



TC
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

PERİAMPÜLLER BÖLGE TÜMÖRLERİ İÇİN YAPILAN
PANKREATİKODUODENEKTOMİDE KLİNİK DENEYİMİMİZİN MORBİDİTE
MORTALİTE VE DİSEKE EDİLEN LENF NODU SAYISINA ETKİLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Bilal ARSLAN

Tez Danışmanı: Başasistan Op. Dr. Emin KÖSE

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2017

ÖNSÖZ

Bilgisi, engin cerrahi tecrübesi, yol gösterici öğütleri ve insani duyarlılığıyla cerrahi hayatımda derin izler bırakmış olan, her zaman minnettar olacağım Genel Cerrahi Kliniği Eğitim Sorumlusu saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Servet Rüştü KARAHAN'a,

Duruşu ve çizgisiyle her zaman örnek olan değerli hocam Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimisi Sayın Prof. Dr. Hakan GÜVEN'e

Tecrübereleriyle cerrahi hayatımda beni aydınlatan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr.Orhan YALÇIN, Sayın Doç.Dr. Enis YÜNEY, Sayın Op.Dr. Musa Yavuz ERYAVUZ, Sayın Op.Dr Musa Kazım SARI'ya

Tezimin hazırlanma aşamasında her zaman destek olan ve önerileriyle yol gösterici olmuş tez danışmanım, kıymetli ağabeyim Genel Cerrahi Kliniği Başasistanı Sayın Op.Dr. Emin KÖSE'ye

Benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve kendilerinden çok şey öğrendiğim kıymetli ağabeylerim, Sayın Op.Dr Nevzat ELMALI, Op.Dr.Giray YAVUZ, Op.Dr Ali ALEMDAR, Op.Dr Fazıl SAĞLAM, Op.Dr Semih HOT, Genel Cerrahi Kliniği İdari Sorumlusu Sayın Op.Dr.Ayhan ÖZSOY'a , tüm uzman abi ve ablalarım,

Kıymetli arkadaşlığıyla her zaman yanımda olan Sayın Dr.Sadık SEKİLİYE'ye, değerli çizimleriyle tezime yardımcı olan Sayın Dr.Burak GÜNEY'E

Bu süreçte beraber çalıştığım değerli iş arkadaşlarım asistan doktor, hemşire ve hastane çalışanlarına,

Beni binbir zorlukla yetiştirip büyüten ve bugünlere gelmemi sağlayan dualarını her zaman hissettiğim anne ve babama,

Bu zorlu süreçte beni destekleyen ve sevgisiyle her an yanımda olan sevgili eşim Fadime ARSLAN'A

Neşe ve mutluluk kaynağım, çocuklarım Beyza ve Buğraya,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Bilal ARSLAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
TARİHÇE.....	3
EMBRYOLOJİ, HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİ.....	4
ANATOMİ.....	5
Koledok.....	5
Papilla wateri.....	6
Ampulla wateri.....	6
Oddi -boyden sfinkteri.....	6
Pankreas kısımları.....	7
Pankreas arteriyel kan akımı.....	9
Pankreas venöz drenajı.....	10
Pankreas lenfatik drenajı.....	10
Pankreas innervasyonu.....	11
PERİAMPÜLLER BÖLGE TÜMÖRLERİ.....	11
Etyoloji.....	11
Patoloji.....	14
Evreleme.....	15
Borderline rezektabl tümörler.....	16
Klinik semptomlar ve fizik muayene bulguları.....	18

TANISAL ÇALIŞMALAR.....	19
Laboratuvar Testleri.....	19
Görüntüleme Yöntemleri.....	20
1.Ultrasonografi.....	20
2.Bilgisayarlı Tomografi	20
3.Manyetik Rezonans Görüntüleme ve MRCP	21
4.Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi ve stentleme	22
5.Perkütan Transhepatik Kolanjiyografi.....	23
6. Pozitron Emisyon Tomografisi	23
7.Anjiyografi.....	23
8.Endoskopik Ultrasonografi	24
Ameliyat Öncesi Biyopsi Endikasyonu.....	24
Evreleme laparoskopisi.....	25
Ameliyat endikasyonu.....	25
PERİAMPULLER BÖLGE KANSERLERİNDE CERRAHİ.....	26
Standart Pankreatikoduodenektomi (Whipple Ameliyatı,SP).....	26
Pilor Koruyucu Pankreatikoduodenektomi (PPPD).....	29
Vasküler rezeksiyon.....	29
Lenf nodu diseksiyonu.....	30
Pankreatik Anastamoz Teknikleri.....	31
CERRAHİNİN SONUÇLARI.....	33
PERİAMPÜLLER BÖLGE CERRAHİSİNDE ANASTOMOZ KAÇAĞI.....	34
PERİAMPÜLLER BÖLGE CERRAHİSİNDE ADJUVAN TEDAVİ.....	35
GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
BULGULAR.....	39
TARTIŞMA.....	57
SONUÇ.....	73
KAYNAKLAR.....	75
ÖZGEÇMİŞ.....	88

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A : Aort

A:Advanced

AFP : Alfafetoprotein

AJCC: American Joint Committee on Cancer

BR:Borderline rezektabl

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CA 125: Kanser antijen

CA 19-9 : Kanser antijen 19-9

CA 50 : Kanser antijen 50

CEA : Karsinoembriyogenik antijen

ERCP : Endoskopik retrograd kolonjiopankreatikografi

EUS : Endoskopik Ultrasonografi

HA : Hepatik Arter

IPMN : İntramukozal Papiller Müsinöz Neoplazi

ISGPF : International study group for pancreatic fistula

İİAB:İnce İğne Aspirasyon Biyopsi

LA:Local Advanced

MRCP : Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

PD : Pankreatikoduodenektomi

PET : Positron Emisyon Tomografisi

POPF: Postoperatif pankreatik fistül

PPPD : Pilor koruyucu Pankreatikoduodenektomi

PR:Potansiyel rezektabl

PTK : Perkütan transhepatik kolonjiografi

PV : Portal Ven

SMA : Süperior Mezenterik Arter

SMV : Süperior Mezenterik Ven

SP: Standart pankreatikoduodenektomi

SV : Splenik Ven

UICC: Union Internationale Contra Concrum

USG : Ultrasonografi

VKI : Vena Kava Inferior

VKI : Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pankreasın arterleri

Şekil 2. Pankreasın venleri

Şekil 3. Peripankreatik ve bölgesel lenf nodları

Şekil 4. Standart ve pylor koruyucu pankreatikoduodenektomi

Şekil 5.A.Uç-yan duktojejunostomi B.Uç-uca invajinasyon

Şekil 6. End to Side Duct-o-Mukozal Anastamoz Tekniği

Şekil 7. Komplikasyon olan ve olmayan hastalarda Dindo clavien sınıflaması

Şekil 8. Komplikasyon olan ve olmayan hastalarda POPF

Şekil 9. Re-opere olan ve olmayan hastalarda POPF

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1. Pankreas kanserlerinde sıklıkla değişime uğrayan genler

Tablo- 2. Pankreas karsinomu için TNM evrelemesi

Tablo -3. Evre gruplaması

Tablo- 4.Tümör belirteçleri

Tablo- 5. Diseke edilmesi önerilen lenf nodu istasyonları

Tablo -6 . Dindo-Clavien Sınıflaması

Tablo- 7. Hastaların preop tetkik ortalamaları

Tablo- 8. POPF oranları

Tablo- 9.Tümör lokalizasyonu

Tablo- 10. Hastaların patoloji sonuçları

Tablo-11. T evrelemesi

Tablo -12.Gruplara göre sağkalım oranları

Tablo-13.Erken peroperatif mortalite oranları

Tablo-14 .Erken mortalite olan hasta grubunda ASA skoru, transfüzyon oranı

Tablo-15. Erken mortalite olan hasta grubunda Re-operasyon ve komplikasyon oran

Tablo-16. Post-operatif hastanede kalış süreleri

Tablo-17.Postoperatif komplikasyonlar

Tablo-18 .Komplikasyon olan ve olmayan grup demografik veriler

Tablo-19 .Komplikasyon olan hastalarda Dindo calavien sınıflama grade'i

Tablo-20.Komplikasyon olan ve olmayan hastalarda POPF

Tablo-21. Re-opere olan hastalarda POPF

Tablo-22. Gruplar arası pankreatik fistül oranları

Tablo-23. Gruplar arası ortama disseke edilen lenf nodu sayısı

Tablo-24. Ortama disseke edilen lenf nodu sayısı

Tablo-25. Dindo-Clavien sınıflama grade'i

Tablo-26. Dindo-Clavien Grade I hastalar ve diğerleri



ÖZET

AMAÇ

Pankreatikoduodenektomi(PD) ameliyatı periampuller bölge tümörleri için tüm dünyada yaygın olarak kabul görmekte ve uygulanmaktadır. Cerrahi teknikteki tüm gelişmelere, mortalite oranlarının %40' lardan %3' lere gerilemesine rağmen morbidite hala tüm dünyada yüksek oranlarda (%40-%50) seyretmektedir. Klinik deneyimin artışı ve cerrahi tekniğin gelişmesine bağlı olarak morbidite, mortalite oranlarındaki azalma ve diseke edilen lenf nodu sayılarındaki değişimleri ortaya koyarak, hastaların yaşam kalitesi ve yaşam süresinin uzayabileceğini, hastanede kalım süresinin daha da kısalabileceğini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2009 - Ocak 2017 tarihleri arasında hastanemizde PD ameliyatı uygulanmış 100 hastanın dosyaları retrospektif incelenerek, hastaların yaşı, cinsiyeti, demografik bilgileri, tanıları, geçirilmiş operasyonları, ek hastalıkları preop semtom ve bulguları, labaratuvar değerleri, per-op ameliyat bulguları, post-op komplikasyonları, 1, 3 ve 5.yıl sağkalımları, diseke edilen lenf nodu sayıları incelenmiştir. Ulaşılan veri ve bulgular sonucunda morbidite mortalite oranları ve diseke edilen lenf nodu sayılarındaki değişimler değerlendirilerek, vaka sayımızın artışına ve cerrahi tekniğimizin gelişimine bağlı olarak morbidite ve mortalite oranlarındaki düşüş, diseke edilen lenf nodu sayılarındaki artış ortaya koyulmaya çalışılmıştır.

BULGULAR

Hastaların 49 (% 49) tanesi kadın 51 (%51) tanesi erkektir. Hasta yaş aralığı 22 ile 84 yaş arasında olup ortalama 61 (60,2±11,9) dir. Hastalar ameliyat edildikleri yıllara göre < 2010 (1. Grup), 2011-2012 (2 Grup), 2013-2014 (3. Grup), 2015-2017 (4. grup) olarak 4 gruba ayrıldı. Hastaların yıllara göre 1-3-5 yıllık sağkalımları,

pankreatik fistül oranları, erken peroperatif mortalite oranları, komplikasyon oranları, postoperatif hastanede kalış süreleri, Dindo-Clavien sınıflamasına göre mortalite ve morbidite oranları ayrıca diseke edilen lenf nodu sayıları değerlendirildi. 1 yıllık sağkalım 1.grupta %56'dan 4.grupta % 69'a, 3 yıllık sağ kalım 1. grupta %33 'den 3. grupta % 55'e, 5 yıllık sağkalım 1.grupta %27'den 2.grupta %38'e yükselmiş olarak bulunmuştur. Erken postoperatif mortalite oranları yıllar içinde % 28'den %7'ye düşmüş, morbidite oranlarında bir artış olmamıştır. Diseke edilen lenf nodu sayıları ortalama 1.grupta 9 (10,1+5,2) 'dan 4. Grupta 14 (12,9+6,0) 'e yükselmiştir.

SONUÇ

Hastanemiz yıllar içinde artan sayıda PD vakası yapılan hepatobilier cerrahi merkezi statüsüne ulaşmış, cerrahi tecrübemiz artmış, hastalarımızın genel sağkalımı uzamış, erken postoperatif mortalite oranları azalmış, morbidite oranlarında bir artış olmamıştır. Karşılaşılan komplikasyonlara yerinde ve zamanında müdahale ile hastanede yatış süreleri makul seviyelerde seyretmiştir. Diseke edilen lenf nodu sayıları artmış, 12 ve üzeri LN disseksiyonu cut-off değer alınabilir olarak değerlendirilmiştir. VKİ, POPF gelişimiyle ilişkili bulunmuştur.

ANAHTAR KELİMELER:

Perimpüller tümör, pankreatikoduodenektomi, erken postoperatif mortalite, lenf nodu diseksiyonu

RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF CLINICAL EXPERIENCE IN MORBIDITY MORTALITY AND NUMBER OF DISSECTED LYMPH NODES FOR PANCREATODUODENECTOMY PERFORMED FOR PERIAMPULLARY REGION TUMORS

ABSTRACT

AIM

Pancreatoduodenectomy (PD), is the only potentially curative treatment for periampullary tumors. Despite advances in surgical techniques and improvement in postoperative management, PD is still associated with higher postoperative morbidity and mortality rates. We aimed to show that the morbidity, mortality rates can be decreased, number of dissected lymph nodes may be increased due to improved clinical experience and development of surgical technique.

MATERIALS AND METHODS

We retrospectively examined 100 patients who undergone surgery for PD. The evaluated outcomes were the patients age, gender, demographic characteristics, diagnostics, comorbidities, symptoms, pre-operative biochemical and radiological results, surgical technique, blood transfusion requirement, postoperative complications, number of lymph nodes dissected and 1,3,5 year survival.

RESULTS

49 (49%) of the patients were female and 51 (51%) were male. Patient age range was between 22 and 84 years and mean 61 (60.2 ± 11.9) years. Patients were

divided into 4 groups as <2010 (1st Group), 2011-2012 (2nd Group), 2013-2014 (3rd Group) and 2015-2017 (4th group) according to their years of operation. The rates of pancreatic fistulas, early perioperative mortality rates, complication rates, postoperative hospital stay, mortality and morbidity rates according to Dindo-Clavien, as well as number of dissected lymph nodes were evaluated according to year. 1-year survival was 56% in group 1, 69% in group 4, 3-year survival was 33% in group 1, 55% in group 3, 5 years survival in group 1 27% to 38% in group 2. Early postoperative mortality rates decreased from 28% to 7%, with no increase in morbidity rates. The number of dissected lymph nodes increased from 9 (10,1±5,2) in group 1 to 14 (12,9±6,0) in group 4.

CONCLUSION

Over the years, our hospital has reached the status of a hepatopancreaticobiliary surgery center with an increasing number of PD procedures, and our surgical experience has increased accordingly. Overall survival of our patients has been prolonged, early postoperative mortality rates have decreased and morbidity rates have not increased. On-site and on-time interventions to the complications have kept hospitalization duration times on a reasonable level. The number dissected lymph nodes were increased, 12 and above LN dissection was considered to be cut-off value. BMI was found to be correlated with development of POPF.

KEYWORDS:

Perimpullary tumor, pancreaticoduodenectomy, early postoperative mortality, lymph node dissection

GİRİŞ VE AMAÇ

Pankreasın baş, boyun ve unsinat proses tümörleri, ampulla wateri tümörleri, distal koledok tümörleri ve proksimal duodenum tümörleri periampuller bölge tümörleri adı altında incelenmektedir⁽¹⁾. Periampuller bölge kanserleri major papillayı ve 2 cm etrafından köken alan tümörleri içerir ⁽²⁾ . Pankreas başı, koledok alt uç, ampulla wateri ve ampullaya komşu duodenum tümörleri benzer klinik özellikler gösterirler; çoğu zaman görüntüleme yöntemleriyle dahi birbirlerinden ayırtedilemeyebilirler. Hatta ameliyatta dahi tümörün hangi dokudan köken aldığı anlaşılamayabilir. Ancak hepsinde de cerrahi tedavi prensipleri benzediğinden, periampuller bölge tümörleri bir arada incelenmektedir. Pankreatik ve periampuller kanserler bütün gastrointestinal kanserlerin % 5' ini oluştururlar. Periampüller bölge tümörleri kötü prognozlu tümörlerdendir. Son yapılan çalışmalarda küratif cerrahi rezeksiyon ile kombine adjuvan kemoterapi sonrası 5 yıllık survinin ortalama 20 ay (%20-30) olduğu bildirilmektedir^(3,4).

Pankreas başı ve periampuller bölgenin potansiyel olarak kürabl invaziv adenokarsinomunda pankreatikoduodenektomi (PD) (Whipple işlemi) günümüzde geçerli olan tedavi seçeneğidir⁽⁵⁾. 1960-1970 yılları arasında PD girişiminde hastane mortalitesi % 25 olarak gözlenmiştir. 1980' li yıllarda mortalite oranları dramatik olarak değişmiştir. Birçok değişik merkezde hastane mortalitesi % 5' ten daha az olarak bildirilmiştir⁽⁶⁾. Periampuller bölge patolojilerinin ameliyatlarında en büyük sorun işlemin karmaşıklığı ve ameliyata bağlı morbidite ve mortalite oranlarının yüksek oluşudur. Bu uzun süreli sağkalım oranının düşük olması ile birlikte ele

alındığında tedavinin hastalıktan daha kötü olduğu şeklinde sorgulamanın yapılmasına yol açmıştır. Modern çağda tanısal yöntemlerdeki önemli gelişmeler, hasta seçimi, ameliyat sonrası bakım ve birçok yönü ile pankreatik cerrahide kazanılan deneyim, bu ameliyatın güvenilirliğinin dramatik olarak artmasına önemli katkıda bulunmuşlardır. PD sırasında ya da sonrasında görülen mortalite ve morbiditeden sorumlu tutulan faktörlerden biri bu kompleks ameliyatın düşük volümlü merkezlerde az sayıda yapılmasıdır. Günümüzde mortalite oranları yüksek volümlü merkezlerde %5'in altında iken, bütün gelişmelere rağmen morbidite %40 civarındadır⁽⁷⁾. NCCN 2016'ya göre yüksek volümlü merkez yılda 20 vakanın üzerinde PD yapılan merkez olarak tarif edilmektedir.

Bu çalışmamızda merkezimizde Ocak 2009- Ocak 2017 arasında PD ameliyatı yapılan 174 hasta retrospektif olarak incelenmiş, verilerine tam olarak ulaşılabilen 74 hasta çalışma dışına çıkartılmış, kalan 100 hastanın ulaşılan veri ve bulguları ışığında morbidite, mortalite oranları, hastanede kalış süreleri ve diseke edilen lenf nodu sayılarındaki değişimler değerlendirilerek, vaka sayımızın artışına ve cerrahi tekniğimizin gelişimine bağlı olarak morbidite ve mortalite oranlarındaki düşüş, hastanede kalış sürelerinde kısalma ve diseke edilen lenf nodu sayılarındaki artış ortaya koyulmaya çalışılmıştır.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Tarihte ilk kez Kadıköylü Herophilus M.Ö.300'lerde pankreası tanımlamış ve bundan yaklaşık 400 yıl kadar sonra, organ, Rufus tarafından ilk defa “pankreas” olarak isimlendirilmiştir. MS 150 li yıllarda Galen pankreasın bir salgı bezi olduğunun farkına varmış arteriyel ve venöz dolaşımını tanımlamıştır⁽⁸⁾. 1642 yılında Wirsung ana pankreas kanalını keşfetmiş, yaklaşık 100 yıl sonra Santorini ana ve aksesuar papillaları tanımlamıştır⁽⁸⁾. Pankreasın baş, boyun ve uncinat proses tümörleri, ampulla vateri tümörleri, distal koledok tümörleri ve duodenum tümörleri periampuller bölge tümörleri adı altında incelenmektedir. İlk başarılı ampuller tümör rezeksiyonu William Stewart Halsted tarafından 1899 yılında gerçekleştirilmiştir⁽⁹⁾. Sonrasında periampuller tümörlerde ilk başarılı PD, Berlin’ de Kausch tarafından 1912’ de iki evrede gerçekleştirilmiştir⁽¹⁰⁾. 1914 yılında Hirschel tek evrede uyguladığı PD bildirmiştir^(6,7). Ameliyatta koledoku duodenuma lastik bir boruyla bağlamış hasta 1 yıl sonra ölmüştür. Bu erken dönemlerde yapılmış olan rezeksiyon girişimlerine rağmen 1935 yılına kadar ampuller kanserlerin çoğunda ilk olarak Halsted tarafından tarif edilmiş olan transduodenal yaklaşım kullanılmıştır. 1935 yılında Whipple, Parsons ve Mulins ampuller tümörü olan üç hastaya iki evrede PD uygulamışlardır⁽¹¹⁾: birinci seansta kolesistogastrostomi, ikinci seansta duodenektomi. İlk kez katgut yerine ipek sütür kullanmışlardır. Aynı yıl iki seanslı başka bir pankreatikoduodenektomi ameliyatı tanımlayan Whipple 1940 yılında pankreas başıyla beraber duodenumun tümüyle çıkartıldığı Whipple ameliyatını tanımladı⁽⁷⁾. Bu raporları takiben PD girişimi artan bir sıklıkta tek evreli olarak gerçekleştirilmiştir, fakat 1970’li yıllara kadar morbidite ve mortalitesi yüksek bir ameliyat olarak geliştirilmeye devam edilmiştir. 1960-1970 yılları arasında PD girişiminde hastane mortalitesi %25 olarak gözlenmiştir^(6,7). Howard 1968 yılında

41 hastaya hastane mortalitesi olmaksızın PD uygulamıştır⁽⁷⁾. 1980'li yıllara gelindiğinde mortalite oranları dramatik olarak düşüşe geçmiş, birçok değişik merkezde hastane mortalitesi %5'ten daha az olarak bildirilmiştir^(12,13). İlk olarak 1944 yılında Watson tarafından ortaya koyulan ancak 1978'de Traverso ve Longmire tarafından yeniden gündeme getirilip tarif edilene kadar pek uygulanılmamış olan pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi (PPPD) artan sıklıkla uygulanmaya başlanmıştır⁽¹⁴⁾. Periapüller bölge kitlelerine cerrahi müdahalenin zorluğu, bölgenin kompleks anatomik yapısı, yapılacak işlemin karmaşıklığı ve ameliyata bağlı morbidite ve mortalite oranlarının yüksek oluşudur. 1960'lı yıllarda çoğu cerrah ameliyata bağlı mortalite oranını %20-40 olarak rapor etmiştir⁽⁶⁾. Bu bağlamda sağkalım oranının da o yıllarda oldukça düşük olması tedavinin hastalıktan daha kötü olduğu şeklinde sorgulamanın yapılmasına yol açmıştır. Günümüzde gelişen teknoloji ve tanısal yöntemlerdeki önemli gelişmeler, hasta seçimi, ameliyat sonrası yoğun, özenli bakım ve birçok yönü ile zamanla pankreatik cerrahide kazanılan deneyim, bu ameliyatın sağkalım oranlarının ve güvenilirliğinin dramatik olarak artmasına önemli katkıda bulunmuşlardır. Bugün geline nokta, kür için cerrahinin tek seçenek olduğu periapüller bölgenin potansiyel olarak kürabl kitlelerinde PD (Whipple işlemi) nin günümüzde geçerli olan tek tedavi seçeneği olduğudur⁽⁷⁾.

İlk yıllarda periapüller malignite, PD operasyonunun tek endikasyonunu oluşturmaktaydı. Son dönemlerde bu girişim, kronik pankreatit, bazı kistik lezyonlar gibi neoplazi dışı durumlarda endikasyon almıştır. Cerrahi mortalite oranlarının %25' lerde olduğu yıllarda low grade ve benign neoplazmlar için uygun bir girişim olarak görülmemiştir. Günümüzde morbidite ve mortalite oranlarındaki düşüşe bağlı olarak PD endikasyon alanı oldukça genişlemiştir.

EMBRİYOLOJİ, HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİ

Fetal hayatta pankreasın oluşumunda dorsal ve ventral taslak sorumludur. Fetal hayatın 26.gününde dorsal taslak, 32. gününde ventral taslak ön bağırsağın kaudal kısmından arka ve ön pankreas tomurcukları olarak çıkar. Her iki çıkıntı da sağa döner ve ventral pankreasın çıktığı noktanın yanında birbiriyle 6. hafta birleşir⁽¹⁵⁾. Pankreas; ekzokrin-endokrin fonksiyona sahip karaciğerden sonra sindirim

sisteminin ikinci büyük salgı organıdır. Ekzokrin pankreas duodenuma sindirim enzimlerini salgılayarak; endokrin pankreas başta glukoz metabolizmasını düzenleyen hormonlar olmak üzere (insülin ve glukagon) dolaşıma pek çok hormonu sekrete eder. Pankreas kütlesinin yaklaşık %85 ekzokrin pankreas, %10 ekstrasellüler matriks ve %4 damar ve major kanallardan oluşmuştur. Endokrin doku ise glandın sadece %2 sini oluşturur⁽¹⁶⁾. Enzimler ekzokrin kısmın hücreleri tarafından depolanır ve salınır. Endokrin salgılar ise Langerhans adacıkları olarak bilinen endokrin dokuda bulunan hücre grupları tarafından sentezlenir.

