

T.C.

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

PERİAMPULLER TÜMÖRLERDE
BATIN TOMOGRAFİSİ, DİNAMİK MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME VE
ENDOSKOPIK RETROGRAD KOLANJİO PANKREATOGRAFİNİN
ROLÜ

Uzmanlık Tezi

Dr. Suade Özlem BADAĞ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Hakan YÜCEYAR

MANİSA, 2012

“ Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü desteği veren, tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr.Seyhun KÜRŞAT, Prof.Dr.Hakan YÜCEYAR, Prof.Dr. Ülkü ERGENE, Prof.Dr. Zeliha HEKİMSOY. Prof.Dr. Bilgin ÖZMEN, Prof.Dr. Cengiz KIRMAZ, Prof.Dr. Ender ELLİDOKUZ, Prof.Dr. Timur PIRILDAR, Doç.Dr. Gamze GÖKSEL, Yard.Doç.Dr. Mine Miskioğlu ve Yard.Doç.Dr. Elmas KASAP'a ”

“Mesleki kariyerimizde hep daha iyi olmamız için eğitimimizde ve çalışmalarımızda sürekli yanımızda olan değerli hocam Prof.Dr.Seyhun KÜRŞAT'a

“ Uzmanlık eğitimime, derin bilgi ve deneyimi, aynı zamanda manevi desteği ile çok büyük katkıları olan, tez danışman hocam Prof.Dr.Hakan YÜCEYAR'a “

“Hem tez çalışmamda hem de klinik çalışmalarımızda bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, kendisiyle çalışmaktan çok mutlu olduğum Yard.Doç.Dr. Elmas KASAP'a ”

“ Tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan, değerli vaktini ve bilgi ve deneyimini benimle paylaşan Prof.Dr.Gökhan PEKİNDİL'e “

“Aynı amaçla birlikte güzel çalışmalara imza attığımız değerli asistan arkadaşlarıma, tüm iç hastalıkları hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeline”

“Tıp fakültesine başladığım günden bugüne maddi ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili annem Necla YÜCEL ve babam Nihat YÜCEL'e “

“Hayatımın her aşamasında sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan moral kaynağımın temeli, hayat arkadaşım Tolga Onur BADAĞ'a”;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL ve GRAFİKLER	IV
KISALTMALAR	V
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ ve YÖNTEM	53
BULGULAR	55
OLGU ÖRNEKLERİ	58
TARTIŞMA	86
SONUÇ	95
ÖZET	96
İNGİLİZCE ÖZET	97
KAYNAKLAR	100

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Nonendokrin pankreas kanserleri	12
Tablo 2: Pankreas kanserinde etyolojik risk faktörleri.....	14
Tablo 3: Pankreas kanserinde sıklıkla değişime uğrayan genler.....	17
Tablo 4: Pankreas kanserinde semptom ve bulguların sıklığı.....	22
Tablo 5: Pankreas kanserinde tümör belirleyicileri.....	24
Tablo 6: Pankreas kanseri için genişletilmiş pankreatikoduodenektomi.....	45
Tablo 7: Değişik serilerde mortalite oranları.....	46
Tablo 8: Pankreatikoduodenektomi komplikasyonları	47
Tablo 9: Olgularımızın yaş, cinsiyet, lokalizasyon sınıflaması	56
Tablo 10: Olgularımızın yaş ortalaması	57
Tablo 11: Olgularımızda periampullar kitle boyutları	57
Tablo 12: Periampüller bölge tümörlerinde BT, MRG bulgularının karşılaştırılması.60	
Tablo 13: Periampüller bölge tümörlerinde BT, MRG ve ERCP karşılaştırılması ..	61
Tablo 14: Periampüller bölge tümörlerinde BT, MRG ve ERCP bulguları	64

ŞEKİL ve GRAFİKLER

Şekil 1: Safra kesesi ve safra yolları anatomisi 5

Şekil 2: Papilla Vateri'yi gösteren mukozal kıvrımların oluşturduğu T formu 6

Şekil 3: Koledok ve Wirsung'un düodenal papilladaki ilişkisi 7

Grafik 1: Kadın/Erkek hasta oranı 56

KISALTMALAR

BT	Bilgisayarlı Tomografi
ED	Endoskopik Safra Drenajı (ED)
EGF	Epidermal Growth Faktör
ERCP	Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
FNA	Endoluminal İnce İğne Aspirasyonu
MRCP	Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PD- Whipple ameliyatı	Standart Pankreatikoduodenektomi
PET	Positron Emisyon Tomografisi
PTK	Perkütan Transhepatik Kolanjiografi
USG	Ultrasonografi
SGE	Spoiled Gradient Echo
SSFSE	Single-Shot Fast Spin-Echo
SMA	Superior Mezenterik Arter
SMV	Superior Mezenterik Ven
FAP	Familyal Adenomatosis Poli

I. GİRİŞ

Günümüzde tanı ve tedavi olanaklarının hızla gelişmesine karşın, kanserler insan yaşamını tehdit eden başlıca sorunlardan biridir. Pankreatik ve periampuller kanserler bütün gastrointestinal kanserlerin % 5'ini, tüm kanserlerin yaklaşık % 2'sini oluştururlar.

Pankreasın baş, boyun ve unsinat proses kanserleri, ampulla vateri kanserleri, distal koledok kanserleri ve periampuller duodenum kanserleri periampuller kanser spektrumu içinde incelenmektedir. Periampuller bölgeden gelişen neoplazmlar köken aldıkları dokuya göre farklı biyolojik davranış gösterebilir ve prognozları aynı değildir. Ancak pankreas başı, koledok alt uç, ampulla vateri ve ampullaya komşu duodenum tümörleri benzer klinik özellikler gösterirler. Çoğu zaman görüntüleme yöntemleriyle dahi birbirlerinden ayırdedilemeyebilirler, hatta ameliyatta dahi tümörün hangi dokudan köken aldığı anlaşılamayabilir. Ancak hepsinde de cerrahi tedavi prensipleri benzediğinden, periampuller bölge tümörleri birarada incelenmektedir. Kanser gerçekte orijinini tayin etmek, her zaman güç olmakla birlikte, klinik bulguları, tanı yöntemleri ve cerrahi tedavi yöntemleri aynıdır (1-4).

