışmasında preoperatif dönemde yüksek bilirubin seviyelerinin sağkalım ve komplikasyon üzerine oldukça anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır [60]. Bizim çalışmamızda da sonuçlar literatürle benzerlik göstermektedir. Total bilirubin seviyesinin 10 ve üzerinde olduğu vakalarda komplikasyon riski 4,9 kat yüksek saptanmıştır (p=0,031). Ancak ölüm riski ve nüks açısından fark saptanmamıştır (p=0,729 ve p=0,576).

Mekanik ikteri olan hastalarda eğer cerrahi olarak rezektabl ise ve karaciğer fonksiyonları bozulmamışsa cerrahi ilk seçenek olarak tavsiye edilmektedir. Ancak aksi durumlarda biliyer drenaj önerilmektedir [37]. Ancak preoperatif dönemde yapılan ERCP ile biliyer stentlemenin postoperatif dönemde komplikasyonu arttırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur. Morris ve ark.'ın çalışmasında, preoperatif dönemde ERCP ile biliyer stent konulmuş hastalarda postoperatif dönemde pankreatik kaçak, safra kaçağı, batın içi apse gibi komplikasyonlarda artış ve buna bağlı ölümler gözlenmiştir [61]. Bizim çalışmamızda da preoperatif dönemde yapılan ERCP'nin

postoperatif dönemde ölüm riskini anlamlı derecede yükselttiği saptanmıştır (p=0,008).



6. SONUÇ

Çalışmamızda, periampuller tümörlerin prognostik faktörleri, postoperatif komplikasyon riskleri ve sağ kalım ile ilişkili birçok parametreyi değerlendirdik.

Nötrofil lenfosit oranı (NLR), literatürde bazı çalışmalarda onkolojik hastalıkların prognostik değerlendirmesinde rol oynamakla birlikte, bizim bulgularımızda herhangi bir prognostik ilişki göstermedi. Benzer şekilde, Ca19-9 tümör belirteci ve tümör çapının sağkalım, nüks veya komplikasyonlarla anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. Bunun yanında, tümör lokasyonunun sağkalım, komplikasyon veya nüks üzerinde etkili olmadığı da saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda yüksek mGPS'nin olumsuz bir prognostik belirteç olduğunu gösteren meta-analiz sonuçları var iken çalışmamızın sonuçlarında fark saptanmamıştır. Bu sonucun hasta popülasyonu, çalışma tasarımı ve kullanılan metodolojik farklılıklardan kaynaklandığını değerlendirmekteyiz.

CCI skoru komorbid hastaların prognozunu öngörmeye yaygın olarak kullanılan bir parametredir. Birçok onkolojik hastalığın cerrahi sonrası prognoz takibinde de kullanılan CCI ile ilgili periampuller tümörler açısından literatürde örneği kısıtlıdır. Az sayıdaki çalışmada CCI skoru arttıkça sağkalımın azaldığı gösterilmiştir, bizde elde ettiğimiz sonuçlara göre CCI skorunun önemli bir prognostik faktör olduğunu değerlendirmekteyiz.

Ancak, lenf nodu pozitifliği ve lenf nodu evrelemesi, postoperatif dönemde sağkalım ve nüks riski ile güçlü bir ilişki göstermiştir. Cerrahi sınırların hastalısız sağkalım üzerindeki etkisi konusunda literatürde karışık sonuçlar mevcut olsa da bizim çalışmamızda cerrahi sınırların sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bulunmuştur.

Pankreatikoduodenektomi sonrası pankreatik kaçak ve fistül oluşumu riskinin erken tespitinde dren amilazının önemli bir belirteç olduğunu gördük.