Ayrıca pankreas kanserlerinin de çoğunluğu duktal kökenlidir⁽⁸⁾. Bu bölgede çeşitli sindirim enzimleri de üretilir. Üretilen başlıca enzimler; tripsinojen, kemotripsinojen, karboksipeptidaz, ribonukleaz, deoksiribonukleaz, fosfolipaz A, triaçilgliserol, elastaz, lipaz ve amilazdır. Bu enzimlerin çoğu üretildiğinde inaktiftir ve duodenuma salındıktan sonra aktifleşirler. Bu pankreas için koruyucu bir mekanizmadır. Pankreasın bu enzimler tarafından eritilmesini engeller⁽¹⁷⁾.

ANATOMİ

Pankreas baş, boyun ve unsinat proses, ampulla vateri, koledokun pankreatik parçası ve duodenumun periampuller kısmı hep birlikte periampuller bölgeyi oluşturur.

Koledok

Koledok sistik kanalla ortak hepatik kanalın birleştiği noktadan başlayıp, duodenum 2. kısımda papilla wateride sonlanır. Koledok kanalı, omentum minus katları arasında, portal ven önünde ve hepatik arter sağında ilerler. Duodenum 1. kısmı arkasından, pankreasın baş kısmının posteriorundaki oluğun içinden geçer ve duodenumun 2. kısmına açılır. Kanal, duodenum posteromedial duvarında oblik seyreder ve bu bölümün orta kısmında sıklıkla ana pankreas kanalı ile birleşir, ampulla wateri oluşur. İnsanların %30 unda koledok ve pankreatik kanal duodenuma ayrı ayrı açılırlar. Koledok kanalının uzunluğu 6-8 cm, çapı 4-5 mm'dir⁽¹⁸⁾. Koledok 4 kısım ya da segmente ayrılır: supraduodenal segment, retroduodenal segment, pankreatik segment, intramural segment.

Papilla Wateri

Papilla Wateri, duodenal mukozada hafif bir çıkıntı yapan, koledok ve Wirsung kanalının birlikte veya ayrı ayrı orifisini içeren bir yapıdır. Duodenal papilla koledokun intramural parçasının uç kısmıdır. Duodenumun 2. kıtasının posteromedial duvarındadır. Nadiren papilla, duodenumun üçüncü parçasında yer alabilir⁽¹⁹⁾. Papillanın bulunduğu yerde longitudinal mukozal kıvrım, transvers şekildeki mukozal kıvrımla karşılaşarak T şeklinde bir yapı oluşturur⁽²⁰⁾. Her zaman belirgin olmayabilir. Traksiyon uygulanması katlantıları silebilir ya da papilla transvers katlantılarından biri tarafından çevrelenebilir.

Ampulla Wateri

Ampulla Wateri ortak pankreatikobiliyer kanalın, papilla içindeki dilatasyonudur. İki kanalın birleştiği noktanın distalinde yer alır. Kanalın lümeninde duodenuma açıldığı noktaya kadar ilerleyen bir septum varsa ampulla yoktur. Ampullanın uzunluğu 1-14 mm arasında değişir. Olguların %75'inde 5 mm veya daha kısadır. Pankreatikobiliyer terminal yapı başlıca üç tiptir:

Tip 1: Pankreatik kanal, papilla orifisinden değişik uzaklıkta koledok kanalıyla birleşir. Ortak kanal dilate olabilir veya olmayabilir (%85).

Tip 2: Pankreatik kanal ve koledok kanalı birbirine yakın , fakat duodenal papillaya ayrı ayrı orifislerle açılırlar (%5).

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

Gerçek ampuller dilatasyon olguların %75'inde (Tip 1) bulunur. Tip 2 ve Tip 3'de gerçek ampulla yoktur⁽²¹⁾.

Oddi –Boyden Sfinkteri

Safra ve pankreatik kanalların sfinkterik mekanizması ile ilişkili bugün kabul edilen sistemi Boyden 1957'de tarif etmiştir. Koledok ve pankreatik kanalların birleşmesi ile bu kanalların distalinde bulunan sirküler kaslar (m. sphincter ductus choledocus ve m. sphincter ductus pancreatici) kaynaşarak oddi-boyden sfinkterini

(m. sphincter ampullae, m. sphinchter choledochi) meydana getirir ⁽²⁰⁾. Bu kas lifleri duodenal kaslardan farklı bir embriyolojik kökene sahip olduğundan bağımsız olarak işlev görür. Duodenum boş iken oddi sfinkteri kasılı durumdadır ve bu şekilde kanal kapalıdır. Bu kas lifleri vasıtası ile koledok kapatılarak safranın, safra kesesinde birikerek depo edilmesi ve gerektiğinde duodenuma akıtılması sağlanmış olur ⁽²¹⁾.

Pankreas Kısımları

Pankreas anatomik olarak retroperitoneal bölgede anterior pararenal kompartmanda yer alan endokrin ve ekzokrin bir organdır. Pankreas, epigastrik bölgede lomber vertebralar ventralinde mide dorsalinde yer almaktadır. Transvers olarak duodenum ikinci kısmının konkavitesinden dalak hilusuna doğru uzanır. Ön yukarıda duodenum, mide, dalak ile ön aşağıda duodenum, jejunum, transvers kolon ve dalak ile komşuluğu vardır. Arka kısımda sağ renal damarlar, vena kava, portal ven, diafragmatik kruslar, aorta, çölyak pleksus, duktus torasikus, superior mezenterik damarlar, splenik damarlar, sol renal damarlar ve sol böbrekle ilişki halindedir. Uzunluğu 15-20 cm, genişliği 3-4 cm, kalınlığı 1-1,5 cm kadardır. Pankreas baş, uncinat process, boyun, gövde ve kuyruk olarak 5 bölümden oluşur ^(8,20).

Baş

Pankreas başı süperior mezenterik arter (SMA) ve superior mezenterik ven (SMV)' in sağında, duodenum kavsi içinde, ikinci lomber vertebranın hemen sağında yer alır. Anterior yüz duodenal kıvrıma paraleldir. Duodenumun 2. ve 3. parçasına medial yüzü boyunca ileri derecede fiksedir. Başın boyun ile birleşme yeri ön yüzde üstte portal venden, altta süperior mezenterik vene çizilen hayali hattır. Anterior pankreatikoduodenal ark duodenal kıvrıma paraleldir, fakat bunun duodenumdan ziyade anterior pankreatik yüzeye bağlı olduğuna dikkat etmek gerekir. Posterior yüzey sağ böbreğin medial kenarı ve hilusu, sağ böbrek damarları, sol renal venin inferior vena kavaya girdiği kısım, diafragmanın sağ krusu, posterior pankreatikoduodenal arkad, sağ gonadal ven ve koledokun distal parçası ile komşudur ^(8,20).

Uncinate Proses

Genellikle portal ven (PV), SMA ve SMV'nin arkasında, aort (A) ve vena kava inferior (VKİ)'un önünde yer alır. Sagittal kesitte unsinat proses SMA ile A arasında, sol renal ven'in üzerinde, duodenumun 3. ve 4. parçasının altındadır. Unsinat proses her insanda olmayabilir veya SMA ve SMV'yi tamamen çevreleyebilir^(8,20).

Boyun

Pankreasın boyun kısmı PV ve SMV'yi örten 1.5-2.5 cm uzunluğunda kısımdır. Pankreasın görece daralmış bir kısmı olup, üstte pilor ve duodenum birinci kısmı, altta PV, SMV bulunur. İnflamatuar proses ve malignite yoksa, arka kısımdaki damarlarla pankreas arasında kolaylıkla diseksiyon planı bulunabilir^(8,20).

Gövde

Süperior mezenterik damarların solunda yer alır ve duodenumun 4. kıtası, treitz ligamanı, bazı jejunal anslar, transvers kolonun sol tarafı ile komşudur. Sağda çöliak aks ve Hepatik Arter (HA), solda splenik damarlarla komşudur. Arka yüzeyi A, SMA çıkışı, diafragmanın sol krusu, sol adrenal, perirenal fasya, sol böbrek damarları, sol böbrek ve splenik ven (SV) ile komşudur^(8,20).

Kuyruk

Kuyruk kısmen mobildir ve ucu dalağın visseral yüzeyine uzanır. Splenik arter(SA), SV başlangıcı ile birlikte splenorenal ligamanın iki tabakası ile sarılmıştır. Bu ligamanın dış tabakası gastrosplenik ligamanın posterior tabakasından meydana gelir. Bu nedenle dikkatsiz diseksiyon kısa gastrik damarların yaralanmasına neden olabilir. Ligaman hemen hemen avaskülerdir, fakat künt diseksiyon pedikülde durdurulmalıdır^(8,20).

Pankreasın Arteriyel Kan Akımı

Pankreasın kan akımı çölyak trunkus ve superior mezenterik arterden sağlanır. Genelde kanlanmanın en fazla olduğu yer pankreas başıdır, korpus ve kuyrukda daha azdır, boyun kanlanmanın en az olduğu yerdir. Pankreas başı ve duodenumun konkav yüzü pankreatikoduodenal arteriyel arkadın iki dalı (anterior ve posterior) ile beslenir. Tüm büyük arterler kanalların arkasında yer alır ^(8,20).

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

Dorsal Pankreatik Arkad: Dorsal pankreatik arkad boyunun arkasında yer alır, sıklıkla splenik venin arkasındadır.

Transvers Pankreatik Arter: Transvers pankreatik arter dorsal pankreatik arterin sol dalıdır ve pankreasın gövde ve kuyruğunu besler.

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

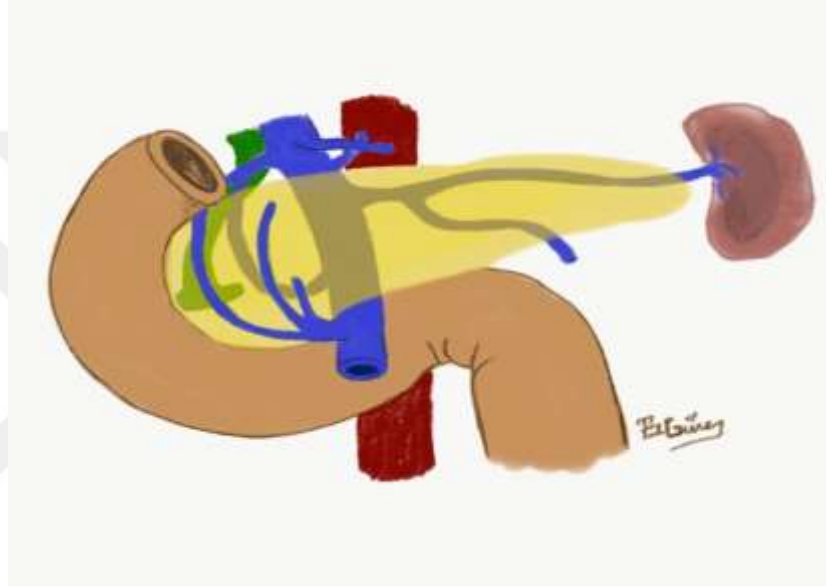
Kaudal Pankreatik Arter: Kaudal pankreatik arter sol gastroepiploik arterden veya dalak hilusundaki splenik dallardan çıkar.



Şekil 1. Pankreasın arterleri

Pankreasın Venöz Drenajı

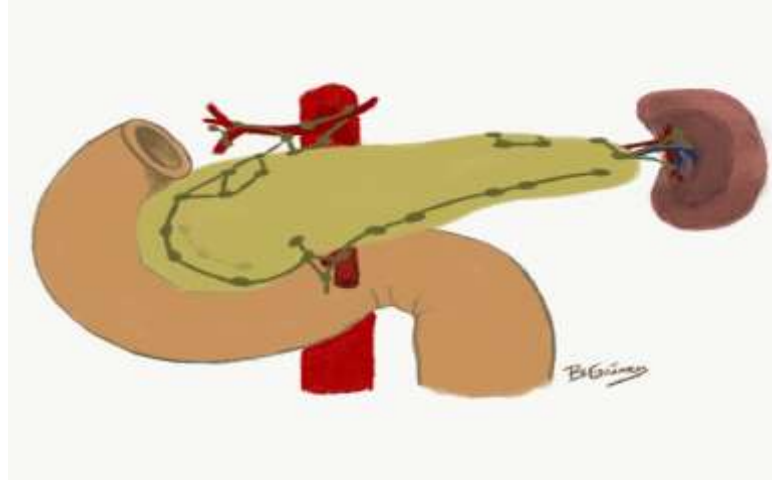
Pankreasın venleri genellikle arterlere paraleldir ve arterlere göre daha yüzeyleir. Hem arter hem de venler kanalların arkasındadır. Venler portal ven, splenik ven, superior ve inferior mezenterik venlere boşalır.



Şekil 2. Pankreasın venleri

Pankreasın Lenfatik Drenajı

Lenfatik sistem, parankim içinde lobüler alanların içinden başlar ve bölgesel lenf bezlerine dökülür. 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^(8,20).



Şekil 3. Pankreasın lenfatik drenajı

Pankreasın İnnervasyonu

Pankreasın sempatik ve parasempatik innervasyonu vardır. Sinirler genellikle varacakları yere damarları takip ederek gider. Çölyak ganglion hem sempatik hem de parasempatik innervasyonun merkezidir. Çölyak ganglionun cerrahi veya kimyasal eliminasyonu hem sempatik hem de parasempatik sistemin afferent liflerinin iletisini keser. Tetraetil amonyum klorür, fenol ve alkol ganglion destrüksiyonunda kullanılır. Bu tedaviler sadece birkaç aylık süreçte etkilidir ⁽²²⁾.

PERİAMPULLER BÖLGE TÜMÖRLERİ

Etyoloji

Pankreas Kanseri

Birçok epidemiyolojik çalışma sigara içiminin pankreas kanseri için en yaygın tespit edilen risk faktörü olduğunu göstermektedir. Sigara kullanan bireyler, içmeyenlere göre 2-3 kat daha fazla risk taşımaktadır. Kafein ya da kahve nedenler arasında suçlanmış ancak daha geniş çalışmalarla patogeneizde rolü olmadığı gösterilmiştir. Diyet önemli bir faktördür. Yağ, kırmızı etten zengin diyet risk faktörü olarak bildirilmektedir. Diyetteki yağ ve proteinler, nitrozaminler pankreas kanserinde artışa neden olur. Meyve, sebze ve lifli besin tüketiminin riski azalttığı gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak yüksek düzeyde proteaz inhibitörleri içeren

bitkisel kaynaklı proteinlerin koruyucu etkisi gösterilmektedir ^(23,24). Ayrıca naftilamin, benzidin ve petrol ürünlerinin kullanıldığı bazı endüstri kuruluşlarında çalışanlarda pankreas kanseri daha sık görülmüştür ⁽¹⁶⁾.

Kronik pankreatitli hastalarda yaşam boyu risk artmıştır. Alkolik ve idiopatik kronik pankreatitte pankreas kanseri gelişme insidansı 16,5/100.000 iken, bu oran tropikal pankreatitte 100/100.000'dür ⁽²⁵⁾. Kronik pankreatitli hastalarda kanser tanısında benzer semptomlar nedeniyle gecikme olabilir. Alkolün pankreas kanserinden direkt sorumlu olmasından daha ziyade alkole bağlı kronik pankreatit oluşursa adenokarsinom gelişebilir. Herediter pankreatiti olan hastalarda yaşam boyu pankreas kanseri riski %40'lara kadar çıkmaktadır.

Diyabet ve pankreas kanseri arasında bir ilişki olduğunu birçok araştırmacı bildirmesine rağmen, diyabetin kanser için bir risk etkeni olmasından çok, pankreas kanserinin erken bulgusu olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir ⁽²⁴⁾. Safra taşı ve kolesistektomide pankreas kanseri riski hafif artmaktadır. Gastrik cerrahiyi takiben de (özellikle Bilroth 2) pankreas kanseri riskinin üç kat arttığı bildirilmiştir. Bu da remnant midede oluşumu artmış nitrat ve nitrozamin bileşiklerine bağlanmaktadır ⁽²³⁾.

Pankreas kanseri gelişiminde bazı genetik etkenler olduğu belirtilmektedir. Yapılan araştırmalarda bu hastaların %10'unda ailevi olarak pankreas kanserine yatkınlık bulunmuştur. Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) hastalığı olan bireyler, ataksi telenjektazi (AT), Von Hippel-Lindau sendromu, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları ile bazı meme kanserli ailelerde görülmektedir ^(23,26).

Tablo-1. Pankreas kanserlerinde sıklıkla değişime uğrayan genler.

GEN	LOKUS	%
K-RAS	12 p 12	%93
P53	17p13	%70
P16	9p21	%78
DPC4	18q21.1	%50

İntramukozal papiller müsinöz neoplazi (IPMN) pankreas duktal epitelinde bir alanda değişiklik olarak başlar. Duktal adenokarsinomanın öncü lezyonu olduğu düşünülmektedir. Nadir olmasına karşın invaziv adenokarsinom oluşmadan çok önce tedavi edilebilme şansı verdiğinden erken tanı çok önemlidir. IPMN ile ilişkili tümörlerin prognozu, duktal adenokarsinomdan daha iyi olmasına rağmen, invaziv komponenti olan tümörlerin prognozu da duktal adenokanserler kadar kötü bulunmuştur⁽²⁷⁾.

Ampulla Wateri Kanseri

Ampuller tümörlerde de kolon kanserinde olduğu gibi adenom-karsinom birlikteliği sık olarak görülür. Rezeke edilen ampuller kanserlerin büyük çoğunluğunda (%90) adenom dokusu bulunması nedeniyle major veya minor papilla adenomları kolon poliplerinde olduğu gibi prekanseröz lezyonlar olarak kabul edilir. FAP ve Peutz Jeghers Sendromu varlığı ampuller adenokarsinoma oluşumunda bilinen ve kanıtlanmış risk faktörleridir. FAP'li hastaların %50-85'inde kolon ve mide ile birlikte duodenum ve ampullada da adenomlar bulunur⁽²⁷⁾. Bugüne kadar FAP dışında ampuller adenom veya karsinoma yol açabilecek başka bir hastalık tanımlanmamıştır.

Koledok kanseri

Distal koledok kanseri, kronik ülseratif kolit, opisthorchis sinensis, papilloma, koledok kistleri, koledokolitiazis ve sklerozan kolanjit zemininde gelişirler. Anormal p53 geni %70 vakada, Ki-ras geninin 12. kodonunda nokta mutasyonu %20 vakada görülür⁽²⁷⁾.

Duodenum Kanseri

Hayvansal besin tüketimi olan topluluklarda duodenal malign tümörler daha sıktır. Gardner Sendromu, bazı ailesel poliposis sendromları, Peutz Jeghers Sendromu, aktif Crohn Hastalığı ince barsakta malign tümör gelişmesi ihtimalini artırır⁽²⁷⁾.

PATOLOJİ

Periampuller kanserlerin orijinini, gerek makroskopik, gerek mikroskopik olsun, saptamak her zaman mümkün olmaz. Tüm hastalar göz önünde bulundurulursa, bu kanserlerin %80-85'i pankreas, %15-25'i ampulla wateri, %10'u duodenum ve %10'u da distal koledok kökenlidir. Duktus hücrelerinin tüm pankreas hücrelerinin % 4'ünü oluşturmalarına karşın, pankreasın ekzokrin kanserlerinin % 90'dan fazlası duktal epitelden kaynağını alan adenokanserlerdir (28,29). 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 multifokaldir (30). Periampuller kanserlerin anatomik ve histolojik sınıflamasını tam olarak yapmak zor olabilir. Cerrahi olarak çıkarılan pankreas başı kanserlerinde tümör çapı ortalama 3 cm' dir. Gövde ve kuyrukta tümörün çapı ortalama 8-10 cm' e ulaşır (29). Pankreas kanseri de, birçok kanserin başlangıcı gibi, duktal hiperplazi, atipik hiperplazi, in situ kanser ve invaziv kanser sıralamasını takip eder. Pankreas kanseri, multisentrik olma olasılığı yüksek olduğu için pankreasın çok dikkatli kesitlerinin yapılıp, başka karsinom odaklarının olup olmadığı araştırılmalıdır. Duktal kanserlerin farklılaşımı; gland şekillenmesine, müsin üretimine ve epitelyal anaplaziye göre iyi, orta ve az diferansiye tümörler olarak sınıflandırılır (31).

Ampulla wateri kanserleri pankreas başı kanserlerine göre daha nadir görülür. Genellikle papiller adenomlarından gelişir. Erken belirti verdiklerinden hastaların %75'inde cerrahi olarak çıkarılabilme ihtimalleri fazladır. Çıkarılan vakaların % 25' inde karsinom odağı saptanmaktadır. 1 cm'den küçük adenomlar endoskopik eksizyon ile çıkarılabilir. Villoz adenom veya 1 cm'den büyük olanlarda ampüllektomi tavsiye edilmektedir. Yine de bu adenomlarda karsinom riski olması nedeniyle PD yapılmaktadır.

Distal koledok kanseri, çoğunlukla adenokanserlerdir. Çoğunlukla iyi sınırlı, duvar kalınlaşması yapan ve erken dönemde tıkanma sarılığına yol açan tümörlerdir. Geç dönemde lenf nodu ve karaciğer metastazı yaparlar. Kronik ülseratif kolit, opisthorchis sinensis, koledokolitiasis, papilloma, koledok kistleri ve sklerozan

kolanjit koledok kanseri gelişiminde önemli etkenlerdir. Distal koledok kanserini iyi huylu tümörlerden ayırmak için biopsi ile tanının doğrulanması gerekir.

Duodenal malign tümörleri periampüller bölge tümörlerinin %5 ini oluşturur. Genellikle adenom ve poliplerden gelişirler. Duodenumun villöz adenomları genellikle periampüller bölgede görülür ve bunlarda %50 oranında malignite insidansı vardır. Kolondakilerden farklı olarak malignite sıklığı ile tümör çapı arasında ilişki saptanmamıştır. %90'ı adenokanser, %10'u leiomyosarkom ve lenfosarkomdur.

Pankreas primer tümörleri dışında; mide ve transvers kolon kanserleri perigastrik, peripankreatik ve çölyak lenf düğümlerinin sekonder tümörleri pankreasa invazyon yapabilirler. Meme, tiroid, akciğer kanserlerinde kan yoluyla pankreasa metastazlar olabilir. Pankreasın sekonder tümörleri nadiren pankreas fonksiyonlarında bozulma yaparlar ve klinik bulgu verirler.

EVRELEME

Son 15 yıl içinde pankreatik kanser için iki evreleme sistemi geliştirilmiştir. Japon hastalar Japanese Pancreas Society (JPS) evreleme sistemine göre evrenmiştir ⁽³⁴⁾. Bu sistem lokal tümör büyümesi ve pankreasa komşu dokuların tutulmasını değerlendirmede daha üstün iken, karmaşık bir sistemdir ve batı ülkelerinde yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Batılı hastalar Union Internationale Contra Concrum (UICC) TNM evreleme sistemine göre evrenmiştir ⁽³⁵⁾. Bu sistem primer tümörün büyüklüğüne (T), bölgesel lenf nodlarının durumuna (N) ve metastatik hastalık (M) varlığına dayanmaktadır ⁽³²⁾. Bu sistem kolay uygulanabilir olup, lenf nodu metastazını en önemli prognostik faktör olarak ele almaktadır (Tablo-2). Pankreas dışı adenokarsinomlar için TNM sınıflaması benzerdir. Pankreas kanserinde R0 rezeksiyon artık tümörün olmaması, R1 rezeksiyon mikroskopik artık tümör kalması, R2 rezeksiyon ise makroskopik artık tümörün kalması olarak tanımlanır. Bu sınıflamada evre I ve evre II tümörler pankreas başına sınırlı tümörlerdir, fakat lokal olarak SMV ve PV tutabilip, rezeksiyon alanı peripankreatik lenf nodlarını da içerir.

Evre III tümörler, T4 tümörler olup SMA ve çölyak trunkusu tutmuş tümörlerdir. Evre IV tümörler uzak metastaz yapmış periampüller tümörler olup, tipik olarak karaciğer veya peritoneal yüzleri tutar (Tablo-3).