Periampuller bölge neoplazımlarının tek kür şansı cerrahi olduğundan başarılı bir tedavinin uygulanabilmesi için erken tanı ve tümör rezektabilitesinin değerlendirilmesi esas teşkil etmektedir. Son yıllarda görüntüleme tekniklerindeki

hızlı gelişmeler sayesinde periampuller bölge kanserleri daha erken evrelerde teşhis edilebilmektedir (5, 6).

Çalışmamızda 2009-2011 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı poliklinik veya servisinde Periampuller Tümör (Pankreasın baş, boyun ve unsinat proses kanserleri, ampulla vateri kanserleri, distal koledok kanserleri ve periampuller duodenum kanserleri) ön tanıları ile yatarak izlenen olgulara Batın Tomografisi, Dinamik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi uygulanmıştır. Araştırmadaki amacımız hastanemize başvuran periampuller tümörlü olgularda, Batın Tomografisi, Dinamik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografinin rolünü karşılaştırarak değerlendirmektir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 ANATOMİ

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

2.1.1 KOLEDOK

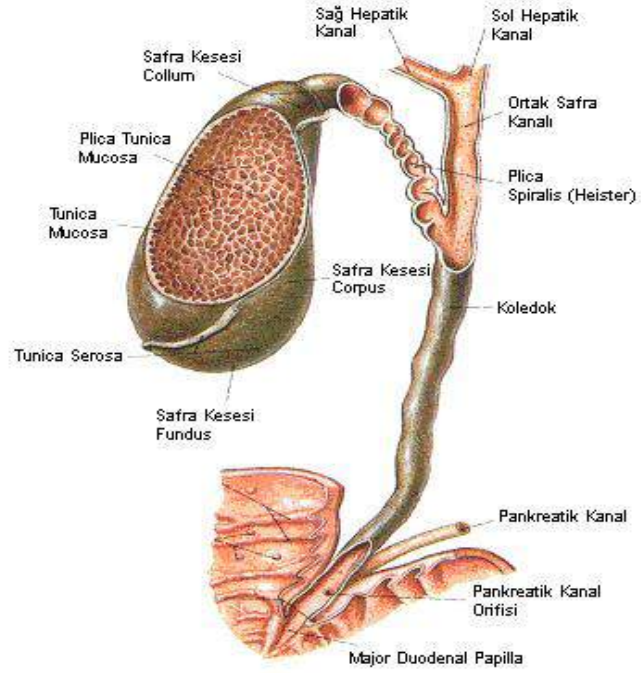
Koledok, supraduodenal, retroduodenal, pankreatik ve intramural olmak üzere dört bölümde incelenir. Üçüncü ve dördüncü bölümleri, periampuller bölge içinde yer almaktadır. Koledok uzunluğu 6-8 cm, çapı 4-5 mm'dir. Koledok, omentum minus katları arasında, portal ven önünde ve hepatic arter sağında ilerler. 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. Böylece "ampulla vateri" oluşur.

a- Supraduodenal bölüm: Ligamentum hepatoduodenale parçası içindedir. Bu bölgede birçok lenf nodu koledok kanalı ile yakın komşuluk gösterir.

b- Retroduodenal bölüm: Duodenum birinci kısmı arkasında bulunan bu parçanın posteriorunda Vena cava inferior bulunur. Uzunluğu 1.5-2 cm'dir.

c- Retropankreatik bölüm: Pankreas baş kısmının arkasında bulunan bu parçanın posteriorunda Vena Cava Inferior ve sağ böbrek damarları, solunda Vena Porta bulunur. Uzunluğu 2.5-3.5 cm'dir.

d- Intramural bölüm: Duodenum 2. kısmı duvarı içinde bulunan bu parça papilla duodeni major'a, ya duktus pankreatikus ile birleşerek ya da birleşmeden ayrı olarak açılır. Bu parçanın uzunluğu 1-1.5 cm'dir. Bu son parçanın papilla duodeni içindeki bölümü genişlemiştir ve ampulla Vateri adını alır. Bu ampullanın çevresinde "Oddi sfinkteri" adı verilen düz kas lifleri vardır. Bu kas lifleri vasıtası ile koledok kapatılarak safranın, safra kesesinde birikerek depo edilmesi ve gerekince duodenuma akıtılması sağlanmış olur (7-9).



Şekil 1 - Safra kesesi ve safra yolları anatomisi

2.1.2 PAPİLLA VATERİ

Papilla Vateri, 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 devamındadır. Endoskopi sırasında papilla, çoğu hastada 2. lomber vertebranın sağında bulunur. Papillanın pilordan uzaklığı 7-10 cm arasında değişir. Nadiren papilla, duodenumun üçüncü parçasında yer alabilir (10).

Papillanın bulunduğu yerde longitudinal mukozal kıvrım, transvers şekildeki mukozal kıvrımla karşılaşarak T şeklinde bir yapı oluşturur. (şekil 2).



şekil 2- Papilla Vateri'yi gösteren mukozal kıvrımların oluşturduğu T formu (11)

2.1.3 AMPULLA VATERİ

Ampulla Vateri pankreatikobiliyer kanalın, papilla içindeki dilatasyonudur. İki kanal birleştiği noktanın distalinde yer alır. İki kanal arasındaki septum, duodenal

orifise kadar devam ederse ampulla oluşmaz. Ampullanın uzunluğu 1-14 mm arasında değişir. Olguların %75'inde 5 mm veya daha kısadır.

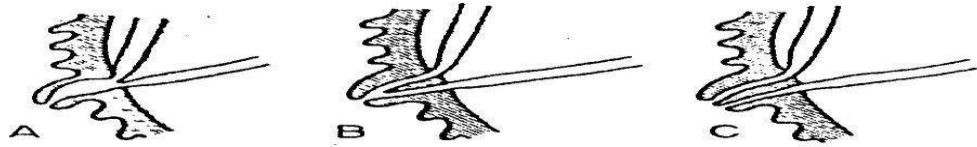
Pankreatikobilier terminal yapı başlıca üç tiptir:

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

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

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

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



Şekil 3- Koledok ve Wirsung'un duodenal papilladaki ilişkisi.

A- Ampulla ve ortak kanal. B- Kısa ortak kanal ve küçük ampulla. C- Her iki kanalın duvara maksimal absorpsiyonu (ampulla yok) (11).

2.1.4 ODDİ SFİNKTERİ

Koledok ve pankreatik kanalların birleşmesi ile bu kanalların distalinde bulunan sirküler kaslar (m. sphincter ductus choledocus ve m. sphincter ductus pancreatici) kaynaşarak oddi sfinkterini (m. Sphincter ampullae, m. sphinchter choledochi) meydana getirir. 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 gerekince duodenuma akıtılması sağlanmış olur (12,13).