Yüksek preoperatif bilirubin seviyeleri, postoperatif komplikasyon riskini artırmaktadır. Bu çalışmada, total bilirubin seviyesinin 10 ve üzeri olan vakalarda komplikasyon riskinin arttığı saptanmıştır. Bilirubin yüksekliği olan hastalarda biliyer

drenajın rolü tartışmalıdır. Preoperatif dönemde ERCP ile biliyer stentleme postoperatif komplikasyon riskini artırmaktadır. Bu çalışmada preoperatif ERCP'nin ölüm riskini arttırdığı saptanmıştır.

Sonuç olarak bu bulgular periampuller tümörlerin tedavisinde karar verme sürecini desteklemek ve prognozu öngörme adına klinik pratiğimizde önemli bir rol oynayabilir. Ancak hastanın bireysel durumunun dikkate alınması en iyi klinik sonuçları elde etmek için esastır. Bu nedenle daha kapsamlı, çok merkezli çalışmaların bu sonuçları doğrulamak için yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

- [1] M. Yur, Ş. Ö. Balin, E. Aygen, Y. S. İlhan, S. Yılmaz, and M. F. Ebioloğlu, “The prognostic effect of the systemic immune-inflammation index on overall survival of periampullary cancer,” *Curr Med Res Opin*, pp. 1–7, Jul. 2023, doi: 10.1080/03007995.2023.2239033.
- [2] N. S. Demirci and G. U. Erdem, “Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with operable ampullary carcinoma,” *Bosn J Basic Med Sci*, vol. 18, no. 3, pp. 268–274, 2018, doi: 10.17305/bjms.2017.2530.
- [3] A. Petrou *et al.*, “Prognostic indicators after curative treatment of pancreatic cancer,” *Journal of B.O.U.N.*, vol. 21, no. 4, pp. 874–882, 2016.
- [4] M. E. Charlson, D. Carrozzino, J. Guidi, and C. Patierno, “Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties,” *Psychotherapy and Psychosomatics*, vol. 91, no. 1. S. Karger AG, pp. 8–35, Jan. 01, 2022. doi: 10.1159/000521288.
- [5] A. M. Schlitter *et al.*, “Molecular, morphological and survival analysis of 177 resected pancreatic ductal adenocarcinomas (PDACs): Identification of prognostic subtypes,” *Sci Rep*, vol. 7, Feb. 2017, doi: 10.1038/srep41064.
- [6] S. van Roessel *et al.*, “Pathological Margin Clearance and Survival After Pancreaticoduodenectomy in a US and European Pancreatic Center,” *Ann Surg Oncol*, vol. 25, no. 6, pp. 1760–1767, Jun. 2018, doi: 10.1245/s10434-018-6467-9.
- [7] J. G. Barton *et al.*, “Predictive and prognostic value of CA 19-9 in resected pancreatic adenocarcinoma,” *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 13, no. 11, pp. 2050–2058, Sep. 2009, doi: 10.1007/S11605-009-0849-Z/FIGURES/2.
- [8] H. G. Beger, B. Rau, F. Gansauge, B. Poch, and K. H. Link, “Treatment of pancreatic cancer: challenge of the facts,” *World J Surg*, vol. 27, no. 10, pp. 1075–1084, Oct. 2003, doi: 10.1007/S00268-003-7165-7.
- [9] J. L. Cameron, H. A. Pitt, C. J. Yeo, K. D. Lillemoe, H. S. Kaufman, and J. A. Coleman, “One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality,” *Ann Surg*, vol. 217, no. 5, pp. 430–438, 1993, doi: 10.1097/00000658-199305010-00002.
- [10] W. Kausch, “Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung,” *Erste Operationen Berliner Chirurgen 1817-1931*, Nov. 2015, doi: 10.1515/9783110864731-008/HTML.
- [11] N. P. Jarufe, C. Coldham, A. D. Mayer, D. F. Mirza, J. A. C. Buckels, and S. R. Bramhall, “Favourable prognostic factors in a large UK experience of adenocarcinoma of the head of the