Evre I ve erken evre II tümörler direkt olarak cerrahi adaydırlar. Büyük venleri geniş olarak tutan ileri evre II evre III tümörlerin yönetimi daha komplekstir ⁽³⁶⁾. Bu hastaları tümör yükünü ve boyutunu küçültüp ameliyat edilebilir sınırlara getirebilmek amacıyla cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapiye yönlendirilebilmektedirler. Kısa ve uzun dönem yüksek morbidite oranları ve kanıtlanabilmiş klinik yararı olmadığı için SMA ve çölyak trunkus rezeke edilmemelidir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası rezeksiyon sınırına gelen bu tip hastalar cerrahi adayı olmaktadır. Evre IV tümörler cerrahi adayı değildirler ⁽³⁶⁾.

BORDERLINE REZEKTABL TÜMÖRLER

Son yıllarda alternatif bir evreleme sistemi geliştirilmiş ve cerrahlar ve medikal onkologlar tarafından sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır ⁽³⁷⁾. Bu sistemde pankreatik tümörler, potansiyel rezektabl (PR), borderline rezektabl (BR), lokal ileri (LA) ve ileri evre (A) olarak sınıflanmaktadır. Potansiyel rezektabl tümörler direk cerrahiye yönlendirilmektedir. BR ve LA tümörler, AJCC ile uyumlu olarak evre II ve evre III hastalık olarak değerlendirilir. BR tümörlerin tanımı çalışmalara göre çeşitlilik göstermekle birlikte NCCN' ye göre sirküler olarak SMA yı < 180 den az ve PV, SMV'yi rezeke edip onarılabilir seviyede tutmuş tümörler olarak tanımlanmıştır ^(38,39). LA tümörler uzak metastaz olmadan HA , SMV ve PV'yi geniş segmenter olarak tutmuş tümörler olarak tanımlanmıştır ^(38,39). BR ve LA tümörler cerrahi öncesi kemoterapi veya kemoradyoterapi aldıktan sonra opere edilebilir seviyede olup olmadığı değerlendirilip cerrahiye yönlendirilmektedir ^(40,41).

Tablo-2 : Pankreas karsinomu için TNM evrelemesi**Primer Tümör(T)**

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
To	Primer tümör ile ilgili bulgu yok
Tis	İn situ karsinom
T1	Tümör pankreasa sınırlı ve 2 cm' den küçük
T2	Tümör pankreasta sınırlı ve 2 cm' den büyük
T3	Tümör duodenum, safra kanalı, prepankreatik dokulara yayılmış
T4	Mide, dalak, kolon veya çölyak aks, superior mezenterik arter invazyonu var

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
No	Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var.
pN1a	Bölgesel lenf bezlerinden bir tanesine yayılımı var
PN1b	Multipl bölgesel lenf noduna metastaz var.

Mx	Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor
Mo	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var

Tablo -3 Evre gruplaması

Evre 0	Tis N0 M0
Evre I	T1-2 N0 M0
Evre II	T3 N0 M0
Evre III	T1-3 N1 M0
Evre IVa	T4 N herhangi M0
Evre IVb	T herhangi N herhangi M1

KLİNİK SEMPTOMLAR VE FİZİK MUAYENE BULGULARI

Periampuller bölge tümörlerinin semptomları ve klinik bulgular genelde belirsizdir ve net değildir. En sık rastlanan semptomlar; kilo kaybı, karın ağrısı, sırt ağrısı, iştahsızlık, halsizlik, bulantı, sarılık, ishal, malabsorbsiyon, depresyon ve abdominal kitledir ⁽⁴²⁾. Hastaların çoğu, tanı konulduğunda kilosunun %10'undan fazlasını kaybetmiştir. İştahsızlık, diyabet, Wirsung kanalının obstruksiyonu ve ekzokrin yetmezliğe bağlı sekonder maldigesyon kilo kaybının nedenleridir. Pankreas kanserlerinde genellikle ağrının sebebi pankreas kapsülünün gerilmesine bağlıdır. Bunun dışında safra yolu tıkanmasına sekonder olarak ekstrahepatik safra yolları ve safra kesesi distansiyonunda da ağrı görülebilir. Ayrıca perinöral ve retroperitoneal invazyonda ağrıdan sorumludur. Ağrı sıklıkla epigastriumdadır. Bel vuran devamlı ağrılar ise çölyak invazyonu düşündürür, unrezektabilitate ile ilişkili olabilir. Sarılık, periampuller kanserlerde genellikle hastayı hekime götüren ilk belirtidir. Genel olarak periampuller kanserlerde sarılık üç şekilde görülebilir: gittikçe koyulaşır, sabit kalır, dalgalanır. Periampuller duodenum kanserlerinde sarılık nadir görülür ⁽⁴³⁾. Gizli kanamaya bağlı anemi, melena ve intestinal obstruksiyona neden olabilir. Distal safra yolu veya ampulla adenokarsinomlarında sarılık en sık görülen semptom olup, genellikle diğer temel semptomlardan önce görülür. Ampulla Wateri karsinomunda klinik sarılık aralıklı olup kolanjit ile birliktedir. Çünkü bu tümörler tekrarlayan nekroz ve tümörün yumuşaması sayesinde sarılık ve kolanjitin geçici olarak düzelmesine müsade ederler. Geçici ağrısız sarılık, anemi ve ele gelen safra kesesinden oluşan klinik üçlü ampuller kanser için nispeten özgüldür, ancak hastaların %10'undan daha az bir kısmında görülür ⁽⁴³⁾.

Dışkı spesifik bir renk kazanır. Görünüşü gümüş veya alüminyum rengine dönüşür. Bu rengi, pankreas kanalı tıkalı olduğu için absorbe edilmeyen yağ ile kanın karışması yaratır. Periumblikal bölgede kitle (Sister Joseph belirtisi) ve supraklavikuler bölgede metastatik lenf nodulu (Virchow ganglionu) palpabl pelvik kitle (Blummer's shelf) hissedilebilir. Bunlar aynı zamanda inkurabilite kriterleridir. Aşırı hepatomegali, metastazlara bağlı değilse inkurabilite kriteri olamaz.

TANISAL ÇALIŞMALAR

Laboratuvar Testleri

Periampuller bölge kanserlerinde serum bilirubin, alkalen fostataz, karaciğer fonksiyon testleri ve gama glutamil trasferaz yüksekliği görülebilir. Sarılık uzun sürerse protrombin zamanı uzayabilir. Bazı hastalarda serum amilaz yüksekliği görülebilir. Tanı ve taramada kullanılan bir dizi serum tümör belirleyicisi mevcuttur. Bunlar karsinoembriyjenik antijen (CEA), CA 19-9, CA 125, CA 50, CA 242, CA 494, CAM 17.1, TAG 72, SPAN-1, DUPAN-2, ve Elastaz-1' dir. Bu belirleyicilerin hiçbirisi pankreas ve periampuller kanser tanısı için yeterli doğruluğa ve güvenilirliğe sahip değildir.

Bu belirleyiciler arasında CA 19-9 en özgül ve hassas olanı olup, pankreas adenokarsinomu için klinik kullanımda en önemli ve en yararlı tümör belirleyicisi durumundadır. CA 19-9 Pankreas kanserli hastaların %75 inde yüksek (37 U/ml'nin üzeri) bulunur. Karaciğer, safra yolları ve bazı iyi huylu hastalıkların %10'unda ve gastrointestinal kanserlerde de yükselebilir. Sağkalıma bakıldığında postoperatif CA 19-9 düşüşü olan hastalarda sağkalım daha uzundur. Nükslerin araştırılmasında da CA 19-9 kullanılabilir. CA 19-9'un değeri 100 U/ ml üzerinde bulunur ise pankreas kanseri tanısında %99-100 pozitif belirleyici değere sahiptir ⁽⁴⁴⁾(Tablo-4) .

Tablo-4:Tümör belirteçleri

Tümör belirteci	Özgüllük %	Duyarlılık %
CEA	58-95	3-80
CA 19-9	70-98	68-80
CA 50	48-71	71-96
CA 242	65-95	68-81
CAM 17.1	76-91	67-86
P53	90-96	18-28
K-RAS	92-10	70-81

Görüntüleme Yöntemleri

1.Ultrasonografi

Periampuller bölge tümörlerinin saptanmasında % 60-70 oranında duyarlı olan ve genellikle ilk başvuru için tanı yöntemi. Pankreas kanserinin USG ile belirlenmesinde 3 cm' den daha büyük tümörlerde duyarlılığı, % 95; 1-3 cm' lik tümörlerde, % 81; 1 cm' den küçük tümörlerde ise % 50' dir. Ancak barsak gazları nedeniyle % 20 hastada iyi görüntü alınamayabilir. Renkli Doppler USG ise tümör ve tümörün pankreas etrafındaki damarlara invazyonunu %84-87 oranında doğru olarak göstermektedir. USG, olguların çoğunda karaciğer metastazlarını da güvenle göstererek, tedavi edilebilir hastalığı olmayan olgulara daha fazla ve invaziv tetkiklerin yapılmasını da engeller. Yine de, metastazı doğrulamak için USG eşliğinde karaciğer biyopsisi yapılarak histolojik inceleme için doku alınması uygun olabilir ⁽⁴⁵⁾.

2.Bilgisayarlı Tomografi

Periampüller bölge tümörlerinin tanı ve evrelemede oral ve intravenöz kontrast madde verilerek trifazik (arteriyel, geç arteriyel ve venöz faz), ince kesitli (2mm), yüksek kaliteli çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) güvenilirdir ^(38,39). Karaciğer ayrı olarak görüntülenip değerlendirilir. BT ile pankreas başı ve periampuller bölgedeki kitlelerin % 96' sı ortaya konur. BT' nin yanlış pozitifliği % 10' dan daha azdır ⁽⁴⁵⁾. Fokal pankreatit ve tümör izlenimi veren normal pankreas dokusu buna yol açar. Pankreas ve periampuller bölgeden alınan ince kesitler hem tanı hem de evreleme için çok önemlidir. BT'de bir kitle görüntülediği zaman kitle büyüklüğü ve pankreas çevresindeki dokularla ilişkisi saptanabilir, bu da rezektabiliteyi değerlendirmeyi sağlar. BT ile rezektabl olduğu saptanan tümörlerde yanlış pozitiflik %80 iken, anrezektabl olarak saptananların yanlış negatiflik %95 oranlarında izlenmektedir ⁽⁴⁶⁾. Tümör çapı rezeksiyon kriterleri içinde değildir.

Kontrast verilerek BT ile mükemmel görüntüler elde edilse de, ne peripankreatik nodal metastazları, ne de 1 cm' den küçük peritoneal ve hepatik metastazları tanımlamada yüksek değere sahip değildir. Peripankreatik veya üst abdominal lenfadenopati not edilebilir, ancak bu sıklıkla tıkanma sarılığına bağlıdır. BT çapı 1 cm' den küçük lenf nodları için spesifik değildir. Metastaz olmaksızın bu

büyükliğünün üstündeki lenf nodlarının görölmesi çok nadir olduğundan, BT' de görölürse şüpheli olarak not edilmelidir. Hepatik arter çevresi, porta hepatis, arterin çıkış yeri, çölyak trunkus veya superior mezenterik arter çevresi gibi tümörden uzaktaki lenf nodu büyümeleri kötü prognostik işaretlerdir. 1 cm' den büyük izole lenf nodları reaktif olabileceğinden cerrahi kararını olumsuz etkilememelidir. Bu nedenle rezeksiyon kriterlerine uyan hastalara rezeksiyon önerilmektedir. Çölyak aks, hepatik arterler, superior mezenterik arter ve superior mezenterik-portal venöz yapılar gibi peripankreatik ana damarlar çevresindeki yağ dokusunun korunmuş olması tümörün bu yapılara direkt bir invazyonunun olmadığı ve rezeksiyon için uygun olduğunu gösterir ^(45,46).

Tümörle çepeçevre sarılma veya damarlarda tıkanma olmadıkça SMV ve PV tutulumu rezeksiyon için kontrendikasyon olarak kabul edilmemektedir. BT pankreasın SMV-PV bileşkesine yapışıklığını %84 oranında bir doğrulukla gösterir. Yapışıklık tümör çevresindeki inflamatuvar reaksiyona bağılı olabilir, bu nedenle direkt tümör invazyonu olarak değeriendirilmemeli, gerekirse venöz rezeksiyon göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun yanı sıra SMV'nin dalları arasında, mezenterik veya PV ötesine direk yayılım, özellikle bu seviyede yapılacak rezeksiyon segmentinin kanlanması bozacağından inoperabilite kriteridir. Dahası tümör pankreas ötesine bu yolla yayıldığında, lenf nodu ve diğeri metastazlar da son derece yaygındır. Tümör SMV veya PV etrafında yayılarak, HA veya SMA'ya ulaşabilir. Eğer venöz sınırlar temizse, çevresel olarak %25'ten azı tutulmuşsa, tümörle damar arası sınır bulunabilirse rezeke edilebilir ⁽⁴⁷⁾.

SMA nın %50' sinden fazlasının tümörle sarılmış olması çok güçlü bir inoperabilite kriteridir ve bunu doğrulamak için cerrahi girişimin gerekliliğı bile şüphelidir ⁽⁴⁷⁾.

3.Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme periampuller bölge tümörlerinin tanı ve evrelemesindeki rolü henüz net değildir. Bazı çalışmalarda tümör rezektabilitesini göstermede MR' nin BT' ye görünür bir üstünlüğü olmadığı rapor edilmiştir. Buna karşın yüksek hızlı MR' nin evreleme ve rezektabilite değeriendirmesinde BT' ye

üstün olduğunu belirten yayınlar da vardır. MR tümör boyutu, lokalizasyonu, hepatik metastazların varlığı, PV ve HA hakkında bilgi verir ⁽⁴⁹⁾ .

Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) safra yollarının ve pankreatik kanalın tıkanma ve daralmalarını gösteren noninvazif bir yöntemdir. Bu yöntem ayrıca pankreatik ve bilioenterik anastomozların devamlılık ve işlevlerinin değerlendirilmesinde ameliyat sonrası erken dönemde invaziv yöntemlerin kullanılmasını engelleyecektir. Eş zamanlı volüm rendering MRCP'nin artı kalan bilier sistemi ve bilioenterik anastomozlardaki enterik sistemi değerlendirmede faydalı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur ⁽⁴⁹⁾ .

4.Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi ve Stentler

Bilgisayarlı tomografi , bilier tıkanma ve küçük çaplı pankreatik tümörleri tanımlamada nispeten hassas bir yöntem olduğundan, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) ve perkutan transhepatik kolanjiyografi (PTK) ameliyat öncesi değerlendirmede rutin olarak kullanılmamaktadır ⁽⁵⁰⁾ . Ancak tıkanma sarılığı olan bir hastada, safra taşı hikayesi varsa veya BT' de pankreatik veya periampuller kitle bulgusu yoksa ERCP tercih edilmelidir. Çoğunluk hastada preoperatif stent yerleştirilmesinin kanıtlanmış bir avantajı yoktur ⁽⁵²⁾ . Rezeksiyon düşünülen hastalarda endobiliyer stentlerin yerleştirilmesi önerilmemektedir, çünkü stent yerleştirme pankreatit ve kanama komplikasyonlara neden olabilir ve postoperatif pankreatik fistüllerin görülme sıklığını arttırabilir ⁽⁵¹⁾ . Bu komplikasyonlar ameliyatı geciktirir. ERCP sonrasında nekrotizan pankreatit gelişmesi durumunda operasyon imkansız hale gelebilir. Ameliyat öncesi biliyer drenaj yara yeri enfeksiyonunu, intraabdominal enfeksiyon oranını ve postop mortaliteyi arttırır. Bu nedenle biliyer stentler, ameliyatının beklemesi gereken hastalarda kaşıntıyı hafifletmek, yüksek INR değerleri olan kolestaza bağlı karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda, serum bilirubin düzeyinin >18 mg/dl üzerinde olması durumunda ve sepsisli, beslenmesi bozuk ve tıbbi olarak riskli bazı hastalara ameliyat morbidite ve mortalitesini azaltmak için kullanılmalıdır. ERCP ve stentleme aynı zamanda BR, LA ve metastatik inoperabl, nonrezektabl hastalarda sarılığı düzeltmek için, palyatif amaçlı olarak da kullanılır. Daha az rejjyonel inflamasyona

neden olması ve rezeksiyona gidebilecek hastalarda perop çıkartılmasının daha kolay olması nedeniyle metal stentlere göre plastik stent kullanımı tercih edilmektedir ⁽⁵³⁾.

5.Perkütan Transhepatik Kolanjiografi

Yüksek derecede bilier obstrüksiyonu bulunan hastalarda, Perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK) uygun bir girişimdir. Rekonstrüksiyon için kullanılacak olan proksimal bilier anatomiye ortaya koymak açısından çok faydalıdır. Perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK), koledok kanalının distalindeki tıkanmayı gösterebilir. ERCP'nin başarısız olduğu olgularda tıkanıklığın proksimaline ulaşımı sağlar. İntrahepatik safra yolları dilate ise %100'e yakın başarı sağlar. Pankreas ve periampuller bölge ile ilgili çok az bilgi verir veya hiç vermez. PTK genellikle, biliyer ağacın perkütan transhepatik yolla kateter drenajı ile birlikte yapılır. Kateterin tümörün içinden geçirilerek duodenuma yerleştirilmesi ile internal drenaj sağlanabilir. PTK, daha önce mide rezeksiyonu veya pankreatikoduodenektomi geçirmiş ve ERCP ile safra yolları kateterizasyonu başarısız olmuş sarılıklı hastalarda da uygulanabilir. PTK'nın komplikasyonları sepsis, kanama, karaciğer subkapsuler hematomu, kolanjit ve safra peritonitidir.

6.Positron Emisyon Tomografisi

Positron emisyon tomografisi (PET-CT) yeni bir görüntüleme tekniği olup yüksek maliyeti nedeni ile periampüller bölge tümörlerinde rolü belirlenme aşamasındadır. Pankreatik kanserin karaciğer metastazlarını göstermede, BT veya ultrasonografiden daha güvenilirdir. Ayrıca lenf nodu metastazlarını göstermede, kronik pankreatit ile pankreas kanserinin ayırt edilmesinde de CT'ye oranla daha güvenilir olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Bu yöntem yüksek maliyet nedeni ile yaygın olarak kullanılmamaktadır. NCCN kullanımını ne önermektedir ne de tam olarak dışlamaktadır ^(38,39).

7.Anjiyografi

Ameliyat öncesi evreleme ve rezektabilitenin değerlendirilmesi amacı ile anjiyografinin yeri sınırlıdır. İnvaziv bir işlem olması ve yanlış pozitif ve yanlış

negatiflik oranlarının yüksek olması nedeniyle sık kullanılan bir yöntem değildir. En sık anomali, sağ hepatik veya ana hepatik arterin SMA'dan çıkmasıdır. Fakat CT anjiografi de aynı detayı verebildiği için, anjiografi çok tercih edilmez ⁽⁴⁸⁾ .

8.Endoskopik Ultrasonografi

Endoskopik ultrasonografinin evrelemede, damar invazyonu ve küçük tümörlerin tespitinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Özellikle PV ve SMV invazyonun tespiti, tümörün rezektabilitesi, peripankreatik lenf ganglionlarının değerlendirilmesine ve hastanın ameliyata aday olup olmadığına karar vermede önemlidir⁽⁵⁴⁾. Pahalı olması, sedasyon gerektirmesi, karaciğerin değerlendirilmesinin sınırlı olması ve uygulayan kişiye bağlı bir yöntem olması endoskopik USG'nin rutin kullanılmasını sınırlayan faktörlerdir. Endoskopik USG ile tespit edilen tümörlerden ve lenf ganglionlarından, ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilmektedir. Genelde endoskopik USG ve biyopsi, ameliyat düşünülmeyen hastalarda, pankreatik lenfoma şüphesi olanlarda ve BT veya ERCP'de gösterilemeyen fakat pankreas veya periampuller kitleden şüphelenilen hastalarda önerilir ^(55,56) .

Ameliyat Öncesi Biyopsi Endikasyonu

Pankreas veya periampuller kitlesi olduğu kabul edilen, genel durumu iyi olan tıkanma sarılıklı hastalarda malignitenin histolojik teyidi gereksizdir, çünkü ameliyat kararı hastanın klinik durumuna ve radyolojik bulgulara bağlıdır. Az olsa da, ince iğne aspirasyon sitolojisinin (İİAB) kanama, iğne hattına tümör ekilmesi veya tümörün yayılması gibi komplikasyonları vardır. Bu yöntemin sensitivitesi %85-90, spesifitesi %95-100 dür ^(57,58). Bazen biyopsi sonrası pankreatit görülebilir. Malignitenin histolojik olarak gösterilmesi, neoadjuvan protokollere aday hastalar veya cerrahiye uygun olmayıp palyatif kemoterapi, radyoterapi için uygun bulunan hastalarda önemlidir. Genelde klinik olarak rezektabl pankreatik kitlesi olan genel durumu iyi olan hastalarda ameliyat öncesi veya ameliyat esnasında biyopsinin yeri yoktur ^(59,60).

Kolay ve güvenilir bir şekilde ulaşılabilen duodenal veya ampuller kitlelerde endoskopik olarak veya ameliyat esnasında biyopsi alınabilir. Bununla beraber,

endoskopik biyopsi yalancı negatif sonuç verebilir. Duodenal veya ampuller kitlenin benign olduğu ancak kitlenin tam çıkarılmasından sonra doğrulanabilir.

Evreleme Laparoskopisi

Son yıllarda yüksek teknolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak önceki yıllara oranla daha az sıklıkla evreleme laparoskopisi yapılmaktadır. BT ve MRI da kanıtlanmamış şüpheli metastatik lezyonlar ve preop CA 19-9 değerinin >1000 mg/dl olması durumunda laparatomiden önce yapılması önerilmektedir. Karaciğer, peritoneal yüzler ve diğer viseral organlar dikkatlice incelenir, şüpheli lezyonlardan biyopsi alınıp frozen'a gönderilir. Ek olarak mezenter kök ve transvers kolon direkt tümör invazyonu açısından değerlendirilir⁽⁵³⁾.

Ameliyat Endikasyonu

Periampuller bölge tümörlerinin klinik tanısının konulması her zaman kolay ve basit olmayabilir. Doku tanısının konulması zorunlu değildir, bu işlem yapıldığı zaman ameliyatı zorlaştırabilir ve ameliyattan en fazla fayda görebilecek hastaları bu işlemde mahrum bırakabilir.

Literatürde pankreatik veya periampuller malignite tanısı konulup rezeksiyon yapılanların yaklaşık %5'inde benign bir durum vardır ⁽⁶¹⁾. Günümüzde PD'nin güvenilirliği (ameliyat mortalitesi %5'ten az), PD'den sonra hayat kalitesinin iyi olması ve ameliyatın semptomları ortadan kaldırmasından dolayı bu yaklaşım doğrudur. Cerrahi rezeksiyon yalnızca lokal ve bölgesel hastalığı olanlara fayda sağlar. Sistemik metastazları ihtimal dışı bırakmak için ameliyat öncesinde uygun görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerekir. Rezeksiyona aday olanların büyük bir abdominal işleme dayanabilmeleri için genel durumlarının ve fizyolojik rezervlerinin iyi olması gerekir. Genç, sağlıklı hastalarda fizyolojik durumun değerlendirilmesi kolay olabilir, yandaş hastalığı olanlarda majör organ ve sistem fonksiyonları dikkatlice değerlendirilmelidir. PD için kronolojik yaş kesin bir kontrendikasyon olmamalıdır.

PERİAMPULLER BÖLGE KANSERLERİNDE CERRAHİ

Standart PD (Whipple ameliyatı) periampuller bölge patolojileri için en sık yapılan ameliyattır. Ameliyat mortalitesi deneyimli merkezlerde % 5' den az, komplikasyon oranı % 25-40 arasındadır. Cerrahi tekniğin ve ameliyat sonrası bakım koşullarının gelişmesi ile morbidite oranları % 5-10' lara düşmüştür. Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi(PPPD), standart Whipple ameliyatından sonra görülen postgastrektomi semptomlarını önlemek amacıyla tanımlanmıştır. Whipple ameliyatından farkı, midenin rezeke edilmemesi ve pilorun altında 2-3 cm duodenumun korunmasıdır. Standart Whipple ameliyatına göre daha az lenfatik diseksiyon yapılıyor olarak görülmesine rağmen sağkalım oranı daha düşük değildir⁽¹³¹⁾.