2.1.5 PANKREAS

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 cava, 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 3.1 cm, kalınlığı 1-1.5 cm kadardır. Pankreas beş kısımda incelenir: baş, unsinat proses, boyun, gövde ve kuyruk (12, 14, 15).

Pankreas başı süperior mezenterik arter ve venin sağında yer alır. Duodenumun 2. ve 3. parçasına medial yüzü boyunca ileri derecede fiksedir. Başın boyun ile birleşme yeri ön yüzde üstte portal venden, altta süperior mezenterik vene çizilen hayali hattır. Anterior pankreatikoduodenal arkada duodenal kıvrıma paraleldir, fakat bunun duodenumdan ziyade anterior pankreatik yüzeye bağlı olduğunu gözardı etmemek 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 koledoğun distal parçası ile komşudur.

Pankreasın baş kısmının arteryel beslenmesi gastroduodenal arterin, superior anterior pankreatikoduodenal ve süperior posterior pankreatikoduodenal dallarından ve süperior mezenterik arterin inferior anterior pankreatikoduodenal ve inferior posterior pankreatikoduodenal dallarından sağlanır. Bu damarlar pankreasın baş kısmında anastomoz yaparlar.

Pankreasın venleri genellikle arterlerine paralel seyrederler ve süperior mezenterik vene ve portal vene drene olurlar.

Pankreasın uncinata processi başın arka yüzeyinin sol alt parçasında, genellikle portal ven ve superior mezenterik damarların arkasında, aort ve inferior vena kavanın önünde yer alır. Sagital kesitte uncinata process süperior mezenterik arter ile aort arasında, sol renal venin üzerinde, duodenumun 3. ve 4. parçasının

altındadır. Uncinate process olmayabilir veya superior mezenterik damarları tamamen çevreleyebilir.

Pankreasın boyun kısmı portal ven ve superior mezenterik veni örten 1.5-2.5 cm uzunluğunda kısımdır. Hemen pilor ve duodenum birinci kısmının arkasında yer alır. Sağda, gastroduodenal arter, anterior superior pankreatikoduodenal arteri verir ve bu arter boyunun ve başın üst bölümünün kanlanmasını sağlar. Posteriorunda superior mezenterik ven, splenik ven ve portal ven ile komşudur.

Gövde kısmı, birinci lomber vertebrayı çaprazlar. Üst kenarı çölyak aks ve splenik arterle komşuluk halindedir. Alt tarafta duodenum dördüncü kısmı, Treitz ligamanı ile komşudur. Posteriorunda aorta, superior mezenterik arter, splenik ven, sol surrenal bez ve sol böbrek bulunur. Splenik vene pankreastan birçok küçük ven dökülür. Transvers mezokolon da önde pankreas gövdesiyle ilişki halindedir.

Kuyruk kısmen mobildir ve ucu dalağın visseral yüzeyine uzanır. Splenik arter, splenik venin başlangıcı ile birlikte splenorenal ligamanın iki tabakası ile sarılmıştır. Bu ligamanın dış tabakası gastrosplenik ligamanın posterior tabakasından meydana gelir.

2.2 PATOLOJİ

Periampuller kanserlerin orijinini, gerek makroskobik, gerek mikroskobik olsun, saptamak her zaman mümkün olmaz. Tüm hastalar göz önünde bulundurulursa, bu

kanserlerin %80-85'i pankreastan kaynaklanır. %15-25'i Ampulla Vateri, %10'u duodenum ve %10'u da distal koledok kökenlidir.

2.2.1 PANKREAS

Duktus hücrelerinin tüm pankreas hücrelerinin %4'ünü oluşturmalarına karşın, pankreasın ekzokrin kanserlerinin %90'dan fazlası duktal epitelden kaynağını alan adenokanserlerdir (16, 17). 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 (18).

Cubilla ve arkadaşları 508 hastayı içeren çalışmalarında çeşitli histolojik alt tipleri ortaya koymuşlardır (19) (Tablo 1). Pankreasın adenokarsinomu desmoplastik reaksiyon ile birlikte pankreasta yoğun, fibrotik ve skirrö kitle şeklindedir. Kanama ve nekroz genellikle bulunmaz. Mikroskopik olarak değişik miktarlarda müsin üreten küboid ve kolumnar epitelyum ile döşeli, küçük ve büyük glandüler yapılar şeklindedir. Duktal kanserlerin farklılaşımı; gland şekillenmesine, müsin üretimine ve epitelyal anaplaziye göre iyi, orta ve az diferansiye tümörler olarak sınıflandırılır (20, 21).

Pankreas kanseri yaygın bir biçimde metastaz yapar. Direkt yayılım şeklinde komşu organlara, lenfatik ve vasküler kanallarlada uzak alanlara yayılım gösterir. Bu tümör özellikle çölyak ve mezenterik alanlardaki sinirler ve sinir pleksuslarını istila eder. En sık ekstralenfatik metastaz alanı sırasıyla karaciğer, periton ve

akciğerlerdir. Çoğunlukla pankreas başı kanserinde duodenum, koledok ve ampulla infiltre olduğu için kanserlerin orijinal yerini tayin etmek bu durumda çok zorlaşır.

Tablo 1- Nonendokrin pankreas kanserleri (19)

Tip	Hasta Sayısı	%
Duktal hücre kaynaklı		
Duktal hücreli adenokarsinom	380	75
Dev hücreli adenokarsinom	23	5
Adenoskuamöz karsinom	18	4
Mikroadenokarsinom	15	3
Müsinöz karsinom	9	2
Kistadenokarsinom (müsinöz)	3	1
Asiner hücre kaynaklı		
Asiner hücreli adenokarsinom	6	1
Kesin olmayan histolojik tipler		
Pankreatikoblastom		1
Papiller kistik tümör		1
Mikst tip: asiner, duktal, islet hücreli		1
Sınıflandırılmayan	51	10
Total	508	100

2.2.2 AMPULLA VATERİ

Ampulla Vateri kanserleri pankreas başı kanserine göre az görülür. Ampüller tümörler ampüller epitelden kaynaklanırlar. Başlangıçta epitelyum neoplastik değişim geçirir ve adenömatöz hal alır. Bazı hastalarda tümör dokusunun içinde adenömatöz değişiklikler bulunur. Pankreas kanserlerine göre daha az infiltratif ve metastatik potansiyel taşırlar. Lenf nodu metastazı özellikle ülser olanlarda olmak üzere %20-50 hastada vardır. En sık pankreatikoduodonal nodlar tutulur. Lokal yayılım %30 hastada görülür. Ampulla vateri kanserleri anatomik yerleşim yeri özelliklerinden dolayı erken belirti verdiklerinden olguların 3/4'ünde cerrahi olarak çıkarılmaları mümkündür.