- pancreas and periampullary region,” *Dig Surg*, vol. 21, no. 3, pp. 202–209, 2004, doi: 10.1159/000079346.
- [12] L. G. M. van der Geest *et al.*, “Volume-outcome relationships in pancreatoduodenectomy for cancer,” *HPB*, vol. 18, no. 4, pp. 317–324, 2016, doi: 10.1016/J.HPB.2016.01.515.
- [13] K. W. Sharp, “Schwartz’s Principles of Surgery, 9th Edition, F. Charles Brunicaardi, Dana K. Anderson, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollack (Eds.). McGraw-Hill Professional, New York (2009),” *Am J Surg*, vol. 201, no. 2, p. 272, Feb. 2011, doi: 10.1016/J.AMJSURG.2010.01.036.
- [14] W. E. Fisher, D. K. Andersen, J. A. Windsor, A. K. Saluja, and F. Charles Brunicaardi, “Schwartz’s Principles of Surgery, 10th Edition,” 10th ed. McGraw Hill, 2015. Accessed: Apr. 21, 2023. [Online]. Available: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=980§ionid=59610875>
- [15] “Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE, Loukas M, Skandalakis PN, Mirilas P. Chapter 107: Surgical Anatomy of the Pancreas. In *Mastery of Surgery*, 5th ed. Fischer JE (ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins | Request PDF.” https://www.researchgate.net/publication/273575742_Skandalakis_LJ_Colborn_GL_Skandalakis_JE_Loukas_M_Skandalakis_PN_Mirilas_P_Chapter_107_Surgical_Anatomy_of_the_Pancreas_In_Mastery_of_Surgery_5th_ed_Fischer_JE_ed_Philadelphia_Lippincott_Williams_Wilkins (accessed Apr. 21, 2023).
- [16] Fischer JE and Kirby I. Bland, Eds., “Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE, Loukas M, Skandalakis PN, Mirilas P. Chapter 107: Surgical Anatomy of the Pancreas. In *Mastery of Surgery*, 5th ed. Fischer JE (ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,” in *Mastery of Surgery*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp. 1223–1244. Accessed: Apr. 21, 2023. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/273575742_Skandalakis_LJ_Colborn_GL_Skandalakis_JE_Loukas_M_Skandalakis_PN_Mirilas_P_Chapter_107_Surgical_Anatomy_of_the_Pancreas_In_Mastery_of_Surgery_5th_ed_Fischer_JE_ed_Philadelphia_Lippincott_Williams_Wilkins
- [17] H. G. K. Matthew, J. B. Fleming, W. T. P. Peter, J. E. Lee, and D. B. Evans, “Anatomy of the superior mesenteric vein with special reference to the surgical management of first-order branch involvement at pancreaticoduodenectomy,” *Ann Surg*, vol. 248, no. 6, pp. 1098–1102, Dec. 2008, doi: 10.1097/SLA.0B013E31818730F0.
- [18] H. Ellis, “Anatomy of the gallbladder and bile ducts,” *Surgery (Oxford)*, vol. 29, no. 12, pp. 593–596, Dec. 2011, doi: 10.1016/J.MPSUR.2011.09.011.