Standart Pankreatikoduodenektomi

Standart Pankreatikoduodenektomi'ye (SP) sağ subkostal veya üst orta hat insizyonu ile başlanır. Karaciğer ve diğer peritoneal yüzeyler metastaz açısından dikkatli bir şekilde incelenir. Geniş bir Kocher manevrası yapılarak tümörün retroperitoneal alana veya superior mezenterik artere invazyon yapmadığı teyit edilir. Bu arterin posterior ve medial tarafı palpe edilerek gros tümör yayılımı ekarte edilir. Ameliyat öncesi çekilen BT ile tümör-damar ilişkisinin değerlendirilmesine güvenilir, bununla beraber, yalancı negatiflik olabilir ve unsinat proses bölgesinde negatif sınır elde etmek sorun olabilir. Eksplorasyonda rezeksiyon sahasının dışına tümör yayılımı saptanmaz ise insizyon genişletilir. Sağ kolon hepatik fleksuranın aşağı doğru serbestleştirilmesi ile mobilize edilir ve Kocher manevrası superior mezenterik venin sağ lateral yanına kadar devam ettirilir. Gastrokolik ligaman açılır ve büyük omentum transvers mezokolonun sağ yarısından serbestleştirilerek bursa omentalise girilir. Böylece pankreasın ön yüzü tamamen ortaya konmuş olur. Gastrokolik venöz trunkus kesilerek superior mezenterik venin ön ve lateral yanları gözlenir. Bu aşamada pankreas boynu ile superior mezenterik- portal ven bileşkesi arasındaki ilişki değerlendirilmelidir. Bu superior mezenterik- portal ven bileşkesi ön yüzü ile pankreas arka yüzü arasına dikkatli bir şekilde künt klemp geçirilmesi ile yapılır. Daha sonra gastrohepatik ligaman kesilir, sağ gastrik ve gastroduodenal

arterler bağlanır ve kesilir böylece suprapankreatik portal ven açığa çıkarılır. Bu esnada A. hepatica propria, sağ ve sol hepatik arterler ve gastroduodenal arter iyice ortaya konmalıdır. Arteryal anatomi oldukça değişik şekillerde olabilir, yaklaşık %18 vakada sağ hepatik arter, çölyak trunkustan değil, doğrudan superior mezenterik arterden kaynaklanabilir ve pankreas başı boyunca seyredebilir. Bu vakalarda rezeksiyon yapılırsa vasküler rekonstrüksiyon gereklidir. Gastroduodenal arter, porta hepatis ve hepatik arterden uzak olarak, antrum ve duodenuma yakın olarak bağlanmalıdır. Bu aşama superior mezenterik ve portal venlerin ön yüzü ve pankreasın arka yüzü arasında tümörsüz bir alandan ilerlemeyi sağlar. Tümörsüz alanın olması nispeten rezektabiliteyi gösterir. Tümör superior mezenterik ven veya portal venin posterior lateral duvarına fiks olsa bile bu plan sıklıkla oluşturulabilir. Posterolateral yapışıklık genelde duodenum veya pankreas kesilmeden ortaya çıkmaz ki; bu aşamada cerrah PD'ye başlamış durumdadır. Bu da pankreas cerrahlarının bu durumla başa çıkmaları için bir teknik stratejilerinin olması gerektiğinin önemini ortaya koyar. Venöz rezeksiyon gerekirse, rezeksiyonun son aşamasına bırakılmalıdır. Venöz rezeksiyonun genişliğine göre superior mezenterik - portal ven bileşkesinin rekonstrüksiyonu lateral venorafı, primer ucuca anastomoz veya interpozisyon grefti ile yapılabilir. Burada dıştan güçlendirilmiş polytetrafluoroetilen greftleri de tatmin edici olarak kullanılabilir. Rezektabilite teyid edildiğinde, safra kesesi karaciğer yatağından ayrılır ve duktus hepaticus communis mobilize edilip sistik kanalla birleştiği yerin hemen proksimalinden kesilir. Eğer koledok kanseri, ampulla wateri tümörü veya safra kanalını içine almış bir pankreas başı kanseri söz konusuysa, tümörün üstünde 2 cm'lik sınır bırakılacak şekilde ana hepatik kanal bifurkasyon 1 veya 1,5 cm'ye kadar rezeke edilmelidir. Rezeksiyon işlemi yapılırken, hepatik kanalda tümör kalmamasına özen gösterilmelidir. Çünkü tümör nüksünün en önemli yerlerinden biri bu bölgedir. Distal safra kanalı tümörün açılmasını engellemek için bağlanmalıdır. Proksimal safra kanalı geçici olarak klempe edilir veya bağlanır. Treitz ligamanı mobilize edilir ve jejunum Treitz ligamanının 8-10 cm distalinden kesilir. Jejunum mezenterisi duodenumun dördüncü kısmına doğru kesilir ve bağlanır. Mobilize edilen duodenum ve jejunum superior mezenterik damarların altından supravezikalik alana geçirilir. Sağ gastroepiploik arter kesilir ve iskeletize edilen duodenum pilorun 3 cm distalinden kesilmek üzere

hazırlanır. Bu aşamada pankreas boynu portal venin önünden kesilip laterale doğru asılır ve venöz dalların görülmesi sağlanır. Portal-superior mezenterik ven, portal ven oluşunda yoklanarak unsinat prosesden gelen venöz dallar bağlanır ve kesilir. Bu manevra portal venin mediale doğru çekilip superior mezenterik arterin ön yüzünün açığa çıkmasını sağlar. Superior mezenterik arter ön ve lateral duvarı çevresindeki yumuşak doku retroperitoneal sınır olup, lokal nüksün yüksek oranda görüldüğü bölgedir. Superior mezenterik arter iskeletize edilir ve unsinat prosese giden dallar klemple tutulur, kesilir ve bağlanır, bu pankreas unsinat prosesinin tam olarak çıkarılmasına izin verecek azami sınırı sağlar. Bu esnada inferior pankreatikoduodenal arterin izole edilip bağlanmasına özellikle dikkat edilmelidir. Çıkarılan spesimen patoloji laboratuvarına gönderilmeden önce, spesimenden elde edilen sınırlar, safra yolu, pankreas boynu ve unsinat prosesi içermelidir. Safra yolu, pankreas boynu ve unsinat proste pozitif kenarlar mümkün ise temiz sınır elde edilene kadar daha ileri rezeksiyonu gerektirir. Bundan sonra rekonstrüksiyon aşamasına geçilir. Rekonstrüksiyon sırayla basamak basamak yapılmalıdır. Kesilen jejunum ucu transvers mezokolonda kolik damarların sağından yapılan küçük bir insizyondan veya superior mezenterik damarların altından geçirilir. Anastomoza ilk olarak pankreatikojejunostomi ile başlanır. Ancak anastomoz sızıntısına karşı dikkatli olunmalıdır. PD sonrası en sık görülen komplikasyon ve ölüm nedenleri pankreatikojejunostomi kaçağı ile ilgilidir ve %9-18 oranında görülmektedir ⁽⁶²⁾. Bu durum pankreatik kanal dilatasyonu olmaksızın PD uygulanan erken periampuller vakalarda büyük bir problem oluşturmaktadır. Eğer, pankreatik kanal dilate ise, pankreatik anastomozda çift kat uçyan dukto-mukozal pankreatikojejunostomi seçilmelidir. Dikişlerin doğru bir şekilde konulması ve anastomozun açık kalmasını sağlamak için serbest yüzen bir silikon kateter kullanılabilir. Anastomoz yapılmaksızın, sadece pankreatik kanalın bağlanması, bazı gruplarda tercih edilmiştir. Fakat eksternal fistül oranının ortalama %50 sıklıkta görülmesi üzerine, terkedilme eğilimine girilmiştir. Pankreatikojejunostomi ve pankreatikogastrostomi kabul edilebilir alternatiflerdir. Pankreatikojejunostomi anastomozunun 4-6 cm distalinden uç yan hepatikojejunostomi tek kat, tek tek veya devamlı olarak absorbabl dikişle yapılır. Bu anastomozun 8-10 cm distalinden antekolik uç-yan duodeno-jejunostomi oluşturulur ve jejunum mezokolonu çaprazladığı yere tespit

edilir. Treitz ligamanı hizasındaki açıklık kapatılır. Subhepatik alan ve pankreatik anastomoza yakın sahaya rutin olarak intraperitoneal dren konulur.

Pilor Koruyucu Pankreatikoduodenektomi

Standart PD ameliyatından sonra görülen postgastrektomi belirtilerini önlemek amacıyla traverso ve longmire tarafından 1978 yılında tanımlanmıştır⁽⁶³⁾. Pankreas başı veya periampuller malignenside pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi (PPPD), standart PD girişimine tercih edilebilir. Standart PD'ye benzer olmakla birlikte, midenin tamamının, pilorun ve duodenumun proksimal segmentinin korunması ile standart teknikten ayrılır. Pilor korunduğunda, pilorik ve perigastrik nodlar çıkarılmadığından dolayı bazı cerrahlar pankreas başı kanserlerinde standart PD'yi (distal gastrektomi ile birlikte) tercih ederler. Her ne kadar çıkarılan nodal doku açısından daha az radikal gözükse de, pilorun korunması ile uzun süreli sağkalımın etkilenmediği gösterilmiştir⁽⁶⁴⁾. Sonuç olarak postoperatif mortalite ve morbiditede anlamlı farklar olmamakla birlikte daha kısa ameliyat süresi, daha az kan kayıpları ve daha kısa hastanede yatış süresi gibi avantajlarının olduğu bildirilmiştir⁽⁶⁵⁾.

Vasküler Rezeksiyon

Periampüller bölge ve pankreas başı SMV, PV, SMA, HA, çölyak trunkus, VCI, aort gibi majör arter ve venlerle yakın komşuluk içersindedir. Periampüller bölge tümörleri büyük sıklıkla bu bölgedeki arter ve venlerle iştirakli olabilmektedir. Şüphe halinde neoadjuvan kemoterapi açısından değerlendirilme yapılmalıdır.

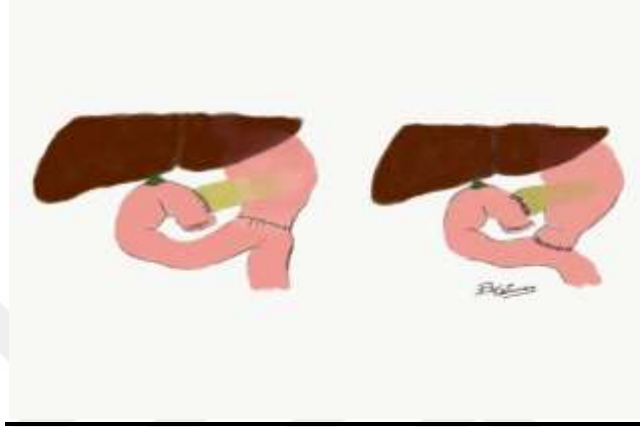
SMV, PV ve SMV-PV konfluens rezeksiyonu ve rekonstruksiyonu tecrübeli ellerde güvenle yapılabilir. Bu bağlamda yapılan bir metatanalizde perioperatif mortalite ve morbidite oranları, SP/PPPD yapılırken venöz rezeksiyon yapılan ve yapılmayan hastalarda anlamlı olarak farklılık göstermemiştir⁽⁶⁶⁾.

SMA ve HA en sık tutulan arterlerdir. SMA rezeksiyonu ve rekonstruksiyonu yüksek morbidite ile seyretmektedir ve bu yüzden çok sık uygulanmaz. HA rezeksiyonu daha sık uygulanmaktadır⁽⁶⁷⁾. Juguler ve yüzeyel safen ve sıklıkla

rekonstrüksiyon için kullanılmaktadır. 2011 de yayınlanmış bir metaanalizde hepatik arter rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu yapılmış hastalar incelenmiş morbidite %53,6,mortalite %11,8 bulunmuştur ⁽⁶⁷⁾.

A

B



Şekil 4.A.Standart PD B.Pylor koruyucu PD

Lenf Nodu Diseksiyonu

Pankreas başı duktal adenokarsinomu nedeni ile potansiyel küratif rezeksiyon yapılan hastalarda lenf nodlarına metastaz olmasının tümör nüksü ve uzun yaşam süresi üzerine önemli etkisi vardır. 1973 yılında Fortner periampuller tümörlü hastaların uzun dönem sağkalım süresini iyileştirmek adına radikal pankreatik rezeksiyonu ileri sürdü⁽⁶⁸⁾. Batılı ve Japon cerrahlar tarafından uzun yıllar gerçekleştirilen prosedür, zorluğu, komplikasyon oranının yüksekliği ve surviye katkısının olmaması nedeniyle terk edildi. Fakat Japon cerrahlar Fortner' in genişletilmiş PD konseptini, genişletilmiş lenfadenektomi olarak devam ettirdiler ⁽⁶⁹⁾. Bu konuda bir standart ortaya koyma ihtiyacı Avrupa konsensus konferansının toplanmasını zorunlu kılmıştır (Tablo-5). 1998 yılında İtalyada yapılan toplantıda standart, radikal ve genişletilmiş lenfadenektominin tanımları yapılmıştır ⁽⁷⁰⁾.

Genişletilmiş radikal lenfadenektominin sağkalım üzerine bir katkısının olmadığı genel kabul görmektedir. Bununla birlikte en uygun, optimum seviyede ve genişlikte lenf nodu diseksiyonun standartlarının ortaya koyulması; hasta sağkalımı, evreleme, post operatif komplikasyonların azaltılabilmesi için elzemdir. Bunu doğru bir biçimde ortaya koyabilmek adına doğru evreleme için minimum diseke edilmesi gereken lenf nodu sayısını, metastaz açısından en yüksek risk altındaki istasyonları bilerek ve preop ve/veya intraoperatif metastatik lenf nodlarının değerlendirilip yapılan diseksiyon sonucu post op fayda-zarar dengesinin en iyi şekilde sağlanabilmesi gerekmektedir. Doğru evreleme ve prognostik değer taşıması açısından en az 15 adet lenf nodu diseke edilmelidir^(71,72,73,74,75,76).

Tablo-5.Diseke edilmesi önerilen lenf nodu istasyonları

Yazar	Lenfadenektomi	Lenf nodu istasyonları	SMA	Çölyak
Pedrazzoli(1998)	Standart	12,13,14 17	Hayır	Hayır
	Radikal	8,9 12,13,14 16a2b1,17	Evet	Evet
	Genişletilmiş rad.	8,9 12,13,14 16a1a2b1b2,17	Evet	Evet
Samra (2008)	En blok rezk.	4,8,9, 12,13,15 17	Evet	Hayır
Tol et al(2014)	Standart	5,6,8, 12,12,14 17	Hayır	Hayır
Yeni tanım(2014)	Standart	6,8 12,13,14 16b1 17	Hayır	Hayır

Sonuç olarak standart bir lenfadenektomi küratif pankreas cerrahisinin ayrılmaz bir parçası olarak riski arttırmadan metastaz riski en yüksek olan 6, 8, 12, 12, 14, 16b1 ve 17 nolu lenf nodu istasyonları diseke edilerek gerçekleştirilmelidir⁽⁷⁷⁾.

Pankreatik Anastamoz Teknikleri

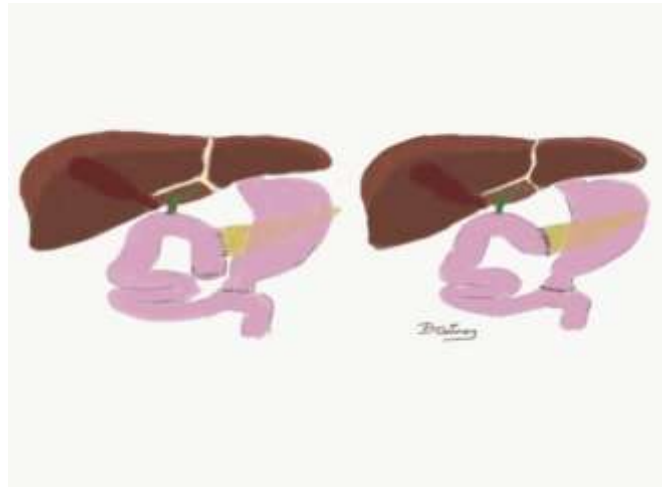
Literatürde tanımlanmış birden çok pankreatikojejunostomi tekniği vardır. Bunlar arasında en sık kullanılan anastomoz şekilleri uç-uca invajinasyon (Şekil-5A) ve uç-yan anastomozdur (Şekil-5B). Uç-uca invajinasyon şeklinde anastomozda

remnant pankreas boynu jejunum lümeni içine geçirilir. Pankreas kanalı ile jejunum mukozası arasında yapılan anastomoz invajinasyon şeklinde anastomoza iyi bir alternatiftir (ducto-mukozal) ⁽⁷⁸⁾.

Blumgart Anastamoz tekniği diğer yöntemlerden bir miktar farklılık gösterir. 4 adet transpankreatik sütürler pankreası anteriordan posteriora doğru tam kat geçerek posteriordan çıkarılır. Ardından aynı sütürler jejunal segmenten seromuskuler şeklinde geçildikten sonra pankreasın bu kez posteriordan anteriora doğru kat ederek geçilir. Pankreas ön kapsülü üzerinde sütürler asılır. Burada önce geçilen sütürler ile en az 5-10 mm mesafe oluşturacak şekilde olmalıdır. Ardından jejunum üzerin ufak bir insizyon açılır ve PDS 5/0 ile duct-to-mukozal anastamoz gerçekleştirilir. Son olarak askıya alınan U sütürler ile jejunum ön yüzünde benzer şekilde geçildikten sonra bağlanırlar böylece jejunum serozası remnant pankreas üzerinde tam dönecek şekilde sarmış olur ⁽⁸⁰⁾. Greene ve arkadaşlarının tarif ettikleri pankreatikojejunostomi şeklinde jejunumun antimezenterik yüzüne pankreas kanalı kadar seromuskuler insizyon yapılır. Sonraki aşamada pankreas kapsülünün arka yüzü ile jejunum insizyonun arka yüzü sütüre edilir. Daha sonra jejunum mukozası ile pankreatik kanal arasına duktomukozal anastamoz yapılır. Pankreasın ön yüzü ile jejunum insizyonu ön yüzü sütüre edilir. Dunking tipi anastamoz, genellikle pankreas kanalı bulunamadığında veya anastomoza uygun olmadığında tercih edilir. Pankreas mide arka yüzüne anastamoz edilir ⁽⁷⁹⁾. Modifiye Dunking tipi anastomozda ise pankreatikojejunostomi uç-yan olarak yapılmıştır.

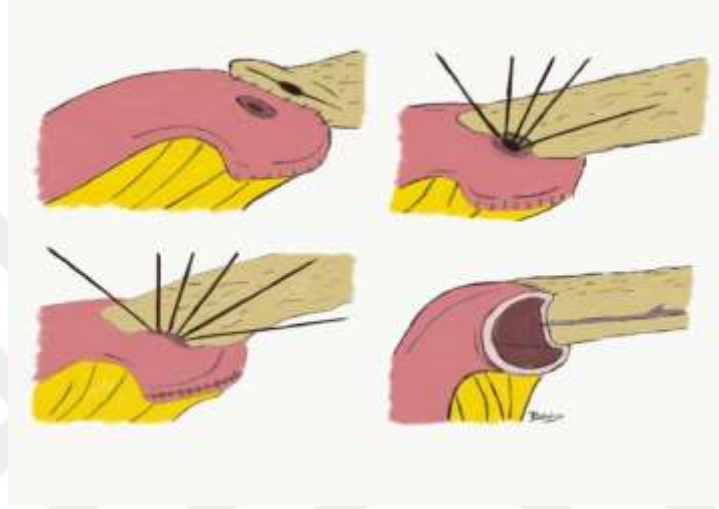
A

B



Şekil 5.A.Uç-yan duktojejunostomi B.Uç-uca invajinasyon

Pankreatik anastomoz kaçağı riskini ve oranını minimize edebilmek amacıyla çeşitli anastomoz teknikleri denenmiştir: end-to-end, end-to-side, dukto mukozal anastomoz ile birlikte kullanılan dunking pankreatikojejnunostomi ile birlikte pankreatikogastrostomi. Bahsedilen bütün tekniklerde anastomoz kaçağı oranları benzerdir(%1-15) ⁽⁸¹⁾.



Şekil 6. End to Side Duct-o-Mukozal Anastamoz Tekniği

CERRAHİNİN SONUÇLARI

Cerrahi olarak çıkarılma oranı, ampulla wateri tümöründe % 70-80, duodenal tümör ve distal koledok tümöründe % 50-60 olmak üzere, periampuller kanserlerde oldukça yüksek oranlardadır. Pankreas başı kanseri için ise bu oran % 15-20' dir. Sağ kalım oranını belirleyen başlıca faktör, tümörün lokalizasyonudur. Rezeksiyona uygun duodenum, distal koledok ve ampulla kanseri için 5 yıllık sağkalım oranı % 20-40 iken, rezektabl pankreas başı kanseri için bu oran % 5-20 olarak belirlenmiştir. Mortalite oranındaki belirgin azalmaya rağmen ameliyat sonrası komplikasyon insidansı halen yüksektir. Standart Whipple operasyonunda perioperatif mortalite % 5' in altında ve morbidite % 30-50 civarında gerçekleşmektedir.

Standart Whipple girişimi sonrasında, dumping sendromu, diare, dispeptik şikayetler ve marginal ülser gibi komplikasyonlar, pilor koruyucu Whipple operasyonuna göre daha fazla oranda görülmektedir. Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi girişiminden sonra % 30-50 oranında gecikmiş mide boşalımı bildirilmiştir ^(82,83).

Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomide gıda alımı ve kilo artışı bariz olarak daha iyidir, gastrik ve jejunal ülserler % 5' den daha az görülür. Standart Whipple girişimi yapılan hastalarda ise bu oran % 20 civarındadır. Pilor koruyucu whipple dumping sendromu gibi sindirim ile ilgili klinik bozukluklar görülmemiştir. Hayat kalitesi daha iyidir, daha az hastanede kalım süresi sağlar. Beslenme ve sindirim fonksiyonu, pilor mekanizması korunduğu için normal olarak gelişir ⁽⁶⁵⁾.

PERİAMPÜLLER BÖLGE CERRAHİSİNDE ANASTOMOZ KAÇAĞI

Pankreatikoduodenektomi'den sonra en önemli komplikasyon, pankreatik fistül (PF) gelişmesidir ^(84,85). Pankreatik fistül oranı %2-50 arasında bildirilmiştir. Bu geniş aralığın nedeni fistülün, uluslararası kabul edilen bir tanımının olmamasıdır. Ancak 2005 yılında yapılan "International Study Group on Pancreatic Fistula" ⁽⁸⁶⁾(ISGPF) konsensüs toplantısından sonra standart hale gelmiştir. Burada pankreatik fistül, PD sonrası 3 gün süresince karın içi dreninden 3 farklı zamanda ölçülen içeriğinin amilaz konsantrasyonunun, serum amilaz konsantrasyonundan veya hastanenin üst limit değerinden 3 kat yüksek çıkması olarak kabul edilmiştir.

Pankreatik fistül derecelendirilmesi ISGPF'ye göre 3 grupta sınıflandırılır.

Grade A Fistül: Geçicidir. Bu aşamada klinik belirti yoktur. Hasta klinik olarak iyidir, antibiyotik, octreotid, parenteral tedavi ihtiyacı yoktur. Fistülün drenajı postoperatif konforu etkilemez. Konservatif tedavi ile düzelir.

Grade B Fistül: Hastada karın ağrısı, ateş, lökositoz gibi klinik belirtiler mevcuttur. Parenteral veya enteral nutrisyon başlanır. Hastanede kalış süresini uzatır. USG ve BT ile drenin yeri kontrol edilir ve belirgin koleksiyon varsa dren yenilenebilir ya da perkütan drenaj ihtiyacı olabilir. Genellikle konservatif tedavi yeterli olur.

Grade C Fistül: Hayatı tehdit eden bir durumdur ve postoperatif takipte major değişiklikler gerektirir. Parenteral veya enteral beslenme, IV antibiyotik tedavisi, octreotid verilmesi ve yoğun bakım ihtiyacı gerektirir. BT taranmasında endişe verici peripankreatik toplanmaları gösterebilir. Relaparotomi veya perkütan drenaj ile müdahale gerektirir. Sepsis ve çoklu organ yetmezliği gelişebilir.

PERİAMPÜLLER BÖLGE CERRAHİSİNDE ADJUVAN TEDAVİ

Günümüzde adjuvan terapi periampuller bölge tümörlerinde multimodal tedavi yönetiminin bir parçası olarak kabul edilmektedir ⁽⁸⁷⁾. Küratif amaçlı olarak yapılan rezeksiyonlardan sonra tek başına kemoterapi uygulanması yeterli olmamaktadır. Kombine kemoterapi ve radyoterapi kullanımının, küratif amaçlı yapılan rezeksiyon sonrası sağkalım oranını arttırdığı bildirilmiştir⁽⁸⁸⁾.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız SBÜ Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 14.12.2016 tarihli ve 538 sayılı kararına göre etik açıdan uygun bulunmuştur.

Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmamızda, yıllar içinde artan sayıda PD yapılan bir hepatopankreatikobiliar cerrahi merkezi statüsüne ulaşan merkezimizde Ocak 2009 –Ocak 2017 arasında yapılan PD vakaları incelenmiştir. Ulaşılan veri ve bulgular sonucunda morbidite mortalite oranları ve diseke edilen lenf nodu sayılarındaki değişimler değerlendirilerek, vaka sayımızın artışına ve cerrahi tekniğimizin gelişimine bağlı olarak morbidite ve mortalite oranlarındaki düşüş, diseke edilen lenf nodu sayılarındaki artış ortaya koyulmaya çalışılmıştır.

Sağlık bilimleri üniversitesi Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi 2009 -2017 yılları arasında hepatopankreatikobiliar cerrahi kliniğinde periampuller bölge tümörü nedeniyle pankretikoduodenektomi ameliyatı yapılan 100 hasta değerlendirmeye alındı. Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Patoloji Anabilim Dalı'ndan alınan patoloji raporlarına göre PD yapılan hastalardan disseke edilen lenf nodu sayılarının ve metastatik lenf nodu sayılarının sağ kalım üzerine etkileri değerlendirildi. Hastalık evrelemesi American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM sistemine göre yapıldı. Hastalar daha sonra ameliyat edildikleri yıllara göre <2010(1. Grup), 2011-2012 (2 Grup), 2013-2014 (3. Grup), 2015-2017 (4. grup) olarak 4 gruba ayrıldı. 1,2,3 ve 4. Grup için 1 yıllık sağkalım;1,2,ve 3 yıllık

gruplar için 3 yıllık sağkalım;1 ve 2. Gruplar için 5 yıllık sağkalım ayrı ayrı değerlendirildi.

Hastaların yıllara göre, pankreatik fistül oranları, erken peroperatif mortalite oranları, komplikasyon oranları, postoperatif hastanede kalış süreleri, Dindo-Clavien'e göre mortalite ve morbidite oranları ayrıca disseke edilen lenf nodu sayıları değerlendirildi. Genel olarak operasyon sonrası komplikasyonları değerlendirmeye yönelik olan Clavien sınıflaması 1992 yılında Clavien ve ark.'ları⁽⁸⁹⁾ tarafından genel cerrahi uygulamaları için ileri sürülmüştür. Bu sınıflamanın hastanede kalış süresini değerlendirmeye almaması, hayatı tehdit eden komplikasyonları sınıflamadaki ve kalıcı komplikasyonların değerlendirmedeki eksiklikleri gibi bir takım yetersizlikleri nedeniyle ilerleyen zamanda Dindo ve Clavien⁽⁹⁰⁾ ve modifiye Clavien sınıflamaları ileri sürülmüştür.

Erken postoperatif morbidite, sistemik komplikasyonlar ve cerrahi komplikasyonlar ayrı ayrı olarak değerlendirildi. Pankreatik fistül tanımı olarak, PD sonrası 3. gün bakılan dren sıvısı amilaz değerinin serum amilaz değerinden veya hastane labarotuarının üst sınır olarak belirlediği amilaz değerinden 3 kat yüksek olması olarak kabul edildi. Pankreatik fistül derecelendirilmesi ISGPF'ye göre sınıflandırıldı⁽⁹¹⁾.

Tablo -6. Dindo-Clavien Sınıflaması

Grade	Komplikasyon
Grade I	Farmakolojik, cerrahi ve radyolojik müdahale gerektirmeyen normal operasyon sonrası dönemdeki değişiklikler
Grade II	Grade I’de kullanılan medikal ilaçlar haricinde kullanılmayı gerektiren durumlar
Grade IIIA	Genel anestezi gerektirmeyen cerrahi, endoskopik veya radyolojik müdahale gerektiren durumlar
Grade IIIB	Genel anestezi gerektiren cerrahi, endoskopik veya radyolojik müdahale gerektiren durumlar
Grade IVA	Tek organ işlev kaybı söz konusu olan ve hayatı tehdit eden durumlar
Grade IVB	Çoklu organ işlev kaybı ve hayatı tehdit eden durumlar
Grade V	Ölüm

Hastaların hastanede kalış süresi operasyon günü ile taburculuk günü arasında geçen gün sayısı olarak kayıt edildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Sağkalım analizinde Cox-regresyon (tek değişkenli-çok değişkenli) ve Kaplan Meier Kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada Ocak 2009-Ocak 2016 tarihleri arasında Sağlık bilimleri üniversitesi Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde perianpüller bölge tümörü nedeni ile PD operasyonu uygulanan 100 hasta değerlendirmeye alınmıştır.

Hastaların 49 (% 49) tanesi kadın 51 (%51) tanesi erkektir. Hasta yaş aralığı 22 ile 84 yaş arasında olup ortalama 61 (60,2±11,9) dir. Hastanede kalış süreleri 1 gün ile 62 gün arasında değişmekte olup ortalama 10 gün bulunmuştur. Hastalar ameliyat edildikleri yıllara göre < 2010 (1. Grup), 2011-2012 (2 Grup), 2013-2014 (3. Grup), 2015-2017 (4. grup) olarak 4 gruba ayrıldı.1.grupta 18 hasta (%18), 2. Grupta 13 hasta (%13), 3. Grupta 28 hasta (%28), 4. Grupta 41 hasta (%41) mevcuttu. Gruplar karşılaştırıldığında yaşları, cinsiyet dağılımı, BMI değeri, operasyon süresi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Yıllara göre homojen dağılımlı bir hasta grubu mevcuttur. Hastaların preop tetkik ortalamaları tabloda gösterilmiştir (Tablo-7).

Tablo-7. Hastaların preop tetkik ortalamaları

	Min-Mak		Medyan	Total	
				Ort.±s.s.	
WBC	2,0	- 14,0	8,0	7,6	2,3
HG	1,0	- 16,0	12,0	11,8	1,9
HTC	23,0	- 46,0	35,0	34,8	4,1
PLT	3,7	- 565,0	244,0	256,2	96,0
AST	10,0	- 407,0	45,0	71,9	71,3
ALT	5,0	- 537,0	55,5	83,8	84,8
ALP	20	- 1417	143	243	254
GGT	10	- 1911	175	305	353
Total Bilirubin	0,3	- 27,0	9,0	11,3	7,3
Direktl Bilirubin	0,2	- 21,0	7,0	8,2	5,7
INR	0,2	- 1,5	1,0	1,0	0,2
CR	0,3	- 2,4	0,7	0,8	0,3
Albumin	2,6	- 6,5	3,5	3,5	0,6
Amilaz	4,0	- 700,0	50,5	73,3	93,1
CEA	0,5	- 16,0	2,0	2,3	2,3
CA199	0,6	- 7350	30,0	218,5	801,2
CRP	1,0	- 268	12,0	21,5	37,7

Hastaların 43 (%43) tanesine preoperatif bilier drenaj uygulanmıştır. 27 (%27) hastaya ERCP+stent, 8 hastaya(%8) ERCP+PTK, 7 hastaya(%7) PTK, 1 hastaya ise (%1) sadece ERCP uygulanmıştır. Preop hastanemize başvurup bilier drenaj yaptırdığımız hastaların total bilirubin ortalama değeri 12 (11,7±5,2) mg/dl, direk bilirubin ortalama değeri 9 (8,7±3)mg/dl olarak bulunmuştur. Preoperatif bilier drenaj uygulanmış hastalarda morbidite, mortalite ve POPF gibi ciddi komplikasyonlarda istatistiksel anlamlı bir artış bulunmamıştır (p=0,157). Preop bilier drenaj uygulanmış hastalarımızda yara yeri infeksiyonu oranı %21, preop bilier drenaj uygulanmamış hastalarda ise %8 olarak bulunmuştur(p=0,001).

73 (%73) hastaya pilor koruyucu PD, 27 (%27) hastaya standart PD yapıldı. Pankreas anastomoz tekniği olarak **End to Side Duct-o-Mukozal Anastomoz Tekniği** tüm hastalara uygulandı. PPPD yapılan hastaların yaş ortalaması 53(± 8) SP yapılan hastaların yaş ortalaması 73 (±5) bulunmuştur.

Postoperatif pankreatik fistül POPF (%25), akciğer problemleri (%12) ve yara yeri enfeksiyonu (%11) en sık karşılaşılan komplikasyonlar olarak görüldü. Hastaların 25 tanesinde (%25) POPF görüldü. 75 hastada (%75) POPF görülmedi. Tip A POPF 13 hastada (%13), Tip B POPF 5 hastada (%5), Tip C POPF 7 hastada (%7) görüldü (Tablo-8).

Tablo-8.POPF oranları

	n:100	%
Yok	75	75,0%
Tip A	13	13,0%
Tip B	5	5,0%
Tip C	7	7,0%

Hastaların sağkalım, erken postoperatif mortalite ve komplikasyon oranları ve değerlendirildiğinde PPPD yapılan ve SP yapılan grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır($p>0.05$).

Hastaların hastanede kalış süreleri değerlendirildiğinde PPPD yapılan grup 9 (8.8 ± 2) gün, SP yapılan grup 11 ($10,6\pm3,3$) gün ortalama sahiptir

100 hastanın patolojileri değerlendirilip tümör yerleşim yerlerine bakıldığında, 47 hastanın pankreas başında (%47), 19 hastada papillada (%19), 12 hastada distal koledokta (%12), 11 hastada ampullada (%11), 10 hastada duodenumda (%10) yerleşimli olarak görülmüştür (Tablo-9).

Tablo-9.Tümör lokalizasyonu

<i>Tümör Lokalizasyon</i>		
Duodenum	10	10,0%
Papilla	19	19,0%
Ampulla	11	11,0%
Pankreas Baş	47	47,0%
Distal Koledok	12	12,0%

Hastaların patoloji sonuçları değerlendirildiğinde 96 hastada malign tümör (%96), 4 hasta benign (%4) olarak gelmiştir. Malign tümörlerin alt tiplerine göre dağılımında ise 84 (%84) hasta adeno ca, 3 (%3) hasta GIST, 4 (%4) hasta nöroendokrin tümör, 5 (%5) hasta seröz kistadenom olarak bulunmuştur (Tablo-10).

Tablo-10. Hastaların patoloji sonuçları

		n	%
Patoloji	Benign	4	4,0%
	Malign	96	96,0%
Adeno		84	84,0%
GIST		3	3,0%
Nöroendokrin		4	4,0%
Seroz Kistadenom		5	5,0%

Hastaların patoloji sonuçlarında 63 hastada T2 tümör (%6), 16 hastada T3 (%16), 13 hastada T1 (%13), 4 hastada T4 tümör (%4) görülmüştür. 4 hastada (%4) patolojik olarak malignite'ye rastlanmamıştır(Tablo-11).

Tablo -11. T evrelemesi

	T	n:100	%
T Evreleme	Tfree	4	4,0%
	T1	13	13,0%
	T2	63	63,0%
	T3	16	16,0%
	T4	4	4,0%

Patolojisi malign olarak saptanan 5 hastanın preop endoskopik yapılan biyopsi sonuçları benign gelmiştir. Yalnız negatiflik oranı %5,2 olarak bulunmuştur.

Hastanede yıllara göre yapılan ameliyat sayısının artışına bağlı olarak hastaların yıllara göre, sağkalım oranları, mortalite oranları, morbidite oranları, fistül oranları, hastanede yatış süreleri, disseke edilen lenf nodu sayıları karşılaştırıldı. Mortalite ve morbidite Clavien-Dindo⁽⁹⁰⁾ sınıflamasına göre değerlendirildi.

Bu çalışmada hastaların 1, 3 ve 5 yıllık sağkalımları değerlendirildi. 1 yıllık sağ kalım dört grup için de hesaplandı. 1. grupta 1 yıllık sağkalım %56 iken, 2. Grupta %61, 3. Grupta %64, 4.grupta % 69 olarak bulundu. Yüzdesel olarak bu artış anlamlı bulundu. 3 yıllık sağ kalım 1, 2 ve 3. grup için değerlendirildi. 1. grupta %33 olan sağkalım yüzdesi, 2. Grupta %53, 3. grupta % 55 olarak bulundu. 5 yıllık sağkalım 1. ve 2. Gruplar arasında değerlendirildi. 1. grupta 5 yıllık sağkalım %27 olarak bulunurken, 2.grupta %38 olarak bulundu. Yüzdesel olarak bu artış istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi (Tablo-12)(p=0,001).

Tablo-12.Gruplara göre sağkalım oranları

	1.grup (<2010)	2.grup (2011-2012)	3.grup (2013-2014)	4.grup (2015-2017)
1 yıl	%56	%61	%64	%69
3 yıl	%33	%53	%55	
5 yıl	%27	%38		

Operasyon gününden itibaren ilk 30 günü kapsayan erken peroperatif mortalite oranları tüm gruplar arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Yıllara göre yapılan vaka sayısının artması ile erken peroperatif mortalite oranlarının düştüğü görüldü. 1. grupta %28, 2.grupta %15, 3. grupta %11 ve 4. grupta %7 olarak bulunmuştur (Tablo-13). Gruplar arası yapılan bu analiz sonucunda peroperatif mortalitedeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ($p<0.001$) .

Tablo-13.Erken peroperatif mortalite oranları

	Erken Mortalite (+)		Erken Mortalite (-)	
	n	%	n	%
Dönem				
<2010	5	28%	13	72%
2011-2012	2	15%	11	85%
2013-2014	3	%11	25	89%
2015-2017	3	7%	38	93%

Erken mortalite olan hasta grubunda ASA skoru, transfüzyon oranı ve intraoperatif kan kaybı miktarı, mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.002$) olarak daha yüksekti. Hastalarda yüksek ASA skoru, peroperatif kan kayıpları ve peroperatif transfüzyon erken mortaliye etki eden faktörler olarak bulunmuştur (Tablo-14).

Tablo-14 .Erken mortalite olan hasta grubunda ASA skoru, transfüzyon oranı

		Erken Mortalite (+)		Erken Mortalite (-)		p
		n	%	n	%	
Operasyon ASA	I	0	0,0%	20	22,2%	0,002 χ^2
	II	5	50,0%	61	67,8%	
	III	5	50,0%	9	10,0%	
Operasyon	Yok	4	40,0%	78	86,7%	0,000 χ^2
Transfüzyon	Var	6	60,0%	12	13,3%	

Erken mortalite olan ve olmayan grupta Re-operasyon oranı anlamlı istatistiksel anlamlı farklılık göstermemiştir. Erken mortalite olan grupta komplikasyon oranı mortalite olmayan gruptan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir. (Tablo- 15 , $p < 0.001$).

Tablo-15. Erken mortalite olan ve olmayan grupta Re-operasyon ve komplikasyon oran

		Erken Mortalite (+)		Erken Mortalite (-)		p
		n	%	n	%	
Re-Operasyon	Yok	7	70,0%	80	88,9%	0,092 ^{x²}
	Var	3	30,0%	10	11,1%	
Komplikasyon	Yok	0	0,0%	50	55,6%	0,001 ^{x²}
	Var	10	100,0%	40	44,4%	

2006-2017 yılları arasında yapılan PD sonrasında post-operatif hastanede kalış süreleri değerlendirildi. Gruplardan bağımsız olarak ortalama hastanede kalış süresi 10 gün (10,8±8,7) olarak bulundu. Hastalar minimum 4 gün maksimum 63 gün hastanede yatış sonrası taburcu edildi. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde 1.grup 9 gün, 2. grup 9 gün, 3.grup 10 gün, 4. grup 10 gün hastanede kalış ortalamasına sahip olduğu görüldü. Yıllara göre yapılan vaka sayısı ve cerrahi tecrübenin artışına bağlı olarak morbidite ve mortalitede azalma, hastanede kalış sürelerinde istatistiksel anlamlı değişikliğe yol açmamıştır (Tablo-16).

Tablo-16. Post-operatif hastanede kalış süreleri

		0<2010	2011-2012	2013-2014	2015-2016	p
Yatış Süresi	Ort.±s.s.	12,1 ± 8,4	13,1 ± 10,9	13,1 ± 12,1	10,4 ± 4,2	0,990 ^K
	Medyan	9,00	9,00	10,00	10,00	

Hastalar komplikasyon gelişen ve komplikasyon gelişmeyen olarak iki gruba ayrıldı. 50 hastada komplikasyon geliştiği (%50), 50 hastada ise (%50) gelişmediği görüldü. POPF (Pankreatik fistül) (%25), akciğer problemleri (%12) ve yara yeri enfeksiyonu (%11) en sık karşılaşılan komplikasyonlar olarak görüldü. Komplikasyon olan ve olmayan grupta hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, BMI değeri, operasyon süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo-17).

Tablo-17.Postoperatif komplikasyonlar

Komplikasyon	Yok	50	50,0%
	Var	50	50,0%
<i>Yara Yeri</i>			%11
<i>Atelektazi,Pnömoni,Efüzyon</i>			%12
<i>Kanama</i>			%5
<i>Pankreas Fistülü,</i>			%25
<i>Safra Fistülü</i>			%2
<i>Batın İçi Abse</i>			%5
<i>Kardiak Arrest,</i>			%9
<i>Anastomoz Kaçağı</i>			%3
<i>Evantrasyon</i>			%3

Komplikasyon olan hastalarda hastanede yatış süresi komplikasyon olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti($p=0,037$) (Tablo-18).

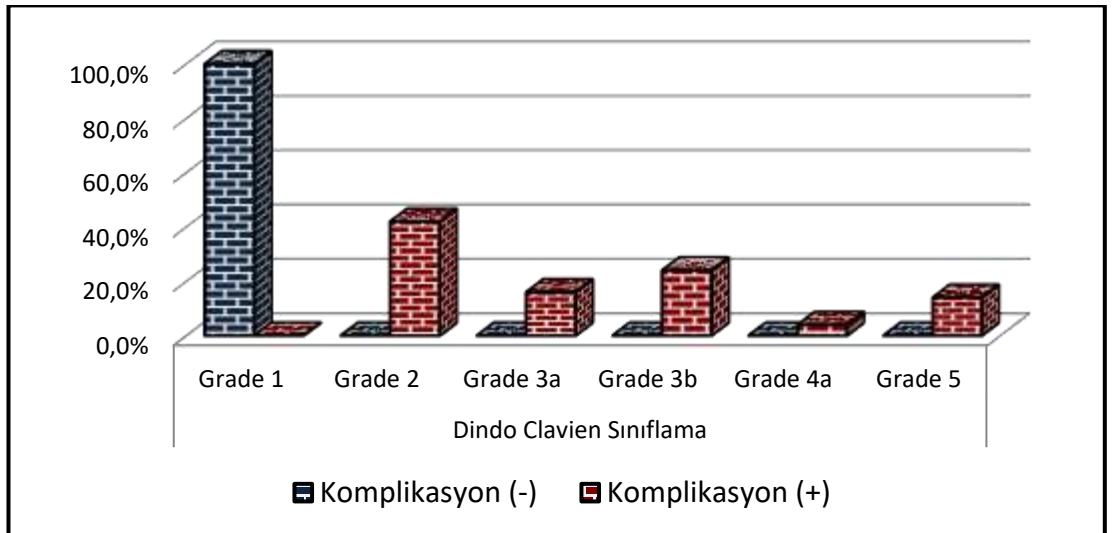
Tablo-18.Komplikasyon olan ve olmayan grup demografik veriler

		Komplikasyon (-)		Komplikasyon (+)		p
		Ort.±s.s./n-%	Med	Ort.±s.s./n-%	Med	
Yaş		60,4 ± 12,1	60,0	58,6 ± 10,8	62,0	0,526 ^m
Cinsiyet	Kadın	29	58,0%	20	40,0%	0,072 ^{x²}
	Erkek	21	42,0%	30	60,0%	
BMI		25,6 ± 4,0	25,2	24,5 ± 4,0	24,0	0,213 ^m
Operasyon Süresi		360 ± 65	360	370 ± 68	350	0,236 ^m
Yatış Süresi		10,4 ± 6,7	9,0	21,2 ± 13,8	17,0	0,037 ^m

Komplikasyon olan hastalarda Dindo calavien sınıflama grade'i komplikasyon olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti(şekil-7)(Tablo-19). Tümör lokalizasyonu ile komplikasyonlar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır($p=0,829$).

Tablo-19. Komplikasyon olan hastalarda Dindo calavien sınıflama grade'i

	Komplikasyon (-)		Komplikasyon (+)		p
	n	%	n	%	
<i>Dindo Clavien Sınıflama</i>					
Grade 1	50	100,0%	0	0,0%	0,000 ^{x²}
Grade 2	0	0,0%	21	42,0%	
Grade 3a	0	0,0%	8	16,0%	
Grade 3b	0	0,0%	12	24,0%	
Grade 4a	0	0,0%	2	4,0%	
Grade 5	0	0,0%	7	14,0%	
<i>Tümör Lokalizasyon</i>					
Duodenum	4	8,0%	6	12,0%	0,829 ^{x²}
Papilla	8	16,0%	11	22,0%	
Ampulla	6	12,0%	5	10,0%	
Pankreas Baş	26	52,0%	21	42,0%	
Distal Koledok	6	12,0%	6	12,0%	

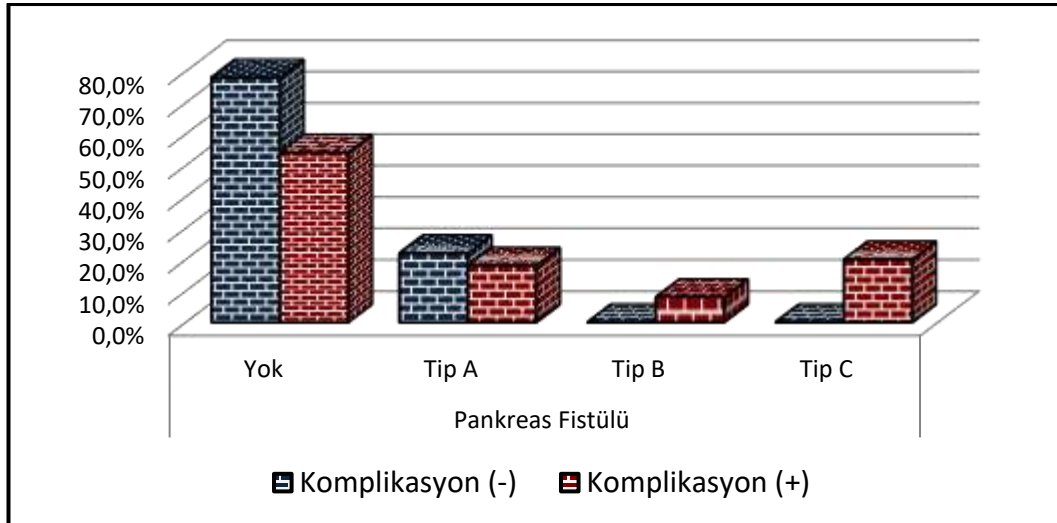


Şekil-7. Komplikasyon olan hastalarda Dindo calavien sınıflama grade'i

Komplikasyon olan hastalarda pankreas fistül varlığı komplikasyon olmayan gruptan anlamlı ($p=0,001$) olarak daha yüksekti(Tablo-20)(Şekil-8).

Tablo-20. Komplikasyon olan ve olmayan hastalarda POPE

		Komplikasyon (-)		Komplikasyon (+)		p
		n	%	n	%	
Pankreas Fistülü	Yok	42	84,0%	33	66,0%	0,001 ^{x²}
	Tip A	8	16,0%	5	10,0%	
	Tip B	0	0,0%	5	10,0%	
	Tip C	0	0,0%	7	14,0%	

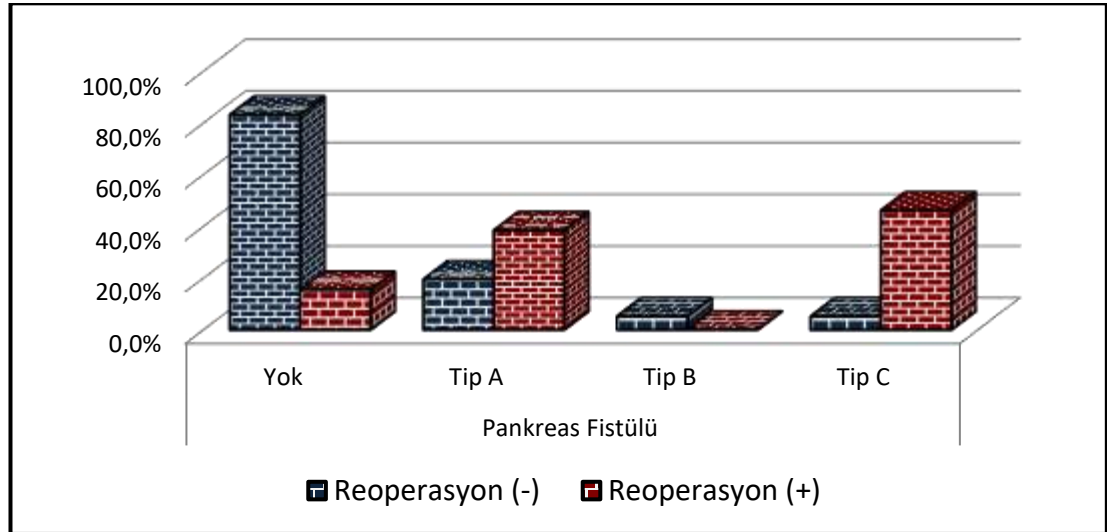


Şekil-8. Komplikasyon olan ve olmayan hastalarda POPE

Re-opere olan hastalara bakıldığında Dindo calavien sınıflama grade'i, pankreatik fistül varlığı Re-operasyon olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti(Tablo-21)(Şekil-9).