2.2.3 KOLEDOK

Periampüller tümörlerin %10'u da distal koledok kökenlidir. Adenokanserlerdir. Distal koledokta erken dönemde tıkanmaya yol açan tümörlerdir. Geç dönemde lenf nodu metastazı ve karaciğer metastazı yaparlar.

2.2.4 ODDİ SFİNKTERİ

Duodenal malign tümörlerin %90'ı adenokanser, %10'u leiomyosarkom ve lenfosarkomdur. Duodenumun villöz adenomları genellikle periampüller bölgede görülür ve bu adenomlarda %50'ye varan oranlarda malignite insidansı bildirilmektedir.

2.3 ETİYOLOJİ

2.3.1 PANKREAS

Pankreas kanserinde etiyoloji tam olarak bilinmemekteyse de bazı risk faktörleri belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2- Pankreas kanserinde etiyolojik risk faktörleri.

Birçok epidemiyolojik çalışma sigara içiminin en mutad tespit edilen risk faktörü olduğunu göstermektedir. Sigara içimi, içmeyenlere göre 2 kat daha fazla risk taşımaktadır (22, 23).

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 (22, 23). Kafein ya da kahve nedenler arasında suçlanmış ancak daha geniş çalışmalarla patogeneizde rolü olmadığı gösterilmiştir.

Kronik pankreatitli hastalarda yaşam boyu risk artmıştır. Alkolik ve idiopatik kronik pankreatitte pankreas gelişme insidansı 16,5/100.000 iken, bu oran tropikal pankreatitte 100/100.000'dür (23). Kronik pankreatitli hastalarda kanser tanısında benzer semptomlar nedeniyle gecikme olabilir.

Diyabet ile pankreas kanseri arasındaki ilişki tartışmalı bir konudur. Pankreas kanserinin dokuda yaptığı hasar ardından diyabetin geliştiğine ait bildiriler olmakla birlikte, diabetes mellitusun pankreas kanserine öncülük ettiğine ait yayınlar da bulunmaktadır (24). Syrigos ve ark. yaptığı çalışmada, pankreas kanseri tanısı almış hastaların %73'ünün serumunda beta hürelere karşı antikor tespit etmişlerdir. Bunun, kanser hücrelerinin sebep olduğu immün sistemdeki bozukluk veya pankreas kanserinin antijen salgılamasının sonucu veya pankreasa karşı inflamatuvar bir cevap olup olmadığı açıklık kazanmamıştır (25).

Safra taşı ve kolesistektomide pankreas kanseri riski hafif artmaktadır. Gastrik cerrahi takiben de (özellikle Bilroth 2) pankreas kanseri riskinin üç kat arttığı

bildirilmiştir. Bu da artık midede oluşumu artmış nitrat ve nitrozamin bileşiklerine bağlanmaktadır (22, 23).

Endüstrileşmiş ülkelerde pankreas kanseri prevalansı giderek artmakta olup, diğer ülkelerden 5 ila 10 kat daha fazladır. 2-naftilamin ve benzidine maruziyet, kuru temizleme işinde çalışma, alüminyum tozuna maruziyet ve lindan içeren klorlu insektisileri üretimi yapılan işyerlerinde çalışmanın pankreas kanseri riskini artırdığı bildirilmektedir (23).

Alkolün pankreas kanserinden direk sorumlu olması çok düşük bir olasılıktır ancak, alkole bağlı kronik pankreatit oluşmuş bir pankreastan adenokarsinom gelişebilir (24, 26).

Pernisiyöz anemili hastalarda artmış gastrinin pankreasa trofik etkisi olduğu bildirilmektedir. Ayrıca bunlarda nitrozaminin oluşumunda artmıştır. Hsing AW ve arkadaşlarının İsviçre’de yaptığı bir çalışmada, pernisiyöz anemili hastalarda pankreas kanseri riskinin arttığı ve bu riskin pernisiyöz anemi tanısından 5 yıl sonra daha fazla olduğu saptanmıştır (24, 27).

Pankreas kanseri gelişiminde bazı genetik etkenler olduğu belirtilmektedir. Yapılan araştırmalarda bu hastaların %10’unda ailevi olarak pankreas kanserine yatkınlık bulunmuştur. Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) olan bireyler, ataksi telenjektazi (AT), Von Hippel-Lindau sendromu, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları ile bazı meme kanserli ailelerde görülmektedir (22, 28). Bartsch ve ark. yaptıkları

çalışmada pankreas kanseri ve beraberinde malign melanom için güçlü ailevi hikayesi olan hastaları araştırmış ve bunların %40'ında hücre siklusunu regüle eden CDKN2A geninde mutasyon saptamışlardır (29).

Pankreas kanserinde rol oynayan ve sık değişime uğrayan 4 gen bilinmektedir (Tablo 3).

Tablo 3- Pankreas kanserinde sıklıkla değişime uğrayan genler (23)

Gen	Lokus	Değişimler
K-ras	12p12	%93
P53	17p13	%70
P16	9p21	%78
DPC4	18q21.1	%50

2.3.2 AMPULLA VATERİ

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. Kesin bir ilişki gösterilememiş olmasına rağmen ampuller tümörü olan hastaların

%35-50'sinde birlikte safra kesesi taşı bulunur. Asya ülkelerinde karaciğerin paraziter hastalıkları ile bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (30, 31). Ampuller adenokarsinomun oluşumunda bilinen ve kanıtlanmış risk faktörleri FAP ve Peutz Jeghers sendromu varlığıdır. FAP'li hastaların %50-85'inde kolon ve mide ile birlikte duodenum ve ampullada da adenomlar bulunur. Bugüne kadar FAP dışında ampuller adenom veya karsinoma yol açabilecek başka bir hastalık tanımlanmamıştır (32, 33).