- [19] G. S. Dowdy, G. W. Waldron, and W. G. Brown, "Surgical Anatomy of the Pancreatobiliary Ductal System: Observations," *Archives of Surgery*, vol. 84, no. 2, pp. 229–246, Feb. 1962, doi: 10.1001/ARCHSURG.1962.01300200077006.
- [20] D. A. Denning, E. C. Ellison, and L. C. Carey, "Preoperative percutaneous transhepatic biliary decompression lowers operative morbidity in patients with obstructive jaundice," *The American Journal of Surgery*, vol. 141, no. 1, pp. 61–65, Jan. 1981, doi: 10.1016/0002-9610(81)90013-1.
- [21] C. Sperti *et al.*, "Clinical usefulness of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with nonpancreatic periampullary neoplasms," *Am J Surg*, vol. 191, no. 6, pp. 743–748, Jun. 2006, doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.03.042.
- [22] S. Gusmini, R. Nicoletti, C. Martinenghi, and A. Del Maschio, "Vascular involvement in periampullary tumors: MDCT, EUS, and CDU," *Abdom Imaging*, vol. 34, no. 4, pp. 514–522, Jul. 2009, doi: 10.1007/S00261-008-9439-X/METRICS.
- [23] V. Bettschart, M. Q. Rahman, F. J. F. Engelken, K. K. Madhavan, R. W. Parks, and O. J. Garden, "Presentation, treatment and outcome in patients with ampullary tumours," *British Journal of Surgery*, vol. 91, no. 12, pp. 1600–1607, Nov. 2004, doi: 10.1002/BJS.4787.
- [24] T. M. Mack, M. C. Yu, R. Hanisch, and B. E. Henderson, "Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history," *J Natl Cancer Inst*, vol. 76, no. 1, pp. 49–60, 1986.
- [25] L. Gullo, R. Pezzilli, and A. M. Morselli-Labate, "Coffee and Cancer of the Pancreas," *Pancreas*, vol. 11, no. 3, pp. 223–229, Oct. 1995, doi: 10.1097/00006676-199510000-00002.
- [26] M. O. Ibrahim, H. Abuhijleh, and R. Tayyem, "What Dietary Patterns and Nutrients are Associated with Pancreatic Cancer? Literature Review.," *Cancer Manag Res*, vol. 15, pp. 17–30, 2023, doi: 10.2147/CMAR.S390228.
- [27] P. K. Mills, W. L. Beeson, D. E. Abbey, G. E. Fraser, and R. L. Phillips, "Dietary habits and past medical history as related to fatal pancreas cancer risk among adventists," *Cancer*, vol. 61, no. 12, pp. 2578–2585, 1988, doi: 10.1002/1097-0142(19880615)61:12<2578::AID-CNCR2820611232>3.0.CO;2-0.
- [28] E. B. Gold *et al.*, "Diet and other risk factors for cancer of the pancreas," *Cancer*, vol. 55, no. 2, pp. 460–467, Jan. 1985, doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850115\)55:2<460::AID-CNCR2820550229>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850115)55:2<460::AID-CNCR2820550229>3.0.CO;2-V).
- [29] P. Boyle *et al.*, "Epidemiology of pancreas cancer (1988)," *Int J Pancreatol*, vol. 5, no. 4, pp. 327–346, Dec. 1989, doi: 10.1007/BF02924298.