Tablo-21. Re-opere olan ve olmayan hastalarda POPF

		Reop(-)		Reop(+)		0,000 χ^2
Pankreas Fistülü	Yok	70	80,4%	5	38,6%	
	Tip A	9	10,3%	4	30,7%	
	Tip B	5	5,7%	0	0,0%	
	Tip C	3	3,6%	4	30,7%	



Şekil-9. Re-opere olan ve olmayan hastalarda POPF

Gruplar arası pankreatik fistül oranları karşılaştırıldığında, yıllara göre yapılan vaka sayısındaki artış, pankreatik fistül oranlarında düşüş göstermektedir. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(Tablo-22). 1.grupta %38.8 olan POPF oranı 2. Grupta %31'e, 3. Grupta %25'e son olarak 4. Grupta ise %17'ye gerilemiştir. Çalışmamızda yüksek VKİ, POPF ile ilişkili faktör olarak bulunmuştur (p=0.001). Çalışmamız retrospektif olduğundan olgularımızın pankreas duktus çapı ve pankreas doku kıvamı net olarak belirlenememiştir. Çalışmamızda tüm hastalara aynı teknikle, end to side ducto mucozal pankreatikojejunostomi anastomozu yapılmıştır.

Tablo-22. Gruplar arası pankreatik fistül oranları

			Dönem							
			0<2010		2011-2012		2013-2014		2015-2017	
Medyan										
Pankreas Fistülü	Yok	n-%	11	61.2%	9	69%	21	75%	34	83%
	Var	n-%	7	38.8%	4	31%	7	25%	7	17%

0-5 arası LN çıkarılan hastalar (A grubu), 6-10 arası LN çıkarılan hastalar (B grubu), 11 ve üstü LN çıkarılan hastalar (C grubu) olmak üzere disseke edilen LN sayılarına göre üç gruba ayrıldı. Cut-off değer için yapılan bu çalışmada A,B ve C grubu sağ kalımları değerlendirildiğinde C grubunun kümülatif sağ kalım oranları istatistiksel olarak daha iyi olarak bulundu. Daha sonra ROC analizi yapıldı. 12 ve üzeri LN disseksiyonu cut-off değeri olarak alınabilir olarak değerlendirildi ($p=0,008$).

100 hastanın patoloji sonuçları incelendiğinde, yıllar içinde disseke edilen lenf nodu sayılarının arttığı klinik olarak gösterildi. 1. Grupta 9 (10,1±5,2), 2. Grupta 9 (9,0±4,2), 3.Grupta 11,5 (12,2±6,3), 4. Grupta ise 14 (12,9±6,0) bulunmuştur (Tablo-23). Tüm yıllara bakıldığında ortama disseke edilen lenf nodu sayısı 11 (12,2±5,8) olarak bulundu (Tablo-24). Tüm gruplar incelendiğinde One-way anova istatistiksel analizine göre disseke edilen lenf nodu sayıları arasında anlamlı fark bulundu($p=0,001$).

Tablo-23.Gruplar arası ortama disseke edilen lenf nodu sayısı

<2010	2011-2012	2013-2014	2015-2017	p
10,1 ± 5,2 9,00	9,0 ± 4,2 9,00	12,2 ± 6,3 11,50	12,9 ± 6,0 14,00	$p=0.001$ K

Tablo-24. Ortama disseke edilen lenf nodu sayısı

	Total				
	Min-Mak		Medyan	Ort.±s.s./n-%	
Lenf Nodu Sayısı	0,0	- 28,0	11,0	12,2	5,8

Patoloji sonuçları değerlendirildiğinde metastatik LN tutulumuna sahip olan hastalar ile olmayanlar 2 gruba ayrıldı. Ameliyat tarihlerine göre daha önce gruplara ayrılmış hastalar olan 1,2,3 ve 4. Grup için 1 yıllık;1,2,3. Grup için 3 yıllık;1 ve 2. Grup için 5 yıllık sağkalım bu gruplar arasında karşılaştırıldı. LN negatif olan hastaların 1 yıllık sağ kalımları %75 iken, LN pozitif olanlarda %61 olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0,003$). LN negatif olan hastaların 3 yıllık sağ kalımları %56 iken, LN pozitif olanlarda %44 olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0,003$). 5 yıllık sağ kalıma bakıldığında LN negatif olan hastalarda %42 iken, pozitif olanlarda %22 olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0,0001$). LN pozitif olanlarda 1, 3 ve 5 yıllık sağ kalım istatistiksel olarak azalmıştı.

Hastalar Dindo-Clavien sınıflamasına göre değerlendirildiğinde (Tablo-25) grade I, grade II, grade IIIa, grade IIIb, grade IVa, grade IVb ve grade V olarak yedi gruba ayrıldı. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,101$).

Tablo-25. Dindo-Clavien sınıflama grade'i

	Total	
	n	%
<i>Dindo Clavien Sınıflama</i>		
Grade 1	50	50,0%
Grade 2	21	21,0%
Grade 3a	8	8,0%
Grade 3b	12	12,0%
Grade 4a	2	2,0%
Grade 5	7	7,0%

Komplikasyon izlenmeyen ve problemsiz taburcu edilen hastalar olarak değerlendirilen Dindo-Clavien Grade I hastalar ve diğerleri tekrar değerlendirildi. Yıllara göre hastaların komplikasyon oranlarında azalma ve problemsiz taburculuk oranı artma eğilimindeydi. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0,001$). Toplam komplikasyon oranlarında anlamlı bir fark bulunmadı($p>0,05$). Fakat klinik olarak yıllara göre komplikasyon görülme sıklığı düşmüştü ($p=0,001$)(Tablo-26).

Tablo-26. Dindo-Clavien Grade I hastalar ve diğerleri

Dindo clavien	1.grup	2.grup	3.grup	4.grup	Total:100
Grade 1	%38 7	%46 6	%53 15	%57 24	%50 50
Diğer	%62 11	%54 7	%47 18	%43 17	%50 50

TARTIŞMA

Periampüller bölge tümörleri için en sık uygulanan prosedür pankreatikoduodenektomidir. Cerrahi teknikteki tüm gelişmelere, mortalite oranlarının %40 lardan %3 lere gerilemesine rağmen morbidite hala tüm dünyada yüksek oranlarda (%40-50)seyretmektedir ⁽⁹²⁾.

Periampüller bölge tümörleri kötü prognozlu tümörlerdendir. Pankreas başı ve periampuller bölgenin potansiyel olarak kübrabl invaziv adenokarsinomunda PD (Whipple ameliyatı) günümüzde geçerli olan tedavi seçeneğidir. 1960-1970 yılları arasında PD girişiminde hastane mortalitesi % 25 olarak gözlenmiştir. 1980' li yıllarda mortalite oranları dramatik olarak değişmiştir. Bir çok değişik merkezde hastane mortalitesi % 5' ten daha az olarak bildirilmiştir. Periampuller bölge patolojilerinin ameliyatlarında en büyük sorun işlemin karmaşıklığı ve ameliyata bağlı morbidite ve mortalite oranlarının yüksek oluşudur. Yapılan birçok çalışmada yıllara göre yüksek sayıda ameliyat yapılan merkezlerde mortalite ve morbidite oranları azalmış, cerrahi tecrübenin artışıyla disseke edilen lenf nodu sayıları artmış ve hastanede kalış süreleri kısalmıştır. 1979 yılında Luft ve ark. yaptıkları çalışmada hastane volümü ile sonuçlar arasındaki ilişki için iki teori ortaya atılmıştır. Bunlar; başarı tecrübe ile artar ve yüksek sayıda ameliyat yapılan merkezlere hastalar yönlendirilmelidir ⁽⁹³⁾.

Thomas B. ve arkadaşları yılda beşten az sayıda PD yapılan hastaneleri düşük hacimli hastane olarak tanımlamışlardır⁽¹³²⁾. Günümüzde mortalite oranları yüksek sayıda PD yapılan merkezlerde %5'in altında iken, bütün gelişmelere rağmen morbidite %40 civarındadır. NCCN 2016'ya göre yüksek volümlü merkez yılda 20 vakanın üzerinde PD yapılan merkez olarak tarif edilmektedir⁽¹³³⁾. Bizim merkezimizde <2010 ve öncesi dönemde 18 olan PD sayısı, 2011-2012 döneminde kısmi bir azalmayla 13'e gerilemiş, daha sonraki dönemlerde sırasıyla 28 ve 41 e kadar yükselmiştir. Bu artışa binaen merkezimizin yüksek hacimli bir pankreas kanser cerrahisi merkezi haline geldiği ve cerrahi tecrübemizin arttığı söylenebilir.

Birkmeyer ve arkadaşları 2002 yılında yayınladıkları bir çalışmada yüksek sayıda PD yapılan merkezlerin azalmış mortalite ile ilişkisini göstermişlerdir⁽⁹³⁾. O zamandan beri bu ilişkiyi gösteren sayısız çalışma yayınlanmıştır. Tjarda van heek ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladıkları Hollanda merkezli 19688 olguyu içeren düşük volüm ve yüksek volümlü merkezlerin yıllara göre mortalitesini inceleyen sistematik bir değerlendirmede hastanelerde PD vaka sayısı arttıkça mortalitenin azaldığını bildirmişlerdir ⁽⁹⁴⁾.

John L. Cameron 1969-2012 arasında kendisinin ameliyat ettiği 2000 PD' yi içeren bir çalışmada ⁽⁹⁵⁾ 2000 yılından önce yapılan 1000 hasta ve 2000 yılından sonra ameliyat edilen 1000 hasta karşılaştırıldığında hastane mortalitesi %1.7'ye kadar düşmüş bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, 5 yıllık sağkalım %19'dan %24'e yükselmiş, hastanede kalış süresi ortalama 21 günden 13 güne kadar düşmüştür. Bu çalışmadaki bulgular yıllara göre yapılan ameliyat sayısında ve sıklığındaki artış ve buna bağlı olarak cerrahın tecrübe artışı, mortalite ve morbidite oranlarını düşürmüş hastanede kalım süresini de kısaltmıştır. Bizim çalışmamızdaki sağkalım oranları yıllar içerisinde artma eğiliminde olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.05$).

Yine benzer iki çalışmada , R.f.de wilde ve arkadaşlarının Hollandada 2012 yılında yayınlanan ⁽⁹⁶⁾ ulusal ölçekte bir çalışmada PD için oluşturulmuş merkezlerde yıllara göre artışa bağlı olarak mortalite oranlarının anlamlı oranda düştüğü, morbidite oranlarının değişmediği ama gelişmiş postoperatif bakım sonucu mortalitenin düştüğü bildirilmiştir. Tatsuo hata ve arkadaşlarının ⁽⁹⁷⁾ 2016 yılında yayınladıkları geniş kapsamlı 11 ülkeden 58.023 hastayı içeren bir metaanalizde hastanede yapılan PD sayısının artışının istatistiksel olarak mortaliteyi azalttığı sonucuna ulaşılmıştır. Farklı ülkelerde ve farklı cerrahi yaklaşımlar ile ameliyat edilen ve postoperatif bakım yeteneklerinin aynı olmadığı bu çalışmada morbidite oranları değişkenlik göstermektedir. Fakat yıllara göre ameliyat sayısı ve buna bağlı cerrahi tecrübeye artış mortalitede anlamlı bir düşüşe yol açmış genel sağ kalımda artış sağlamıştır. Bizim çalışmamızda, yıllar içinde artan sayıda PD yapılan bir hepatopankreatikobiliyer cerrahi merkezi statüsüne ulaşan merkezimizde 2010-2017 arasında yapılan PD vakaları incelenmiştir. Ulaşılan veri ve bulgulara göre yapılan genel sağkalım analizinde, yapılan ameliyat sayısı ve cerrahi tecrübe arttıkça genel sağkalım artış göstermekte, mortalite oranları da azalmaktadır. Bizim çalışmamızda 1 yıllık sağkalım 1.grupta %56'dan 4.grupta % 69'a yükselmiş, 3 yıllık sağ kalım 1. grupta %33 'den 3. grupta % 55'e yükselmiş , 5 yıllık sağkalım ise 1.grupta %27'den 2.grupta %38'e yükselmiş olarak bulunmuştur. Yıllar içinde PD ameliyatı yaptığımız hastalarda artan bir oranla daha uzun sağkalım elde etmiş olduğumuz net bir şekilde ortadadır.

Pankreas cerrahisinin kalitesini belirlemede ACS-NSQIP nin bildirdiği postoperatif ilk 30 günü değerlendirmeye alan erken postoperatif mortalite önemli parametredir. Her ne kadar literatürde PD sonrası postoperatif ilk 30 günden sonra daha sık mortalite oranları bildirilse de ^(98,99,100) kabul edilen önemli kriterlerdendir ⁽¹⁰¹⁾. Urbach ve arkadaşlarının yayınlamış oldukları retrospektif bir çalışmada hastane volümü arttıkça erken postoperatif mortalite oranlarında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bunu cerrahi tecrübenin artışına ve postoperatif bakım yeteneklerinin gelişimiyle ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir ⁽¹⁰³⁾. Hastanemizin referans bir pankreas kanser cerrahi merkezi haline gelme sürecinde erken postoperatif mortalite oranları dramatik olarak düşüş göstermiştir.

2010 öncesi dönemde %28 olan mortalite oranları 2010 sonrası dönemde %7 'lere kadar düşmüştür. Bu hastanemizde yapılan PD sayısının yıllar içindeki sayısal artışı, buna bağlı olarak cerrahi tecrübemizin artışı ve postoperatif bakım kalitesinin iyileşmesiyle ilişkilendirilebilir.

Wataru kimura ve arkadaşlarının Japonyada 2014 yılında yayınladıkları 8575 hastanın retrospektif incelendiği bir çalışmada erken postoperatif mortalite oranı %1.2, hastanede yatış süresince karşılaşılan mortalite oranı %2.8 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada erken postoperatif mortaliteyle ilişkili olarak, KOAH, ASA>3, erkek cinsiyet, kanama bozukluğu ve yüksek üre-kreatinin değerleri olarak bildirilmiştir. Intraoperatif >2000ml kanama ve transfüzyon ihtiyacı da erken peroperatif mortaliteyle ilişkili faktörler olarak belirtilmiştir ⁽¹⁰²⁾.

Yine 2016 yılında yayınlanmış retrospektif bir analizde Elizabeth gleeson ve arkadaşlarının erken postoperatif mortalite oranları %2.7 bulunmuştur. Erken postoperatif mortaliteyle ilişkili preoperatif HT, kanama bozukluğu, ileri yaş , steroid kullanımı ve KAH gibi faktörleri saymışlardır. Preoperatif erken postoperatif mortaliteyi öncesinde tahmin edebilmek için risk skorlamaları (WH-ABACUS) ileri sürmüşlerdir ⁽¹⁰⁴⁾. Bizim çalışmamızda Dindo Clavien grade>3, ASA>3, intraoperatif >1500 ml kanama, transfüzyon ihtiyacı ve komplikasyon gelişimi erken postoperatif mortalite ile ilişkili faktörler olarak bulunmuştur. Bir takım komplikasyonlar sonucu reopere edilen ve edilmeyen hastalar arasında erken postoperatif mortalite açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır. Erken postoperatif mortalite oranlarımızdaki düşme pankreas cerrahi kalitemizdeki iyileşmenin bir göstergesi olarak ileri ileri sürülebilir.

Pankreatikoduodenektomi sonrası hastanede yatış sürelerinde uzama hastane masraflarında artışa hastaların yaşam kalitesinde azalmaya sebep olmaktadır. Pankreas cerrahisi sonrası hastaları erken dönemde mobilize edip herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadan taburcu edip normal yaşayışlarına dönmelerini sağlamak ana hedeflerdendir. 2016 da Japonyada yapılan uluslararası çok merkezli retrospektif bir çalışmada düşük volümlü ve yüksek volümlü merkezlerde yapılan PD

sonrası hastanede kalış süreleri karşılaştırmış, yüksek volümlü merkezlerde hastanede kalış süresinin ortalama 3.3 gün daha kısa olduğu bulunmuştur⁽⁹⁷⁾.

Erin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hastane de yatış süresinde uzamanın hastane masraflarında artışla ilişkili olduğunu fakat komplikasyon gelişiminin hastane masraflarında daha ciddi artışa neden olduğunu ve komplikasyon gelişimini önlemeye yönelik adımlar atılmasının gerekli olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada ortalama hastanede kalış süresi komplikasyon gelişmeyen hastalarda 7 gün gelişen hastalarda 19 gün olarak bulunmuştur⁽¹⁰⁴⁾. Ek olarak pankreatik fistül gelişen hastalarda hastanede kalış süresinin diğerlerinden daha uzun olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da komplikasyon olan hastalarda hastanede yatış süresi komplikasyon olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksektir. Komplikasyon gelişmeyen grupta ortalama 9 (10,4±6,7) gün olan hastanede yatış süresi, komplikasyon gelişen grupta 17 (21,2±13,8) gün olarak bulunmuştur(p=0,037).

2015 yılında J . Cameron ve arkadaşlarının 2000 vakalık serisinde 1980 öncesi 21 gün olan hastanede kalış süresi, 1990-2000 arası 13 güne ve 2000 sonrası 10 güne kadar gerilemiştir. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu hastanede yapılan PD sayılarının artışıyla cerrahi tecrübede artış ve morbiditede azalmanın direkt olarak hastanede kalış süresini etkilediğini göstermektedir⁽⁹⁵⁾. Bizim çalışmamızda gruplardan bağımsız olarak ortalama hastanede kalış süresi 10 gün (10,8±8,7) olarak bulunmuştur. 1. Grupta 9 (12,1±8,4), 2. Grupta 9 (13,1±10,9), 3. Grupta 10 (13,1±10,9), 4. Grupta 10 (10,4±4,2) olduğu görülmüştür. Yıllara göre hastanede kalış sürelerinde istatistiksel anlamlı bir azalma mevcut değildir, hatta kısmi bir artışta sözedilebilir.

Bununla birlikte yukarıda bahsettiğimiz yaklaşık 50 yıllık 2000 vakalık hasta serisinde hastanede kalış süreleri en son 10 güne kadar gerilemiştir. Her ne kadar bizim serimiz çok büyük ve geniş bir seri olmasada PD sonrası hastanede kalış sürelerinin makul ve kabul edilebilir bir seviyede olduğu, çeşitli yüksek vaka sayısına sahip pankreas cerrahi merkezleri ortalamasından daha yüksek olmadığı hatta aynı seviyede olduğu söylenebilir. Bu merkezimizin cerrahi kalitesini gösterir niteliktedir. Gruplar arasında hastanede kalış sürelerinde istatistiksel anlamlı bir fark

bulunmamıştır. Her ne kadar hastanede kalış süreleri büyük hacimli merkezlerle aynı seviyelerde seyretse de daha yüksek sayılarda PD yapılmasıyla tecrübe artışı, postoperatif hasta bakım imkan ve olanaklarındaki iyileşmeler bu süreleri daha da kısaltabilir.

Dr. Whipple ilk PD operasyonunu yaptığı yıllarda %30 un üzerinde olan mortalite oranları günümüzde %1-2 lere düşmüş olsada morbidite oranları hala %20-50 gibi yüksek oranlarda seyretmektedir⁽¹⁰⁵⁾. Bir çok yüksek sayıda PD yapılan pankreas kanseri merkezinde karşılaşılan en sık komplikasyonlar olarak POPF (%2-50) ve gecikmiş mide boşalması (DGE) (%15-20) ileri sürülmektedir^(106,107). David yu ve arkadaşlarının yapmış oldukları 4945 olguluk retrospektif bir çalışmada en sık komplikasyonlar sepsis (15.3%), yara yeri enfeksiyonu(13.1%) ,respiratuvar komplikasyonlar (9.5%) ve erken peroperatif reoperasyon oranı ise %7 olarak bulunmuştur. Postoperatif komplikasyonlarla ilişkili olabilecek peroperatif faktörler olarak yüksek VKİ, ileri yaş, yüksek ASA, KAH ve hiperbilirubinemi olarak bildirilmiştir⁽¹⁰⁵⁾. Yine 2014 yılında yayınlanmış bir çalışmada en sık karşılaşılan komplikasyonlar POPF(%21), gecikmiş mide boşalması(%38) ve yara yeri enfeksiyonu(%26) olarak bildirilmiştir⁽¹⁰⁹⁾. Buna benzer 2015 yılında yayınlanmış bir çalışmada yüksek hasta volümüne sahip merkezler ve düşük hasta volümüne sahip merkezler karşılaştırılmış postoperatif komplikasyon oranlarında anlamlı bir fark bulunamamıştır⁽⁹⁷⁾. Bizim çalışmamızda komplikasyon oranı %50 olarak bulunmuştur. Pankreatik fistül (%25), akciğer problemleri (%12) ve yara yeri enfeksiyonu (%11) en sık karşılaşılan komplikasyonlar olarak görülmüştür.

Yine j. Cameron ve arkadaşlarının yapmış oldukları yukarıda da bahsettiğimiz başka bir çalışmada en sık karşılaşılan komplikasyonlar olarak gecikmiş mide boşalması DGE(%23), POPF (%16)ve yara yeri enfeksiyonu(%11) olarak bildirilmiştir. 2000 olguluk bu seride yıllara göre komplikasyon oranlarında ve sıklığında bir azalma gözlenmemiştir, aksine 2000 yılı sonrasında yapılan vakalarda bu komplikasyon oranları bir miktar artmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. POPF oranlarındaki bu artış endikasyon aralığının genişlemesi sonucu IPMN gibi muhtemel yumuşak doku kıvamlı olguların seriye

dahil olmasıyla ilişkilendirilebilir ⁽⁹⁵⁾ . Sonuç olarak morbidite oranları hala yüksek seyretmekte fakat mortalite oranları tecrübe artışıyla birlikte istatistiksel anlamlı oranda azalmaktadır ⁽⁹⁷⁾.Günümüzde pankreas cerrahisi tecrübesindeki ciddi artışlara, devrim niteliğindeki teknolojik gelişmelere rağmen morbidite oranları hala yüksek seyretmektedir. Bizim çalışmamızda morbidite oranlarımız literatürdeki sıklıkla uyumludur. Bununla birlikte literatürde çok sık bahsedilen gecikmiş mide boşalmasını (DGE) hastalarımızda tam olarak saptamak çalışmamız retrospektif olduğundan mümkün olmamıştır. Hastane volümünün artış, cerrahi tecrübenin artışı ve postoperatif hasta bakımındaki iyileşmeler komplikasyonlara yerinde ve zamanında müdahale olanağını arttırmış morbidite oranlarında anlamlı değişikliklere neden olmasa da, mortalite oranlarında anlamlı düşüşe neden olmuştur. Yıllara göre komplikasyon oranlarımızdaki minör değişimlere rağmen mortalite oranlarımız ciddi oranda azalmıştır.

PD'den sonra en önemli ve en çok korkulan komplikasyon, postoperatif pankreatik fistül gelişmesidir (POPF). Pankreatik fistül içeriğinde bulunan salgılanmış enzimlerin aktif hale gelmesi, otodigesyona bu da peripankreatik koleksiyon, intraabdominal abse, mide boşalmasının gecikmesine ve postoperatif hemoroji gibi diğer major komplikasyonlara yol açtığı düşünülmektedir. Pankreas anastamoz kaçağı olduğu zaman esas mesele hastayı sepsis, peritonit, hemorajiye bağlı irreversibl organ hasarından korumaktır. Bu nedenle POPF gelişmiş hastaların yönetimi ayrı bir önem arz etmektedir ⁽¹³⁴⁾ .