2.3.3 KOLEDOK

Distal koledok kanseri, kronik ülseratif kolit, opisthorchis sinensis, koledokolitiasis, papilloma, koledok kistleri ve sklerozan kolanjit zemininde gelişirler. Anormal p53 geni %70 vakada, Ki-ras geninin 12. kodonunda nokta mutasyonu %20 vakada görülür (23).

2.3.4 ODDİ SFİNKTERİ

Duodenal malign tümörler hayvansal besin tüketimi olan topluluklarda daha sıktır. Gardner sendromu, bazı ailesel polipozis sendromları, Peutz Jeghers sendromu, aktif crohn hastalığı ince barsakta malign tümör gelişmesi ihtimalini artırır (34).

2.4 KLİNİK BULGULAR VE TANI YÖNTEMLERİ

2.4.1 YAŞ VE CİNS

Periampuller kanserler altıncı dekadın son yıllarında ve erkeklerde sık görülür (erkek/kadın: 1,3). Hastaların çoğu 50 yaşın üzerindedir (35).

2.4.2 SEMPTOMLAR

Pankreas ve periampuller tümörlerin semptomları ve oluşturdukları klinik bulgular genelde belirsiz ve özgül değildir (36). Periampuller kanserler genellikle ekstrahepatik safra yolu tıkanıklığı ile görülürler. En sık rastlanan semptomlar; karın ağrısı, sırt ağrısı, kilo kaybı iştahsızlık, halsizlik, bulantı, sarılık, ishal, malabsorbsiyon, depresyon ve abdominal kitledir (Tablo 3).

Pankreas kanserinde en sık görülen semptom kilo kaybıdır. Hastaların çoğu, tanı konulduğunda kilosunun %10'undan fazlasını kaybetmiştir. Zayıflamanın nedeni iştahsızlık, diyabet, Wirsung kanalının obstruksiyonu ve ekzokrin yetmezliğe bağlı sekonder maldigesyondur (30).

Pankreas başı kanseri hastalarının %70'inde karın ağrısı görülür. Karın ağrısı, safra yolu tıkanmasına bağlı karaciğer dışı safra yolları ve safra kesesi distansiyonu, pankreas kanalının tıkanmasına bağlı kanal genişlemesi veya pankreas kapsül gerilmesine bağlıdır. Ayrıca retroperitoneal veya perinöral invazyon da sorumludur. Ağrı genellikle epigastriyumda hissedilir (37).

Sarılık, periampüller kanserlerde genellikle hastayı hekime götüren ilk belirtidir. Genel olarak periampüller kanserlerde sarılık üç şekilde görülebilir: gittikçe koyulaşır, sabit kalır, dalgalanır (38).

Gittikçe artan sarılıkta tümör kanalın içinde ya da çok yakınındadır. Sabit kalan sarılıkta papilla vateri, artan kanal içi basıncı karşısında safraya sızıntı şeklinde geçiş verir.

Dalgalanan sarılıkta iki neden vardır: (1) Tümör papilla vateri seviyesindedir, kanalın ağzında yumuşak kısmi engel vardır. İntrakanaliküler basınç artınca, papilla safranin akmasına izin verir, basınç düşüncü geçiş tekrar kapanır. (2) Tümörün lümenine bakan yüzünde oluşan nekroz, kitlenin küçülmesine ve dolayısıyla pasajın açılmasına neden olur. Kitle büyüyüncü kanal tekrar daralır veya tıkanır.

Periampüller duodenum kanserlerinde sarılık nadir görülür (30, 35). Gizli gastrointestinal kan kaybına bağılı anemi, melena ve tıkanmaya neden olabilir.

Distal safra yolu veya ampulla adenokarsinomlarında sarılık en sık görülen semptom olup, genellikle diğör temel semptomlardan önce görülür. Ampulla Vateri karsinomunda klinik sarılık aralıklı olup kolanjit ile birlikte dir. Çünkü bu tümörler tekrarlayan nekroz ve tümörün yumuşaması sayesinde sarılık ve kolanjitin geçici olarak düzelmesine müsaade ederler. Hastaların üçte bir kadarında ülserleşen bir tümörden olan gizli kanama anemiye neden olabilir. Geçici ağrısız sarılık, anemi ve palpabl safra kesesinden oluşun klinik üçlü ampüller kanser için nispeten özgüldür,

ancak hastaların %10'undan daha az bir kısmında görülür. Ampuller tümörlerde kilo kaybına %4-10, karın ağrısına % 8-25 oranında rastlanmaktadır (20, 21, 38).

Gezici tromboflebit (Trousseau Sendromu), pelvik, alt ve üst eksteremiterde ilk bulgu olabilir. Hastaların az bir kısmında; akut pankreatit, kolanjit, gastrointestinal kanama görülebilir (23).

2.4.3 FİZİK BULGULAR

Progresif sarılık, %50 olguda hassas olmayan, palpe edilebilir safra kesesi (Courvoisier belirtisi), kaşıntı izleri, asit, epigastrik kitle saptanabilir. Metastaz varsa nodüler karaciğer, sol supraklaviküler lenfadenopati (Virchow nodülü), periumblikal bölgede kitle (Sister Joseph belirtisi), palpabl pelvik kitle (Blummer's shelf) tespit edilebilir (22, 23).

Gümüş rengi gaita, pankreas kanalı tıkalı olduğu için absorbe edilmeyen yağ ile kanın karışması sonucu görülür (Tablo 3).

Tablo 4- Pankreas kanserinde semptom ve bulguların sıklığı (23)

SEMPTOMLAR – BULGULAR	%
• Kilo kaybı	92
• Sarılık	82
• Ağrı	72
• İştahsızlık	64
• Koyu idar	63
• Açık renkli gaita	62
• Bulantı	45
• Kusma	37
• Halsizlik	35
• Kaşıntı	24
• Diabetes Mellitus	15
• Palpabl karaciğer	83
• Hepatomegali	65
• Palpabl safra kesesi	29
• Asit	14
• Karında kile	13

2.4.4 LABORATUVAR BULGULARI

Periampüller kanserlerde, erken tanı için özgül bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hastaların %60-80'inde ALT, AST, alkalin fosfataz, GGT ve bilirubin değerleri yükselir. Sarılık uzun sürerse protrombin zamanı uzayabilir. %5 hastada serum amilaz yükselmesi görülebilir. Obstruktif sarılığı bulunan bir hastada gaitada gizli kan bulunması ampüller bölgede ülseratif bir lezyonun bulunma olasılığını kuvvetlendirir.