- [30] D. Bartsch *et al.*, “CDKN2A Germline Mutations in Familial Pancreatic Cancer,” *Ann Surg*, vol. 236, pp. 730–737, Jan. 2003, doi: 10.1097/01.SLA.0000036393.89509.4E.
- [31] G. Fotopoulos, K. Syrigos, and M. W. Saif, “Genetic factors affecting patient responses to pancreatic cancer treatment.,” *Ann Gastroenterol*, vol. 29, no. 4, pp. 466–476, 2016, doi: 10.20524/aog.2016.0056.
- [32] J. M. Sarmiento, D. M. Nagorney, M. G. Sarr, and M. B. Farnell, “Periampullary cancers: Are there differences?,” *Surgical Clinics of North America*, vol. 81, no. 3, pp. 543–555, Jan. 2001, doi: 10.1016/S0039-6109(05)70142-0.
- [33] E. P. Kennedy and C. J. Yeo, “Pancreaticoduodenectomy with Extended Retroperitoneal Lymphadenectomy for Periampullary Adenocarcinoma,” *Surg Oncol Clin N Am*, vol. 16, no. 1, pp. 157–176, Jan. 2007, doi: 10.1016/j.soc.2006.10.010.
- [34] M. B. Amin *et al.*, “The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more ‘personalized’ approach to cancer staging,” *CA Cancer J Clin*, vol. 67, no. 2, pp. 93–99, Mar. 2017, doi: 10.3322/caac.21388.
- [35] C. M. Townsend, M. B. Evers, R. D. Beauchamp, and K. L. Mattox, *Sabiston Textbook of Surgery*, 21st ed. St. Louis: Elsevier, 2022.
- [36] D. L. Clarke, B. A. Clarke, S. R. Thomson, O. J. Garden, and N. G. Lazarus, “The role of preoperative biopsy in pancreatic cancer,” *HPB*, vol. 6, no. 3. Martin Dunitz Ltd, pp. 144–153, 2004. doi: 10.1080/13651820410030862.
- [37] F. Nehme and J. H. Lee, “Preoperative biliary drainage for pancreatic cancer,” *Digestive Endoscopy*, vol. 34, no. 3. John Wiley and Sons Inc, pp. 428–438, Mar. 01, 2022. doi: 10.1111/den.14081.
- [38] H. Gudmundsdottir *et al.*, “Yield of Staging Laparoscopy for Pancreatic Cancer in the Modern Era: Analysis of More than 1,000 Consecutive Patients,” *J Am Coll Surg*, vol. 237, no. 1, pp. 49–57, Jul. 2023, doi: 10.1097/xcs.0000000000000704.
- [39] Y. Lyu, T. Li, Y. Cheng, B. Wang, L. Chen, and S. Zhao, “Pancreaticojejunostomy Versus Pancreaticogastrostomy After Pancreaticoduodenectomy: An Up-to-date Meta-analysis of RCTs Applying the ISGPS (2016) Criteria,” 2018. [Online]. Available: www.surgical-laparoscopy.com
- [40] R. Zheng *et al.*, “Margin-Positive Pancreatic Ductal Adenocarcinoma during Pancreaticoduodenectomy: Additional Resection Does Not Improve Survival,” *Ann Surg Oncol*, vol. 28, no. 3, pp. 1552–1562, Mar. 2021, doi: 10.1245/s10434-020-09000-9.

- [41] A. Pappalardo *et al.*, “Adjuvant Treatment in Pancreatic Cancer: Shaping the Future of the Curative Setting,” *Frontiers in Oncology*, vol. 11. Frontiers Media S.A., Aug. 16, 2021. doi: 10.3389/fonc.2021.695627.
- [42] S. Gaujoux *et al.*, “Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy,” *Surgery*, vol. 148, no. 1, pp. 15–23, Jul. 2010, doi: 10.1016/j.surg.2009.12.005.
- [43] Y. Q. Huang *et al.*, “Charlson comorbidity index helps predict the risk of mortality for patients with type 2 diabetic nephropathy,” *J Zhejiang Univ Sci B*, vol. 15, no. 1, pp. 58–66, Jan. 2014, doi: 10.1631/jzus.B1300109.
- [44] S. N. Demirci and G. U. Erdem, “Metastatik Pankreas Kanserinde Nötrofil-Lenfosit Oranının Prognostik Önemi,” *Kocaeli Medical Journal*, vol. 6, no. 3, pp. 65–70, 2017.
- [45] H. Zhang, D. Ren, X. Jin, and H. Wu, “The prognostic value of modified Glasgow Prognostic Score in pancreatic cancer: A meta-analysis,” *Cancer Cell Int*, vol. 20, no. 1, Sep. 2020, doi: 10.1186/s12935-020-01558-4.
- [46] E. Ermiah *et al.*, “Prognostic value of serum CEA and CA19-9 levels in pancreatic ductal adenocarcinoma,” *Mol Clin Oncol*, vol. 17, no. 2, Aug. 2022, doi: 10.3892/mco.2022.2559.
- [47] M. Wu, J. Guo, L. Guo, and Q. Zuo, “The C-reactive protein/albumin ratio predicts overall survival of patients with advanced pancreatic cancer,” *Tumor Biology*, vol. 37, no. 9, pp. 12525–12533, Sep. 2016, doi: 10.1007/s13277-016-5122-y.
- [48] B. J. Laird *et al.*, “Prognostic factors in patients with advanced cancer: A comparison of clinicopathological factors and the development of an inflammation-based prognostic system,” *Clinical Cancer Research*, vol. 19, no. 19, pp. 5456–5464, Oct. 2013, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1066.
- [49] T. Asano *et al.*, “The Charlson age comorbidity index predicts prognosis in patients with resected pancreatic cancer,” *International Journal of Surgery*, vol. 39, pp. 169–175, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.ijso.2017.01.115.
- [50] I. Hatzaras, N. George, P. Muscarella, W. S. Melvin, E. C. Ellison, and M. Bloomston, “Predictors of survival in periampullary cancers following pancreaticoduodenectomy,” *Annals of Surgical Oncology*, vol. 17, no. 4, pp. 991–997, Apr. 2010. doi: 10.1245/s10434-009-0883-9.
- [51] J. L. Cameron and J. He, “Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies,” in *Journal of the American College of Surgeons*, Elsevier Inc., Apr. 2015, pp. 530–536. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.031.