Pankreatik fistülle ilişkili çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Kabaca hastaya bağlı ve cerrahi tekniğe bağlı faktörler olarak ikiye ayrılabilir. Hastaya bağlı faktörler yüksek VKİ, erkek cinsiyet, yüksek visceral yağ depoziti, pankreas doku kıvamının yumuşak ve/veya steatorik oluşu olarak tanımlanabilir^(111,112). Çeşitli çalışma grupları tarafından POPF risk faktörlerini belirleyebilmek amacıyla skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Son zamanlarda yayımlanan bir çalışmada sadece 2 parametre, VKİ ve preop BT ile ölçülen pankreatik kanal çapı nı içeren POPF tahmin test çalışması yapılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır ⁽¹¹³⁾. Bizim çalışmamızda POPF oranımız %25 (25 hasta) olarak bulunmuştur.

Keith ve arkadaşlarının yapmış oldukları 8 pankreas cerrahi merkezinin dahil olduğu 630 pankreatikoduodenektomiye içeren retrospektif bir çalışmada; POPF tahmini skorlama sistemi ortaya koyabilmek amacıyla preoperatif, intraoperatif ve postoperatif bir takım parametreleri değerlendirilmiştir. 141 hastada (%22,4) oranında POPF görülmüştür. VKİ, perirenal yağ dokusu kalınlığı, yüksek bilirübin düzeyi, pankreatik kanal çapı, pankreatikojejunostomi tekniği, altta yatan patoloji, pankreas doku kıvamı POPF ile ilişkili faktörler olarak bulunmuştur ⁽¹¹⁴⁾ .

Yapılan birçok çalışmada pankreatik kanal çapı ve pankreas doku kıvamının POPF ilişkili önemli faktörler olduğu ortaya koyulmuştur. Robert ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladıkları bir çalışmada pankreas kanal çapı >10mm hastalarda BMI den bağımsız olarak <%5 POPF riski olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada pankreatik kanal çapı<3mm ve VKİ >30-35kg/m² hastalarda %30-55 POPF riski olduğu bildirilmiştir ⁽¹¹³⁾. Bizim çalışmamızda >25kg/m² VKİ, POPF ile ilişkili olarak bulunmuştur. Çalışmamız retrospektif olduğundan olguların pankreas duktus çapı ve pankreas doku kıvamı net olarak belirlenememiştir.

Shailesh ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları ISGPF adına yaptıkları bir çalışmada hiçbir spesifik tekniğin POPF gelişimini ortadan tam olarak ortadan kaldıramayacağını, herhangi bir standardize tekniğin devamlı ve tutarlı uygulanmasının POPF oranını düşürebileceğini; ancak tecrübeli cerrahların, hastaların klinik durumlarına bağlı olarak farklı teknikler uygulamasının daha doğru olduğu yönünde görüş bildirmişlerdir⁽¹³⁵⁾. Bizim çalışmamızda da tüm hastalara aynı teknikle pankreatikojejunostomi anastomozu yapıldığından, (end to side duct o mucosal) diğer tekniklerle karşılaştırma imkanımız olmasada ISGPF nin önerilerine uygun olarak aynı tekniğin tutarlı ve devamlı bir şekilde uygulanması sağlanmıştır.

Yine Gaujoux ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada VKİ >25kg/m², pankreatik fibroz yokluğu, yağlı pankreas dokusu (yumuşak kıvam) nun POPF ile ilişkili faktörler olarak bildirmişlerdir⁽¹¹⁵⁾. Lermite ve arkadaşlarının yapmış oldukları

bir çalışmada yıllara göre hastanede yapılan ameliyat sayısının, cerrahi tecrübe ve postoperatif bakım kalitesindeki artışların postoperatif pankreatik fistül oranlarını düşürdüğünü bildirmişlerdir ⁽¹¹⁶⁾. Yıllara göre hastanemizde yapılan PD sayısının artışına bağlı cerrahi tecrübe artmış, cerrahi teknik gelişmiş 1.grupta %38.8 olan POPF oranı 2. Grupta %31'e, 3. Grupta %25'e son olarak 4. Grupta ise %17'ye kadar gerilemiştir. Bununla birlikte postoperatif bakım konusundaki gelişmeler ve tecrübe artışı POPF ile karşılaştığı zaman yönetimi konusunda daha isabetli kararlar alınıp yerinde ve zamanında müdahale olanağı vermiştir. Ayrıca bütün bunlar peroperatif erken mortalite oranlarını düşürmüş, morbidite oranlarını arttırmamış ve hastanede kalış sürelerini kısaltmış doğal olarak hastane maliyetlerinde azalmaya yol açmıştır.

SP girişimi sonrasında, dumping sendromu, diare, dispeptik şikayetler ve marginal ülser gibi komplikasyonlar, PPPD göre daha fazla oranda görülmektedir. PPPD girişiminden sonra % 30-50 oranında gecikmiş mide boşalımı bildirilmiştir ⁽⁸³⁾. PPPD gıda alımı ve kilo artışı bariz olarak daha iyidir, gastrik ve jejunal ülserler % 5' den daha az görülür. Standart Whipple girişimi yapılan hastalarda ise bu oran % 20 civarındadır. PPPD dumping sendromu gibi sindirim ile ilgili klinik bozukluklar görülmemiştir. Hayat kalitesi daha iyidir, daha az hastanede kalım süresi sağlar. Beslenme ve sindirim fonksiyonu, pilor mekanizması korunduğu için normal olarak gelişir ⁽⁶⁵⁾.

Diener ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan kohran analizinde, periampuller bölge tümörlerinde PPPD, SP ile karşılaştırıldığında morbidite ve mortalite oranlarında anlamlı fark bulunamadığı, sadece daha kısa ameliyat süresi, daha kısa hastanede kalış süresi ve azalmış kan kaybı'nın PPPD nin avantajlarının olduğu bildirilmiştir ⁽⁶⁴⁾. Bununla birlikte bir çok araştırmacı; midenin, pilorun ve duodenumun küçük bir bölümünün korunmasının, cerrahi girişim sonrası sindirim ile ilgili bozuklukları önleme açısından yararlı olduğu düşüncesindedir. Bizim çalışmamızda vakalarımızın 73 (%73) hastaya PPPD, 27 (%27) SP uygulanmıştır. PPPD yapılan hastaların yaş ortalaması 53(52,4± 8), SP yapılan hastaların yaş ortalaması 73(72,7±5) bulunmuştur. Hastaların sağkalım, erken postoperatif

mortalite ve komplikasyon oranları ve değerlendirildiğinde PPPD yapılan ve SP yapılan grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hastaların hastanede kalış süreleri değerlendirildiğinde PPPD yapılan grup 9 (8.8 ± 2) gün, SP yapılan grup 11 (10.6 ± 3.3) gün ortalamaya sahiptir. PPPD yapılan grupta hastanede yatış süresinin daha kısa olduğu söylenebilir. Ayrıca ileri yaş grubu hastalara kliniğimizde SP uygulama eğiliminin mevcut olduğu da söylenebilir. Literatürde de bir çok merkezin eğilimin bu yönde olduğu, PPPD'nin hayat kalitesinin daha iyi olup, daha az hastanede kalım süresi sağladığına yönelik veriler mevcuttur. Beslenme ve sindirim fonksiyonu, pilor mekanizması korunduğu için normal olarak gelişir ⁽⁶⁵⁾. Bizim hastalarımızda bu yönde yeterli veriye ulaşmamız uzun süreli hasta takibinde yaşanan problemlerden dolayı mümkün olmamıştır.

Rezeksiyon planlanan periampüller bölge tümörlerinde preoperatif bilier drenaj (PTK, ERCP-Stent) rutin uygulanmamaktadır. Birçok komplikasyonla ilişkili olmakla birlikte özellikle ERCP sonrası pankreatit sıklıkla gözlenmektedir. Bununla birlikte preoperatif stent yerleştirilmesinin çoğu hastada kanıtlanmış bir faydası gösterilememiştir. İnatçı ve zayıflatan kaşıntı, serum bilirübin değerlerinin $18 > \text{mg/dl}$ üzerinde olması ve kolestazın indüklediği karaciğer disfonksiyonuna bağlı yükselmiş INR stent yerleştirme endikasyonlarıdır ⁽⁵³⁾.

Yinting chen ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladıkları 6286 olguyu değerlendiren geniş kapsamlı bir metanalizde bilier drenaj uygulanmış ve uygulanmamış hastalar arasında mortalite, morbidite, intrabdominal abse, kanama, sepsis, pankreatik fistül ve bilier fistül oranlarında anlamlı bir fark bulunamamıştır ⁽¹¹⁷⁾. Daha önce birçok çalışmada kanıtlanmış artmış infeksiyöz yara yeri komplikasyon oranları ($\%15$ vs $\%9$) bu çalışmada da gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda 43 hastaya ($\%43$) preoperatif bilier drenaj uygulanmış ve kalan 57 ($\%57$) hastaya uygulanmamıştır. Preoperatif bilier drenaj uygulanmış hastalarda morbidite, mortalite ve POPF gibi ciddi komplikasyonlarda istatistiksel anlamlı bir artış bulunmamıştır ($p=0.157$). Merkezimizde PTK, ERCP-stent

uygulanması sadece endikasyonu olan hastalarda uygulanmaktadır. Hastaların merkezimize genellikle başvuru anında yüksek bilirubin düzeylerinde olması bilier drenaj sayımızı arttırmaktadır. Preop hastanemize başvurup bilier drenaj yaptırdığımız hastaların total bilirubin ortalama değeri 12 (11,7±5,2) mg/dl, direk bilirubin ortalama değeri 9 (8,7±3)mg/dl olarak bulunmuştur. Preop bilier drenaj uygulanmış hastalarımızda sadece artmış yara yeri infeksiyonu oranı (%21 vs %8) bulunmuştur. Bu sonuç literatürdeki çalışmalarla uyumludur.

Periampüller bölge tümörleri nedeni ile potansiyel küratif rezeksiyon yapılan hastalarda lenf nodlarına metastaz olmasının tümör nüksü ve uzun yaşam süresi üzerine önemli etkisi vardır. 1998 yılında İtalyada yapılan toplantıda standart, radikal ve genişletilmiş lenfadenektominin tanımları yapılmıştır ⁽⁷⁰⁾. Genişletilmiş radikal lenfadenektominin sağkalım üzerine bir katkısının olmadığı genel kabul görmektedir. Bununla birlikte en uygun, optimum seviyede ve genişlikte lenf nodu diseksiyonun standartlarının ortaya koyulması hasta sağkalımı, evreleme, post op komplikasyonların azaltılabilmesi için elzemdir. Bunu doğru bir biçimde ortaya koyabilmek için ise doğru evreleme için minimum diseke edilmesi gereken lenf nodu sayısını, metastaz açısından en yüksek risk altındaki istasyonları, preop ve/veya intraoperatif metastatik lenf nodlarının belirlenebilip, yapılan diseksiyon sonucu post op fayda-zarar dengesinin en iyi şekilde sağlanması gerekmektedir ⁽⁷⁷⁾.

Preop veya inra op metastatik lenf nodlarının belirlenebilmesi hastaya fayda ve cerrah açısından büyük avantaj sağlayabilir. İntraoperatif lenf nodunun boyutunun ölçülmesi güvenilir bir parametre değildir. Preop görüntüleme yöntemleriyle belirlemede oldukça zordur. Matsumoto ⁽¹²⁴⁾ nun yaptığı bir çalışmada 18 FDG-PET preop metastatik lenf nodlarının belirlenmesinde yeteri kadar başarılı değildir. Prenze ve arkadaşlarının ⁽¹²⁵⁾ yaptıkları bir çalışmada pN1 hastaların %86 sında 10 mm küçük ve çoğunlukla 5 mm küçük ve ortalama 5.7.± 4.1 mm boyutlarında metastatik lenf nodları vardır. Bu değer pN0 hastaların ortalama lenf nodu boyutları olan 4.3.±3.4 e oldukça yakın bir değerdir.

Yine başka bir çalışmada intraoperatif palpasyonla metastatik olarak değerlendirilen paraaortik lenf nodların sadece %18.2 si pozitif çıkmıştır. Aynı çalışmada frozen section hassasiyeti %71 bulunmuştur ⁽¹²⁶⁾ . Sonuç olarak preop ve introperatif olarak yüksek hassasiyetle metastatik lenf nodlarının belirlenmesi ve rezeke edilmesi çok kolay değildir. Bizim çalışmamızda preoperatif tüm hastalara rutin trifazik BT incelemesi yapılmış olmasına rağmen ayrıntılı lenf nodu değerlendirmesi yapılarak kayıt altına alınmamıştır. Bununla birlikte intraoperatif lenf nodu boyutları da ölçülerek değerlendirilememiştir.

Japon pankreatik kanser kayıt komitesinden alınan 15 çalışmanın Kawarada tarafından yapılan bir metaanalizinde metastaz riski en yüksek istasyonlar ve yüzde oranları sırasıyla 1,2 ve 3. istasyonlar için (%0), 13 üncü İstasyon için (%39.8), 6 için (%8.4), 14 (%18.4) ve 16 için (%17.8)dir. 17 ve 18 nolu lenf nodu istasyonları içinse oldukça geniş bir aralık bildirilmiştir; 17 (%19,8-62)ve 18 için (%0-25) arasındır ⁽¹³⁰⁾ . Bu konuda otorite olan birkaç yazarın deneyimlerinden çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2006 yılında Schwarz ilk olarak **minimum diseke edilmesi gereken lenf nodu** konusuna değinmiştir ⁽¹²⁰⁾ . Schwarz a göre küratif bir PD için en az 15 lenf nodu çıkarılması gerekmektedir. Gutierrez ve Hellan a göre ^(121,122) 10 lenf nodu, Huebner ve Slidel e göre 11 veya 12 lenf nodu çıkarmak gerekmektedir. 2014 yılında Sabater'in yayınladığı 14 çalışmayı inceleyen bir metanalizde kalite limiti >15 lenf nodu olarak bulunmuştur ⁽¹²³⁾ . Bizim çalışmamızda 12 ve üzeri LN disseksiyonu cut-off olarak alınabilir olarak değerlendirilmiştir(p=0,008). Bu konuda daha net ve kesin sonuçlar elde edilmek için deneyimli merkezler tarafından yapılacak yeni ve kapsamlı geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

2004 yılında Samra ⁽¹¹⁸⁾ ve 2014 Tol et al ⁽¹¹⁹⁾ standart, radikal ve genişletilmiş lenfadenektomi için yeni tanımlamalar ileri sürdüler. 2014 yılında Uluslar arası pankreatik cerrahi çalışma grubunun (ISGPS) ve Samra ⁽¹¹⁹⁾ yayınladığı bildirisinde daha önce tanımlanmış olan 3 prosedürün yerine tek standart bir prosedür ortaya koydu. Bu yeni tanımlamanın dayanak noktası genişletilmiş

radikal lenfadenektominin surviye katkısının olmadığını düşündüren ve bir an önce terk edilmesi gerektiğini ortaya koyan çalışmalardır. Bu tanımlamada diseke edilmesi gereken lenf nodu istasyonları, **6,8 ,12,13,14 ,16b1,17 nolu** istasyonlardır. Bununla birlikte SMA sağ yanı ve çölyak arter etrafı damarları iskeletize etmeden diseke edilmelidir. Avrupa konsensus toplantısında da radikal lenfadenektomide SMA ve çölyak arter iskeletizasyonu rutin önerilmekteydi. Diğer yandan bu diseksiyon sonucu karşılaşılan ağır ishal sıklığının artması arteriyel iskeletizasyonun daha yüzeyel yapılmasına da yol açmıştır.

Chen liu ve arkadaşlarının yapmış oldukları ⁽¹²⁷⁾ standart lenfadenektomi ve radikal genişletilmiş lenfadenektomi yapılmış hastaları karşılaştıran bir metaanalizde genişletilmiş lenfadenektominin hastaların survisine bir katkısının olmadığı görülmüştür. Fakat yinede preoperatif belirlenmemiş ameliyat esnasında görülen paraaortik lenf nodlarından 16b1 periampüller bölge tümörlerinin lenfatik yollarındaki belirsizlikten dolayı diseke edilmesi önerilmiştir. Yine çok merkezli randomize kontrollü başka bir çalışmada Yang ve arkadaşları ⁽¹²⁸⁾ benzer şekilde genişletilmiş lenfadenektominin surviye bir katkısının olmadığını ileri sürmüşlerdir fakat aynı gerekçelerle perop palpabl paraaortik lenf nodlarından 16b1'in diseksiyonunu önermişlerdir.

2015 yılında Sergio Pedralozzi nin yayınlamış olduğu 2514 olgu içeren geniş kapsamlı bir literatür inceleme ve metaanalizinde genişletilmiş lenfadenektominin surviye katkısının olmadığını fakat daha iyi bir tümör evrelemesine olanak sağladığını bildirmiştir. Aynı çalışmada paraaortik lenf nodu tutulumunun kötü bir prognostik faktör olduğu ileri sürülmüştür. Yine aynı çalışmada minimum doğru bir evreleme ve küratif cerrahi rezeksiyon için en az 15 lenf nodu diseke edilmesi gerektiği ileri sürülmüş, paraaortik lenf nodlarından 16b1 nolu istasyonunda standart lenfadenektomiye eklenmesi gerektiğini bildirmiştir ⁽⁷⁷⁾.

Yine Lorenzo ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladıkları 5 randomize kontrollü çalışmayı içeren metaanalizde radikal genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu standart lenfadenektomi ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada radikal genişletilmiş

lenfadenektomi yapılan hastalarda ameliyat süresi uzamış, peroperatif kan transfüzyon ihtiyacı artmış ve büyük damarlar etrafındaki geniş diseksiyon sonucu- özellikle SMA üzerinde-otonom sinir liflerinin zarar görmüş ve netice olarak kronik daire gibi komplikasyonlarla karşılaşılma sıklığında artış olmuştur. Bununla birlikte genişletilmiş ve standart lenfadenektominin uzun dönem sağkalıma etkileri aynı bulunmuştur. Bu konu üzerinde daha geniş kapsamlı çalışmalar ihtiyaç olmakla birlikte genişletilmiş radikal lenfadenektomi önerilmemektedir ⁽¹²⁹⁾ .

Lenf nodu metastazı pankreatik kanser cerrahisinde prognozu etkileyen en önemli faktörlerdendir, TNM sisteminin de bir parçasıdır. Çalışmalar göstermiştir ki doğru evreleme ve prognostik değer taşıması açısından en az 15 adet lenf nodu diseke edilmelidir ^(71,72,73,74,75,76). Doğru tümör evrelemesi, cerrahi riski arttırmadan ve post op ağır seyreden komplikasyonlar olan ishal ve malabsorbsiyonu sıklığını arttırmadan yeterli radikal cerrahiyi yakalayabilmek arasında bir dengeyi sağlamak gerekmektedir. Ortalama %5 ve üzerinde metastaz riski olan lenf nodları diseke edilmelidir. Standart bir lenfadenektomide 6,8,12,13,14,16b1 ve 17 nolu lenf nodları diseke edilmelidir ^(118,119). SMA sağ yanı ve çölyak trunkus iskeletize edilmeden bölgesel lenf nodları alınmalıdır. Bizim çalışmamızda PD yapılan hastalara standart lenfadenektomi prosedürü uygulanmıştır. Paraaortik lenf nodlarından 16 b1(sol renal ven alt kenarı-IMA üst kenarı arası) nolu istasyonda diseke edilmiştir. Postop komplikasyonlardan kaçınmak adına SMA sağ yanı ve çölyak arter üzeri iskeletize edilmeden diseke edilmiştir.

Hastalarımızın patoloji sonuçları incelendiğinde, yıllar içinde disseke edilen lenf nodu sayılarının arttığı klinik olarak gösterilmiştir. 1. Grupta 9 (10,1±5,2), 2. Grupta 9 (9,0±4,2), 3.Grupta 11,5 (12,2±6,3), 4. Grupta ise 14 (12,9±6,0) bulunmuştur . Tüm yıllara bakıldığında ortama disseke edilen lenf nodu sayısı 11 (12,2±5,8) olarak bulunmuştur. Tüm gruplar incelendiğinde One-way anova istatistiksel analizine göre disseke edilen lenf nodu sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur($p=0,001$) .Yıllara göre diseke edilen lenf nodu sayısında bir artış olmuştur. 0-5 arası LN çıkarılan hastalar (A grubu), 6-10 arası LN çıkarılan

hastalar (B grubu), 11 ve üstü LN çıkarılan hastalar (C grubu) olmak üzere disseke edilen LN sayılarına göre üç gruba ayrıldı. Cut-off değer için yapılan bu çalışmada A,B ve C grubu sağ kalımları değerlendirildiğinde C grubunun kümülatif sağ kalım oranları istatistiksel olarak daha iyi olarak bulundu. ($p=0,008$). Çalışmamızda PD yapılan hastalarda diseke edilen lenf nodu sayıları arttıkça sağkalım oranlarında da artış olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle lenf nodu disseksiyonunu standartlara uygun bir şekilde ve yeterli miktarda lenf bezi çıkartarak gerçekleştirmek elzemdir. Sonuç olarak standart bir lenfadenektomi küratif pankreas cerrahisinin ayrılmaz bir parçası olarak morbidite riskini arttırmadan metastaz riski en yüksek olan 6,8,12,12,14,16b1 ve 17 nolu lenf nodu istasyonları diseke edilerek gerçekleştirilmelidir⁽⁷⁷⁾.

Retrospektif olarak yaptığımız bu kohort çalışmasına göre yıllar içinde artan sayıda PD yapılan bir hepatopankreatikobilier cerrahi merkezi statüsüne ulaşan merkezimizde yıllara göre vaka sayımız artmış, buna bağlı olarak cerrahi teknik tecrübemiz de artmış, sağkalım oranlarımız yükselmiş ve erken postoperatif mortalite oranlarımız düşmüştür.

Morbidite oranlarımızda istatistiksel anlamlı bir düşüş olmasada komplikasyonların yerinde ve zamanında yönetimi konusunda ciddi tecrübeler kazanılmıştır. Sağkalım oranlarındaki artış bunun bir göstergesidir.

Bununla birlikte hastanede kalış süreleri makul ve kabul edilebilir seviyelerde seyretmiştir. Yatış sürelerinde istatistiksel anlamlı bir uzama olamamıştır.

Patoloji sonuçları incelendiğinde diseke edilen lenf nodu sayıları artmıştır. PD yapılan hastalarda diseke edilen lenf nodu sayıları arttıkça sağkalım oranlarında da artış olduğu belirlenmiştir. 12 ve üzeri LN disseksiyonu cut-off değer of değer

olarak alınabilir olarak değerdendirilmiştir. Sonuç olarak periampüller bölge tümörleri cerrahisi için hepatopankreatikobiler cerrahi servisimiz hastaların yönlendirildiğı, referans bir merkez konumuna ulaşmıştır.



SONUÇ

Periampüller bölge tümörleri için uygulanan Whipple prosedürü kompleks, zor ve karmaşık bir prosedürdür. İlk yapılmaya başlandığı yıllarda sağkalımda elde edilen kötü sonuçlara rağmen , günümüzde oldukça yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir. Yıllar içinde artan sıklıkla yapılması cerrahi tekniği iyileştirmekte, mortalite oranlarını ise düşürmektedir.

Ayrıca yıllar geçtikçe vaka sayısındaki artışla diseke edilen lenf nodu sayılarıda artmakta ve hastalığın evrelemesi daha doğru bir şekilde yapılabilmektedir. Bu çalışmada 12 ve üzeri LN disseksiyonu cut-off değeri olarak alınabilir olarak değerlendirilmiştir. Diseke edilmesi gereken lenf nodu sayısı cut-off değeri daha net belirlenebilmesi için büyük ve geniş serilerle yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Periampüller bölge tümörü olan PD adayı hastaların, preoperatif tanısı, cerrahi tedavisi ve postoperatif yönetimi zorlu süreç olan bu hastalık için düşük sayıda PD yapılan merkezlerde tedavi altına alınmayıp yüksek sayıda PD vakası yapılan hepatobilier cerrahi merkezlerine yönlendirilmesi önerilmektedir. Düşük hacimli merkezlerde yapılan cerrahinin kalitesi tartışmalıdır.

Hastanemiz yıllar içinde artan sayıda PD vakası yapılan hepatobilier cerrahi merkezi statüsüne ulaşmış , cerrahi tecrübemiz artmış, hastalarımızın genel sağkalımı uzamış,erken postoperatif mortalite oranları azalmış,morbidite oranlarında bir artış olmamıştır. Karşılaşılan komplikasyonlara yerinde ve zamanında müdahale ile

hastanede yatış süreleri makul seviyelerde seyretmiştir. Yüksek VKİ, POPF pankreatik fistül gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca patoloji sonuçları incelendiğinde diseke edilen lenf nodu sayıları artmıştır.