Pankreas ve periampuller kanserlerin tanı ve taramasında kullanılan bir dizi serum tümör belirleyicisi mevcuttur (Tablo 4). Bu belirleyicilerin hiçbiri pankreas ve periampuller kanser tanısı için yeterli doğruluğa ve güvenilirliğe sahip değildir.

Bu belirleyiciler arasında CA 19-9 en özgül ve hassas olanı olup, pankreas adenokarsinomu için klinik kullanımda en önemli ve en yararlı tümör belirleyicisi durumundadır. Bu belirleyici pankreas ve safra sisteminden kaynaklanan tümörlerle çok yakından ilişkilidir. Bu nedenle bu bölge için kullanışlı bir belirleyicidir. Ancak pankreas adenokarsinomu ile safra yollarının alt kısımlarındaki tümörler arasında ayırıcı özelliği yoktur (39-42).

Rezeksiyondan sonra CA 19-9 seviyesi normale düşen hastaların, düşmeyen hastalara göre sağkalımı daha uzundur. Ameliyat sonrası nükslerin araştırılması için CA 19-9 kullanılmaktadır. Nükslerde CA 19-9 yükselir (43).

Dianxu ve ark. hastaların %70'inde plazmada K-ras mutasyonunu ve bunların da %73'ünde beraberinde yüksek plazma CA 19-9 değerlerini tespit etmişlerdir. Hastaların %90'ında ise iki markerdan en az biri yüksek olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların ışığında K-Ras mutasyonu tek başına pankreas kanserini erken evrede yakalamak için tam anlamıyla güvenilir bir test olmasa da, CA 19-9 ile kombine olarak kullanıldığında pozitif tahmin değerleri yükselmektedir (44).

Tablo 5- Pankreas kanserinde tümör belirleyicileri (44)

Belirleyici	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
• CEA	3-80	58-95
• CA 19-9	68-90	70-98
• CA 50	71-96	48-71
• CA 242	68-81	65-95
• CAM 17.1	67-86	76-91
• P53	18-28	90-96
• K-Ras	70-81	92-100

2.4.5 RADYOLOJİK BULGULAR

Periampüller kanser şüphesi olan hastalarda radyolojik değerlendirme teşhis için oldukça önemlidir. Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) , manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP), endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP), perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK), endoskopik ultrasonografi, pozitron emisyon tomografisi (PET), anjiyografi ve laparoskopi tanı ve evrelemede kullanılabilecek yöntemlerdir.

2.4.5.1 ULTRASONOGRAFİ (USG)

USG, kolay uygulanabilir olması ve önemli bilgiler vermesi nedeniyle pankreas başı ve periampüller bölge tümöründen şüphelenilen her hastada ilk uygulanan görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografide tümoral lezyon her zaman saptanamasa bile, safra yolları obstruksiyonunun belirtileri olan koledok genişlemesi ve hidropik safra kesesi gibi pozitif prediktif bulgular yüksek oranda gözlenebilmektedir.

USG'nin pankreas kanserinde duyarlılığı; 3 cm'den daha büyük tümörlerde %95; 1-3 cm'lik tümörlerde %81; 1 cm'den küçük tümörlerde ise %50'dir. Ancak barsak gazları nedeniyle %20 hastada iyi görüntü alınamayabilir. Pankreatik karsinomlar, normal parankime göre USG'de genellikle hipoekoik görülür (45, 47).

USG, portal ven ve SMV'e invazyon, splenik ve portal ven trombozu gibi tümörün çevre dokularla ilişkisi hakkında da bilgi verebilir (45, 46). Ancak BT ile tümörün bu yapılara invazyonu, USG'den daha iyi gösterilmektedir. Renkli Doppler USG damar invazyonunu gösterir ve bu, tümörün rezektabilitesi için önemlidir. Tümörün pankreas etrafındaki damarlara invazyonunu %84-87 oranında doğru olarak göstermektedir (47). USG, olguların çoğunda karaciğer metastazlarını da güvenle göstererek, tedavi edilebilir hastalığı olmayan olgulara daha fazla ve invaziv tetkiklerin yapılmasını da engeller. Yine de, metastaz olduğunu doğrulamak için USG eşliğinde karaciğer biyopsisi yapılarak histolojik inceleme için doku alınması

uygun olabilir (45, 46, 48). USG ile büyümüş lenf nodları ve karaciğer metastazları da saptanabilmektedir (46).

2.4.5.2 BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT)

Oral ve intravenöz kontrast madde verilerek çok fazlı, ince kesitli, yüksek kaliteli çekilen BT güvenilirdir. BT ile pankreas başı ve periampüller bölgedeki kitlelerin %96'sı ortaya konur. BT'nin yanlış pozitifliği %10'dan daha azdır. Bu duruma genellikle fokal pankreatit ve tümör izlenimi veren normal pankreas dokusu yol açar (49-53).

Pankreatik adenokarsinomun BT görüntüsü değişkendir. Santral nekroz ve kistik değişiklik yoksa normal parankime benzer. Kontrastsız BT'de tümör çevre dokuları distorsiyeye eden ve pankreatik kontörü silen büyüklüğe ulaştığında tanınabilir (47).

BT'nin pankreas kanserini saptamada pozitif prediktif değeri %85-92, negatif prediktif değeri %56-69 olarak belirtilmektedir (47, 54). Hepatik metastazı saptamadaki duyarlılığı ise %58 olarak belirtilmektedir (55, 56). 1 cm'den küçük karaciğer metastazları BT ile saptanamayabilir. Asit varlığı peritoneal karsinomatosisi gösterebilir ancak peritoneal metastazların BT ile saptanması güçtür (57).

Pankreas ve periampuller bölgeden alınan ince kesitler hem tanı hem de evreleme için çok önemlidir. BT'de bir kitle görüntülediği zaman kitle büyüklüğü intra ve ekstrahepatik safra yolu dilatasyonlarının tanınması, hepatik metastaz varlığı, çölyak aks, süperior mezenterik arter ve ven, portal ven sisteminin lokalizasyonu ve açıklığı gibi detaylar ile pankreasın çevresindeki dokularla ilişkisi saptanabilir, bu da lokal rezektabiliteyi değerlendirmeyi sağlar (56).