- [52] M. G. House *et al.*, “Preoperative predictors for complications after pancreaticoduodenectomy: Impact of BMI and body fat distribution,” *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 12, no. 2, pp. 270–278, Dec. 2008, doi: 10.1007/S11605-007-0421-7/TABLES/4.
- [53] B. V. M. Dasari *et al.*, “A model to predict survival following pancreaticoduodenectomy for malignancy based on tumour site, stage and lymph node ratio,” *HPB*, vol. 18, no. 4, pp. 332–338, 2016, doi: 10.1016/j.hpb.2015.11.008.
- [54] H. K. Seo *et al.*, “Role of systemic inflammation in predicting the prognosis of ampulla of Vater carcinoma,” *Surg Oncol*, vol. 29, pp. 33–40, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.suronc.2019.02.006.
- [55] E. G. Brown, R. J. Canter, and R. J. Bold, “Preoperative CA 19-9 kinetics as a prognostic variable in radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma,” *J Surg Oncol*, vol. 111, no. 3, pp. 293–298, Mar. 2015, doi: 10.1002/jso.23812.
- [56] M. C. De Jong *et al.*, “Re-evaluating the impact of tumor size on survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma,” *J Surg Oncol*, vol. 103, no. 7, pp. 656–662, Jun. 2011, doi: 10.1002/JSO.21883.
- [57] M. G. Hurtuk, C. Hughes, M. Shoup, and G. V. Aranha, “Does lymph node ratio impact survival in resected periampullary malignancies?,” *Am J Surg*, vol. 197, no. 3, pp. 348–352, Mar. 2009, doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.11.010.
- [58] B. Malgras, S. Dokmak, B. Aussilhou, M. Pocard, and A. Sauvanet, “Management of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy,” *Journal of Visceral Surgery*, vol. 160, no. 1. Elsevier Masson s.r.l., pp. 39–51, Feb. 01, 2023. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2023.01.002.
- [59] Y. F. Chen *et al.*, “Impact of the highest amylase level in drain fluid on surgical outcomes and postoperative interventions in patients undergoing pancreaticoduodenectomy,” *Asian J Surg*, vol. 44, no. 9, pp. 1151–1157, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.asjsur.2021.01.041.
- [60] D. Wang *et al.*, “Impact of preoperative biliary drainage on postoperative complications and prognosis after pancreaticoduodenectomy: A single-center retrospective cohort study,” *Front Oncol*, vol. 12, Nov. 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.1037671.
- [61] G. Morris-Stiff *et al.*, “Pre-operative stenting is associated with a higher prevalence of post-operative complications following pancreatoduodenectomy,” *International Journal of Surgery*, vol. 9, no. 2, pp. 145–149, 2011, doi: 10.1016/j.ijssu.2010.10.008.