Sonuç olarak periampüller bölge tümörleri nedeniyle whipple prosedürü uygulanan hastalar genellikle yaşlı, komorbiditesi yüksek hastalardır. Cerrahi prosedür karmaşık ve ayrıntılı, ameliyat süresi ise oldukça uzundur. Bu nedenlerden dolayı morbidite ve mortalitesi tüm dünyada geçmiş yıllarda oldukça yüksek seyretmiştir. Yıllar içerisinde yapılan vaka sayısının artmasıyla cerrahi teknikle iyileşme, teknolojik gelişmeler ve anestezi ile ilgili olumlu değişimler sonucunda mortalite oranları % 5' lere kadar düşmüştür. Morbidite oranları ise bu prosedürü oldukça yüksek sayıda uygulayan merkezlerde bile hala yüksek oranlardadır. Hastanede yatış süreleri ise gerilemiştir. Ayrıca patoloji sonuçları incelendiğinde diseke edilen lenf nodu sayıları artmıştır. Bütün bu olumlu gelişmeler bu prosedürü sık olarak uygulayan merkezlerde daha belirgindir. Bütün bunlardan anlaşılıyor ki böylesine ciddi, karmaşık , uygulanması zor bir cerrahi prosedürde daha iyi sonuçlar elde etmek mümkündür. Daha geniş serilerle yapılacak olan prospektif randomize çalışmalarla daha belirgin ve net sonuçlar elde etmek ve gelecek için yol gösterici önerilerde bulunmak mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kim K, Chie EK, Jang JY. Prognostic significance of tumour location after adjuvant chemoradiotherapy for periampullary adenocarcinoma. Clin Transl Oncol 2012;14:391-5
2. Noor MT, Vaiphei K, Nagi B, Role of needle knife assisted ampullary biopsy in the diagnosis of periampullary carcinoma. World J Gastrointest Endosc 2011;3: 220-4
3. Oettle H¹, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, . Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. JAMA. 2013 Oct 9;310(14):1473-81. doi: 10.1001/jama.2013.279201
4. Kazanjian KK¹, Hines OJ, Duffy JP, Yoon DY, Cortina G, Reber HA Improved survival following pancreaticoduodenectomy to treat adenocarcinoma of the pancreas: the influence of operative blood loss. 2008 Dec;143(12):1166-71. doi: 10.1001/archsurg.143.12.1166.
5. Yeo JC, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s : pathology, complications and outcomes. Ann Surg. 226 (3) : 248-57, 1997
6. Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. Ann Surg 1993;217(5):430-8.
7. Beger HG, Rau B, Gansauge F, Poch B, Link KH. Treatment of pancreatic cancer: Challenge of the facts. World J Surg. 27: 1075-84, 2003
8. John E Skandalakis, Skandalakis' Surgical Anatomy The Embryology and Anatomic Basis of Modern Surgery Paschalidis Medical Publication Ltd. International Student Edition, Two Volumes, 2004. ISBN: ISBN: 960-399-199-8.
9. Halsted WS. Contributions to the surgery of the bile passages, especially of the common bile duct. Boston Med Surg J 1899; 141:645-654.
10. Kausch W. Das carcinoma der papilla duodeni und seine radikale Entfernung. Beitr 2 Clin Chir 1912;78:439-486
11. Whipple A, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. Ann Surg 1935;102:763-779.
12. Beger HG, Treitschke F, Gansauge F, Tumor of the ampulla of Vater: experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients. Arch Surg 1999;134:526-32.

13. Jarufe NP, Coldham C, Favourable prognostic factors in a large UK experience of adenocarcinoma of the head of the pancreas and periampullary region. *Dig Surg*, 21 (3): 202-209, 2004
14. Cameron JL, R.T., Coleman J, Belcher KA., One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*, 2006. 244: p. 10-15
15. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Basic Histology*. 9th Ed. Appleton & Lange 1998.
16. Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. Üçüncü Baskı. 1998.
17. Koçar İH, Mas R, Ünal MT, Özütemiz Ö. Pankreatit'te Yeni Ufuklar. Ankara. 2004;1-5
18. HL., H., Embriology and anatomy of the biliary tree. "Surgery of the Gallbladder and Bile Ducts". Way LW, Pellegrini CA (eds). WB Saunders Company, 1987: p. 3-11
19. Bickenbach KA, Gonen M, Tang LH, et al. Down- staging in pancreatic cancer: a matched analysis of patients resected following systemic treatment of initially locally unresectable disease. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1663–9. 4. Katz MH, Fleming JB, Bhosale P, et al
20. Arıncı K, Elhan A: *Anatomi* (Cilt 1). Güneş Kitabevi, Ankara, 1995.
21. Songur A, Çağlar V, Gönül Y, Özen O. Gallbladder And Biliary Tract Anatomy. *J Surg* 2009;2(2):12-9.
22. MD., R.S.S., *Clinical Anatomy*. Emeritus Profesör George Washington Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Tıp Okulu Washington. Nobel & Yüce Tıp Kitabevleri, 1998
23. Pancreatic Section of the British Society of Gastroenterology, Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas *Gut*. 2005;54(5):1-16.
24. Dr. Hasan ÖZKAN Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD Türkiye gastroenteroloji vakfı kitabı. 2002;365-7
25. Kelly KA, Sarr MG, Hinder RA. Pancreatic and periampullar cancer. In: *Mayo Clinic Gastrointestinal Surgery*. 2004;271-99
26. Ghadirian P, Lynch HT, Krewski D. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Cancer Detect Prev*. 2003;27(2):87-93.

27. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 9e (Robbins Pathology) by Vinay Kumar MBBS MD FRCPath and Abul K. Abbas MBBS
28. Yeo CJ, C.J., The pancreas. In: Sabiston DC Jr, editor. Textbook of surgery. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991. 35: p. 1076-105.
29. Lillemoe, Keith D. "Current management of pancreatic carcinoma." *Annals of surgery* 221.2 (1995): 133.
30. Sarmiento JM, N.D., Sarr MG, Farnell MB., Periapillary cancers: are there differences? *Surg Clin N Am*, 2001. 81: p. 543-55
31. Anderson HB, B.H., Brahe NE, Burchard F., Pancreaticoduodenectomy for periampillary adenocarcinoma. *J Am Coll Surg*, 1994. 179: p. 545-52.
32. Yamaguchi K, E.M., Carcinoma of the ampulla of Vater: a clinicopathologic study and pathologic staging of 109 cases of carcinoma and 5 cases of adenoma. *Cancer*, 1987. 59: p. 506-15.
33. Harada N, T.F., Imaizumi T, et al, Pancreatic invasion is a prognostic indicator after radical resection for carcinoma of the ampulla of Vater. *J*
34. Hepatobiliary Pancreat Surg, 1997. 4: p. 215 Japan Pancreas Society Classification of Pancreatic Carcinoma. Tokyo, Kanehara Press. 1996.
35. Sobin LH, Wittekind C: TNM Classification of Malignant Tumours. Fifth edition. New York, J Wiley, 1997.
36. Pancreatic Cancer Treatment (PDQ®)PDQ Adult Treatment Editorial Board. Published online: January 26, 2017
37. Katz MH, Pisters PW, Evans DB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg*. 2008;206 (5):833–46; discussion 46-8.
38. Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman S, et al. Pancreatic adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8
39. Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(6):703–

40. Kadera BE, Sunjaya DB, Isacoff WH, et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer*. 2012;118(23):5749–56. 5
41. Donahue TR, Isacoff WH, Hines OJ, et al. Locally advanced pancreatic cancer: association between pre- longed preoperative treatment and lymph-node neg- activity and overall survival. *JAMA Surg*. 2014;149 (2):145–53.
42. Tsiotos GG, S.M., Diagnosis and clinical staging of pancreatic cancer. In *Surgical Diseases of the Pancreas*. Third edition. Edited by JM Howard, Y Idezuki, I Ihse, RA Prinz. Baltimore, Williams & Williams, 1998: p. 497
43. Memon, Aijaz A., M. Ishaque Soomro, and Quratul-Ain Soomro. "Courvoisier's Law Revisited." *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 22.6 (2012): 392-394.
44. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JG, Choi KW. Clinical Usefulness of Carbohydrate Antigen 19-9 as a Screening Test for Pancreatic Cancer in an Asymptomatic Population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 182-86
45. A, T., Preoperative staging of periampullar with US, CT, EUS and CA 19.9. *Hepato-Gastroenterology*, 2000. 47: p. 1135-7
46. GM, F., Thin-section contrast enhanced-computed tomography accurately predicts resectability of malignant pancreatic neoplasms. *Am J Surg*, 1994. 167: p. 104-113.
47. TJ, H., Value of helical computer tomography, angiography and endoscopic ultrasound in determining resectability of periampullary carcinoma. *Am J Surg*, 1997. 174: p. 237-41.
48. Dooley WC, C.J., Pitt HA et al., Is preoperative angiography useful in patients with periampullary tumors? *Ann Surg*, 1990. 211: p. 649.
49. Adamek HE, A.J., Breer H, et al., Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet*, 2000. 356: p. 190-3.
50. Bilbao MK, D.C., Lee TG, et al, Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a study of 10,000 cases. *Gastroenterology* 2006. 368: p. 1171-9.

51. ML, F., Understanding risk factors and avoiding complications with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Curr Gastroenterol Rep*, 2003. 5: p. 145-53
52. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*. 2010;362(2):129–37.
53. Timothy R.Donahue^{a,b} and Howard A.Reber^b, Surgical Management of Pancreatic Cancer Pancreaticoduodenectomy, *Seminars in Oncology*, Vol 42,No1,February2015,pp98-109
54. Ahmad NA, Lewis JD, Siegelman ES, Rosato EF, Ginsberg GG, Kochman ML. Role of endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging in the preoperative staging of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(8):1926–31.
55. Dewitt J, Devereaux BM, Lehman GA, Sherman S, Imperiale TF. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(6):717–25; quiz 664. 14.
56. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med*. 2004;141(10):753–63.
57. Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ, EUS-guided FNA. for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(2):319–31.
58. Chen G, Liu S, Zhao Y, Dai M, Zhang T. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreatol*. 2013;13(3):298–304.
59. Hebert-Magee S, Bae S, Varadarajulu S, et al. The presence of a cytopathologist increases the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *Cytopathology*. 2013;24(3):159–71. 19.
60. Madhoun MF, Wani SB, Rastogi A, et al. The diagnostic accuracy of 22-gauge and 25-gauge needles in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2013;45(2):86–92
61. Smith CD, Behrns KE, Van Heerden JA, Sarr MG. Radical pancreaticoduodenectomy for misdiagnosed pancreatic mass. *Br J Surg* 1994;81:585-9.

- 62.Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ et al. (2004) Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg* 8:951–959 .
- 63.Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978;146:959.
- 64.Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, et al. Pyloruspreserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:
- 65.Stefan W. Leichtle, MD,a,* Christodoulos Kaoutzanis, Classic Whipple versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in the ACS NSQIP, *journal of surgical research* 183 (2013) 170e176
66. Evans DB, Farnell MB, Lillemoe KD, Vollmer C, Jr, Strasberg SM, Schulick RD. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2009;16 (7):1736–44.
67. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2011;254(6):882–93.
- 68.Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery* 1973;73:307–20.
- 69.Ishikawa O, Ohhigashi H, Sasaki Y, Kabuto T, Fukuda I, Furukawa H, et al.Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann Surg* 1988;208:215–20.
- 70.Pedrazzoli S, Beger HG, Obertop H, Andrén-Sandberg Å, Fernández-Cruz L, et al. A surgical and pathological based classification of respective treatment of pancreatic cancer. Summary of an International Workshop on surgical procedures in pancreatic cancer. *Digestive Surg* 1999;16:337–45.
- 71.Huebner M, Kendrick M, Reid-Lombardo KM, Que F, Therneau T, Qin R, et al. Number of lymph nodes evaluated: prognostic value in pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2012;16:920–6.

72. Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, Wolfgang C, Herman JM, Schulick RD, et al. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:165–74.
73. Showalter TN, Winter KA, Berger AC, Regine WF, Abrams RA, Safran H, et al. The influence of total nodes examined, number of positive nodes, and lymph node ratio on survival after surgical resection and adjuvant chemoradiation for pancreatic cancer: a secondary analysis of RTOG 9704. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1328–35.
74. Valsangkar NP, Bush DM, Michaelson JS, Ferrone CR, Wargo JA, Lillemoe KD, et al. N0/N1, PNL, or LNR? The effect of lymph node number on accurate survival prediction in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2013;17:257–66.
75. Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Neuville A, Bachellier P. Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2007;11:350–6.
76. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Nakashima A, et al. Number of metastatic lymph nodes, but not lymph node ratio, is an independent prognostic factor after resection of pancreatic carcinoma. *J Am Coll Surg* 2010;211:196–204.
77. Sergio Pedrazzoli, Extent of lymphadenectomy to associate with pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic head cancer for better tumor staging, *Cancer Treatment Reviews* 41 (2015) 577–587
78. AN., K., Duct to mucosa isolated Roux loop pancreaticojejunostomy as an improved anastomosis after resection of the pancreas. *Surg Gyn Obst*, 1989. 169 p. 451- 453.
79. Greene, Barry S., et al. "Are pancreatoenteric anastomoses improved by duct-to-mucosa sutures?." *The American journal of surgery* 161.1 (1991): 45-50.
80. Kleespies A, R.M., Seeliger H, et al., Blumgart anastomosis for pancreaticojejunostomy minimizes severe complications after pancreatic head resection. *British J Surg*, 2009. 96: p. 741-750.
81. Wente MN, S. S., Müller MW, et al., Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*, 2007. 193: p. 171-183.

82. Capussotti L, Massucco P, Ribero D, Vigano L, Muratore A, Calgaro M. (2003) Extended lymphadenectomy and vein resection for pancreatic head cancer: outcomes and implications for therapy. *Arch Surg* 138:1316–1322. 86
83. Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS, Abraham AT, Bhattacharya S, Tekkis PP et al. (2009) A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 1909 patients. *Eur J Surg Oncol* 35:79–
84. Greenblatt D, Kelly K, Rajamanickam V, Wan Y, Hanson T, Rettammel R et al. (2011) Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 18:2126–2135.
85. Kneuert P, Pitt H, Bilimoria K, Smiley J, Cohen M, Ko C et al. (2012) Risk of morbidity and mortality following hepato-pancreato-biliary surgery. *J Gastrointest Surg* 16:1727–1735.
86. Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM.(2007) Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme. *Ann Surg* 245:443–
87. Anh-Thu Le, MD,^a Bin Huang, DrPH,^b Dima Hnoosh, Effect of complications on oncologic outcomes after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer, *journal of surgical research* _ 1 5 j u n e 2 0 1 7 (2 1 4) 1e8
88. Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol.* 2014;32:504-12
89. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992; 111: 518-26.
90. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-13.
91. Bassi C, D.C., Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al., International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*, 2005. 138: p. 8-13.
92. Jones L, R.C., Mosca F, Boggi U, Sutton R, et al., Standard Kausch- Whipple pancreaticoduodenectomy.. *Dig Surg*, 1999. 16: p. 297-04

93. Luft, Harold S., John P. Bunker, and Alain C. Enthoven. "Should operations be regionalized? The empirical relation between surgical volume and mortality." *New England Journal of Medicine* 301.25 (1979): 1364-1369.

93.Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002; 346: 1128–37

94. *Ann Surg.* 2005 Dec; 242(6): 781–790. N Tjarda van Heek, MD,* Koert F. D. Kuhlmann, MD,* Rob J. Scholten, MD,† Hospital Volume and Mortality After Pancreatic Resection A Systematic Review and an Evaluation of Intervention in The Netherlands

95. John L. Cameron, MD, FACS, Jin He, MD, PhD, Two Thousand Consecutive Pancreaticoduodenectomies, *J Am Coll Surg* 2015;220:530e536. _ 2015 by the American College of Surgeons

96. R. F. de Wilde¹, M. G. H. Besselink¹, I. van der Tweel², for the Dutch Pancreatic Cancer Group, Impact of nationwide centralization of pancreaticoduodenectomy on hospital mortality, *British Journal of Surgery* 2012; 99: 404–10

97. Tatsuo Hata, MD, Fuyuhiko Motoi, MD, PhD, Masaharu Ishida, MD, Effect of Hospital Volume on Surgical Outcomes After Pancreaticoduodenectomy A Systematic Review and Meta-analysis, *Annals of Surgery* _ Volume 263, Number 4, April 2016

98. Venkat R, Puhan MA, Schulick RD, et al. Predicting the risk of perioperative mortality in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. A novel scoring system. *Arch Surg.* 2011;146:1277–84.

99. Vollmer CM, Jr, Sanchez N, Gondek S, et al. Pancreatic Surgery Mortality Study Group. A root-cause analysis of mortality following major pancreatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:89–102.

100. Kelly KJ, Greenblatt DY, Wan Y, et al. Risk stratification for distal pancreatectomy utilizing ACS-NSQIP: preoperative factors predict morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg.* 2011;15:250–59.

101. Parikh P, Shiloach M, Cohen ME, et al. Pancreatectomy risk calculator: an ACS-NSQIP resource. *HPB.* 2010;12:488–97.

102. Wataru Kimura, MD, PhD, Hiroaki Miyata, MD, PhD, Mitsukazu Gotoh, A Pancreaticoduodenectomy Risk Model Derived From 8575 Cases From a National Single-Race

Population (Japanese) Using a Web-Based Data Entry System The 30-Day and In-hospital Mortality Rates for Pancreaticoduodenectomy *Annals of Surgery* _ Volume 259, Number 4, April 2014

103.D R Urbach, Does it matter what a hospital is “high volume” for? Specificity of hospital volume - outcome associations for surgical procedures: analysis of administrative data See editorial, p 325 *Qual Saf Health Care* 2004;13:379–83. doi: 10.1136/bmj.38030.642963.AE

104. Elizabeth M. Gleeson MD, MPH Mohammad F. Shaikh MD, Patricia A. Hewokis PhD WHipple-ABACUS, a simple, validated risk score for 30-day mortality after pancreaticoduodenectomy developed using the ACS-NSQIP database *Surgery: Official Journal of the Society of University Surgeons, Central Surgical Association, and the American Association of Endocrine Surgeons*, 2016-11-01, Volume 160, Issue 5, Pages 1279-87, Copyright © 2016 Elsevier Inc

105. Simons JP, Shah SA, Ng SC, et al. National complication rates after pancreatectomy: beyond mere mortality. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:1798–1805.

106.House MG, Fong Y, Arnaoutakis DJ, Sharma R, Winston CB, Protic M, et al. Preoperative predictors for complications after pancreaticoduodenectomy: impact of BMI and body fat distribution. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:270–8.

107.Hashimoto Y, Traverso LW. Incidence of pancreatic anastomotic failure and delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy in 507 consecutive patients: use of a web-based calculator to improve homogeneity of definition. *Surgery.* 2010;147:503–15.

108.David Yu Greenblatt E Kaitlyn J. Kelly Victoria Rajamanickam Preoperative Factors Predict Perioperative Morbidity and Mortality After Pancreaticoduodenectomy August 2011, Volume 18, Issue 8, pp 2126–35

109.Erin G. Brown, MD; Anthony Yang, MD; Robert J. Canter, MD; Outcomes of Pancreaticoduodenectomy Where Should We Focus Our Efforts on Improving Outcomes? *JAMA Surg.* 2014;149(7):694-99. doi:10.1001/jamasurg.2014.151 Published online May 21, 2014

110.Pratt W, Callery M, Vollmer C. (2008) Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme. *World J Surg* 32:419–28

111.Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A, et al. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery.* 2010;148:15–

112. House MG, Fong Y, Arnaoutakis DJ, et al. Preoperative predictors for complications after pancreaticoduodenectomy: impact of BMI and body fat distribution. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:270–78.
113. Roberts KJ, Hodson J, Mehrzad H, et al. A preoperative predictive score of pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2014;16:620–
114. Keith J. Roberts, PhD, FRCS, Robert P. Sutcliffe, MD, Ravi Marudanayagam, Scoring System to Predict Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy A UK Multicenter Study *Annals of Surgery* _ Volume 261, Number 6, June 2015
115. Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A, Noullet S, Clavel L, Rebours V et al. (2010) Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 148:15–23
116. Lermite E, Pessaux P, Brehant O, Teyssedou C, Pelletier I, Etienne S, Arnaud JP. Risk factors of pancreatic fistula and delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Am Coll Surg* 2007;204:588–96. 84
117. Yinting Chen, MD, PhD, Guangsheng Ou, MD, Guoda Lian, MD, Effect of Preoperative Biliary Drainage on Complications Following Pancreatoduodenectomy A Meta-Analysis *Medicine* _ Volume 94, Number 29, July 2015
118. Samra JS, Gananadha S, Hugh TJ. Surgical management of carcinoma of the head of pancreas: extended lymphadenectomy or modified en bloc resection? *ANZ J Surg* 2008;78:228–36.
119. Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014;156:591–600.
120. Schwarz RE, Smith DD. Extent of lymph node retrieval and pancreatic cancer survival: information from a large US population database. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1189–2000.
121. Gutierrez JC, Franceschi D, Koniaris LG. How many lymph nodes properly stage a periampullary malignancy? *J Gastrointest Surg* 2008;12:77–85.

122. Hellan M, Sun CL, Artinyan A, Mojica-Manosa P, Bhatia S, Ellenhorn JDI, et al. The impact of lymph node number on survival in patients with lymph node-negative pancreatic cancer. *Pancreas* 2008;37:19–24
123. Sabater L, García-Granero A, Escrig-Sos J, Gómez-Mateo Mdel C, Sastre J, Ferrández A, et al. Outcome quality standards in pancreatic oncologic surgery. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1138–46.
124. Matsumoto I, Shirakawa S, Shinzaki M, Asari S, Goto T, Ajiki T, et al. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not aid in diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:712–8.
125. Prenzel KL, Hölscher AH, Vallböhmer D, Drebber U, Gutschow CA, Mönig SP, et al. Lymph node size and metastatic infiltration in adenocarcinoma of the pancreatic head. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:993–6.
126. Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T, Kitagawa H, Ueno K, Tajima H, et al. Analysis of para-aortic lymph node involvement in pancreatic carcinoma: a significant indication for surgery? *Cancer* 1999;85:583–90.
127. Chen Liu¹, Rufu Chen², Yingtai Chen³, Should a standard lymphadenectomy during pancreatoduodenectomy exclude para-aortic lymph nodes for all cases of resectable pancreatic head cancer? A consensus statement by the Chinese Study Group for Pancreatic Cancer (CSPAC), *INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY* 41: 1512–16, 2015
128. Jang JY, Kang MJ, Heo JS, Choi SH, Choi DW, Park SJ, Han SS, Yoon DS, Yu HC, Kang KJ, et al. A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection, including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer. *Ann Surg* 259: 656–64, 2014
129. Lorenzo A, Orzi^{1,2}, Jeremy Meyer^{1,2}, Christophe Combescure, meta-analysis of extended versus standard lymphadenectomy in patients undergoing pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma, *HPB* 2015, 17, 565–72
130. Kawarada, the prevalence of lymph node metastasis in Japan and a pancreatic cancer categories, 1995

131.Hoshal VL Jr, B.M., David LR, Kulick J., Personal experience with the Whipple operation: outcomes and lessons learned.. Am Surg, 2004. 70(2): p. 121-25.

132. Thomas B, J.T., Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: Critical analysis of 221 resections. World J Surg, 1999. 23: p. 164-172.

133.NCCN guidelines for pancreatic cancer,https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

134. Mario Zovak,  Dubravka Mužina Mišić, and Goran Glavčić ,Pancreatic surgery: evolution and current tailored approach, Hepatobiliary Surg Nutr. 2014 Oct; 3(5): 247–258.

135.Shailesh V. Shrikhande, MD,aMasillamany Sivasanker, MD,aCharles M. Vollmer, MD, Helmut Friess, Pancreatic anastomosis afterpancreatoduodenectomy: Aposition statement by theInternational Study Group ofPancreatic Surgery (ISGPS) D, accessed Jul 17, 2017].

ÖZGEÇMİŞ

Dr. Bilal Arslan

İletişim: bilalarslan84@hotmail.com

1984	İstanbul Sarıyer’de doğdum
1991-1995	Org.Emin Alpkaya ilkokulu Eğitim
1996-1999	Eyüp Anadolu İmam Hatip Ortaokulu Eğitim
1999-2002	Özel Birikim Anadolu Lisesi Eğitim
2002-2004	İstanbul Teknik Üniversitesi Fizik Mühendisliği Eğitim
2004-2010	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Eğitim
2010-2012	Sarıyer Devlet Hastanesi Acil Servis Pratisyen Hekim
2012-	Halen Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde Genel Cerrahi asistanı olarak eğitim görmekteyim