Unrezektabilite kriterleri;

a- Portal ven, superior mezenterik ven, splenik ven ve superior mezenterik arter, common hepatik/proper hepatik arter invazyonu,

b- Çölyak aks ve superior mezenterik arter çevresindeki nöral pleksusa invazyon,

c- Karaciğere, peritoneal yüzeylere veya rezeksiyon alanı dışındaki lenf nodlarına metastaz olması (27).

Perivasküler cuffing saptanması, superior mezenterik ve çölyak arter çevresindeki mezenterik yağ dokusunun incilmesi vasküler invazyonu ve tümörün unrezekektabl olduğunu gösterir. Gastroduodenal arter invazyonu cerrahi için kontraendikasyon değildir. Çünkü bu damar Whipple prosedürü (pancreatico-duodenektomi) sırasında feda edilir. Superior mezenterik ve çölyak arter çevresindeki yağ dokusu silinmişse, çölyak pleksusun tutulduğundan şüphelenilir (47).

Kontrast verilerek helikal BT ile mükemmel görüntüler elde edilse de, peripankreatik nodal metastazları, 1 cm'den küçük peritoneal ve hepatik metastazları tanımlamada yüksek değere sahip değildir (58-60). Peripankreatik veya üst abdominal lenfadenopati saptanabilir. BT, çapı 1 cm'den küçük lenf nodları için özgül değildir. Metastaz olmaksızın bu büyüklüğün üstündeki lenf nodlarının görülmesi çok nadirdir (45, 50, 51).

Spiral BT ile lokal olarak rezektabl olduğu saptanan tümörlerin sadece %80'i, cerrahi girişim sırasında rezektabl olarak tespit edilmektedir. Unrezektabl olarak saptananların ise %95'inde bu bulgu ameliyatta doğrulanmaktadır. Yalnız tümör çapına bakılarak hastayı rezeksiyondan mahrum bırakmamak gerekir. 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 olmadığını ve rezeksiyon için uygun olduğunu gösterir (50, 53, 57).

İnce kesit BT ve 3D BT anjio birlikte kullanıldığında, peripankreatik damarları değerlendirmede ve rezektabiliteyi saptamada daha değerlidir (27).

2.4.5.3 MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)

MRG, tümör boyutu, lokalizasyonu, hepatik metastazların varlığı, vena porta ve hepatik arterler hakkında bilgi verir.

MRG'de, periampüller duedonum kanserleri; safra ve pankreatik kanal dilatasyonu, polipoid kitle, duedonum lümeni tıkanması şeklinde, ampuller karsinom; periduktal incelme ve duedonal papillada kabarıklık şeklinde, distal koledok kanserleri ise; dilatasyon, lüminal tıkanma, duvar incelmesi, polipoid kitle ve pankreatik kanal dilatasyonu şeklinde bulgu verebilirler (58).

Ampuller karsinomlar, T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda hipointens veya izointens görünürler. Ancak bu durum benign ampuller kitleler ve ampuller karsinom arasında ayrım yaptırmaz.

Pankreas adenokarsinomu, en iyi kontrastsız T1 ağırlıklı fat suppressed spin-echo sekansında ve godoliniumlu (spoiled gradient echo) SGE sekansında saptanır. T2 ağırlıklı MRG'de tümör genellikle hipointens görünür. Balcı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, BT ile tespit edilemeyen pankreatik karsinomu olan 16 hastanın kontrastsız T1 ağırlıklı fat suppressed spin-echo ve godoliniumlu SGE imajları karsinomu saptama becerileri açısından karşılaştırılmış. Pankreatik karsinomu saptamada en duyarlı godoliniumlu SGE imajı olduğu görülmüş. Diğer bir karşılaştırmada arteryel faz helikal BT ve arteryel faz MRG ile standart MRG arasında yapılmış ve küçük, organ deformasyonu yapmayan tümörlerde arteryel faz helikal BT ve arteryel faz MRG'nin daha başarılı olduğu saptanmış (47).

Pankreas karsinomunun lokal basısı ve lenf nodu invazyonu en iyi T1 ağırlıklı imajlarda görülür. Vasküler tutulumu gösterme, uygulanan sekanslara göre değişir.

T1 ağırlıklı SGE imajı, kontrastlı dinamik BT'ye göre vasküler tutulumu göstermede üstündür. Godolinumlu SGE imajlar arteryel açıklığı göstermede değerlidir. Lenf nodu tutulumunu göstermede T2 ağırlıklı fat-suppressed spin-echo ve interstitial faz gadolinumlu fat-suppressed T1 ağırlıklı imajlar faydalıdır.

Karaciğer metastazlarını gösterme açısından spiral BT ile karşılaştırıldığında, 1 cm'den küçük metastazları göstermede MRG daha duyarlıdır. Peritoneal implantları, T2 ağırlıklı fat-suppressed spin-echo ve interstitial faz gadolinumlu fat-suppressed T1 ağırlıklı imajlar, BT'ye göre daha üstündür (47). T2 ağırlıklı imajlarda, pankreatik kitle desmoplastik reaksiyonu ve nekroz derecesine bağlı olarak hipointens, izointens ve hiperintens görülebilir.

Godolinumlu MRG'de pankreas kanserinin parankimal basısı görülür. Bazen iki proksimal ve iki distal pankreatik ve safra kanalı ayrı 4 kanal şeklinde görülür (4 segment işareti). Pankreatik karsinomda pankreatik kanalın yan dalları genellikle genişlemiş olarak görülür. Diğer periampüller tümörlerde bu görüntü izlenmez (58, 59).

Pankreas karsinomu, MRCP'de küçük pankreatik kanallarda dilatasyon, ani kesilme şeklinde bulgu verir. Nodüler ve infiltratif koledok kanserlerindeki lümen daralması en iyi MRCP ve T2 ağırlıklı SSFSE (single-shot fast spin-echo) sekansında, duvar incemesi ise en iyi godolinumlu dinamik MRG'de saptanır. Polipoid tipte kitleler ise en iyi MRCP ve T2 ağırlıklı imajlarda görülür. İlerlemiş ve

pankreas parankimini invaze etmiş duktal kitlelerin, primer pankreas karsinomundan ayrımı zor olabilir (58, 59).

Periampüller duodenum kanserleri, safra ve pankreatik kanal dilatasyonu yapmazlar veya diğer periampüller kanserlere göre daha ılımlı dilatasyon yaparlar. Bu yüzden bu kitlelerin MRG ile saptanması, tümör boyutuna ve duodonal obstrüksiyon derecesine bağlıdır (58, 59).

MRCP, pankreatikobilier hastalıkları değerlendirmek için geliştirilmiş bir görüntüleme yöntemidir. Bölgenin kompleks anatomisi, distal safra ve pankreatik kanalların çok ince olması nedeni ile pankreatikobilier hastalıkları değerlendirmede sınırlıdır. Oddi sfinkterinin fizyoloji olarak daralması, periampüller bölgenin görüntülenmesinde zorluk yaratabilir. MRCP ile konvensiyonel T1 ve T2 ağırlıklı imajların birlikte kullanımı periampüller kitleyi saptamakta ve değerlendirmekte daha değerlidir. Seri halinde tek kesit MRCP imajları, fizyolojik sfinkter kasılması ile patolojik stenoz ayrımı açısından daha faydalıdır (58, 59, 60).

2.4.5.4 ENDOSKOPIK ULTRASONOGRAFİ

Endoskopik ultrasonografinin evrelendirmede, damarlara invazyon ve küçük tümörlerin tespitinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Özellikle portal ve mezenter vene invazyonun tespiti, tümörün çıkarılabilirliğine, pankreas çevresindeki lenf ganglionlarının değerlendirilmesine ve hastanın ameliyata aday olup olmadığına karar vermede önemlidir (45, 50, 51, 61).

EUS özellikle BT'de görülmesi zor olan 1 cm'den küçük lezyonları saptamada değerlidir (62). Endoluminal ince iğne aspirasyonu (FNA) ile birleştirildiğinde, doku tanısı koydurabilir.

Pahalı olması, sedasyon gerektirmesi, karaciğerin değerlendirilmesinin sınırlı olması ve uygulayan kişiye bağımlılığının önemli olması endoskopik ultrasonografinin rutin kullanılmasını sınırlayan faktörlerdir.

EUS'nin, BT ile saptanamayan kitlelerde ve BT'de kitle görülmesine rağmen vasküler invazyonun belirlenemediği durumlarda kullanılması önerilmiştir (63, 64).

Periampuller kanserlerde EUS-FNA'nın duyarlılığı %85-91, özgüllüğü %70-100 olarak bulunmuştur (45, 63).

2.4.5.5 ENDOSKOPIK RETROGRAD KOLANJİOPANKREATOGRAFİ (ERCP)

ERCP, bilier obstruksiyonun yerini doğrulukla tanımlar, başka tanıları (koledok taşı, koledok kisti vs.) ekarte ettirir, duodenum ve ampuller karsinom açısından vater çevresi duodenumu değerlendirir. Lezyondan biopsi alınarak ameliyat öncesi histolojik tanı konulabilir. Alınan duktal sıvıda sitolojik inceleme yapılabilir. Sitolojik tetkikler üçte bir olguda pozitif sonuç verir. Sfinkterotomi yapılarak stent konularak veya stentsiz endoskopik safra drenajı (ED) sağlanabilir. Endoskopik safra drenajı ile bilier dekompresyon yapılarak bilirubin düzeyi düşürülür, karaciğer fonksiyonları iyileştirilerek preoperatif hazırlığa yardımcı olur. Cerrahi için

yüksek riskli hastalarda ve metastatik ileri evre kanser-lerde endoskopik safra drenajı ile palyasyon sağlanarak, hasta gereksiz bir laparotomiden kurtarılmış olur (65-70).

Çeşitli çalışmalarda ERCP'nin periampüller kanserler açısından duyarlılığı %70-88, özgülüğü yaklaşık %90-94 olarak saptanmıştır (71-73).

ERCP'nin temeli bilier ve pankreas duktusunun kanülasyonu esasına dayanır. En deneyimli ellerde bile yaklaşık %90 vakada yapılabilir. Kanülasyonun başarısızlığına sebep olan faktörler; karsinomun duodenuma yayılımı, periampüller duodenal divertikül ve Bilroth 2 rezeksiyonu uygulanmış vakalardır (70).

Pankreatik karsinomun ana ERCP bulgusu; ana pankreatik kanalda obstruksiyon ve prestenotik dilatasyondur. Obstruksiyon genellikle sıçan kuyruğuna benzer şekilde irregüler ve nodülerdir.

ERCP'nin komplikasyonları kanama, pankreatit, perforasyon, kolanjittir. Aşırı manipulasyon, diatermi ve irrigasyonun veya kontrast madde perfüzyonun yüksek basınçla yapılması akut pankreatite neden olabilmektedir. ERCP sonrası pankreatit oluşumunda, distal koledok çapının dar olması ve pankreatik sfinkter basıncının yüksek olmasının riski arttırdığı bildirilmiştir.

Terapötik amaçla yapılan ERCP'de komplikasyon oranı %5.4-7.3, mortalite oranı %0.2, diagnostik amaçla yapılan ERCP'de ise komplikasyon oranı %1.38, mortalite %0.4 civarındadır (74-76).

2.4.5.6 PERKÜTAN TRANSHEPATİK KOLANJİOGRAFİ (PTK)

PTK, koledok kanalının distalindeki tıkanmayı gösterir. ERCP'nin başarısız olduğu olgularda tıkanıklığın proksimaline ulaşımı sağlar. İntrahepatik safra yolları dilate ise %100'e yakın başarı sağlar.

PTK obstrüktif tipteki periampuller kanseri görüntülemenin yanında, perkütan transhepatik yolla bilier ağacın internal ya da eksternal kateter drenajını da mümkün kılmaktadır. PTK, daha önce mide rezeksiyonu veya pankreatikoduodenektomi geçirmiş ve ERCP ile safra yolları kateterizasyonu başarısız olmuş sarılıklı hastalarda da uygulanabilir (77, 78, 79). Yine bu yöntem ile pankreas kanserine bağlı gelişen malign darlıkların palyatif tedavisinde İridium-192 ile intraluminal brakiterapi uygulanabilir (80).

PTK'nın komplikasyonları sepsis, kanama, karaciğer subkapsüler hematomu, kolanjit ve safra peritonitidir.

2.4.5.7 POSİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ (PET)

PET yeni bir görüntüleme tekniği olup, görüntüleme temeli kanser hücrelerinde artmış glukoz metabolizmasına dayanır (80). Positron emisyon tomografisinin pankreatik kanserin karaciğer metastazlarını göstermede, BT veya ultrasonografiden daha güvenilir olduğunu bildiren yayınlar vardır (81). Diğer çalışmalarda bu yöntemin ayrıca lenf nodu metastazlarını göstermede ve pankreatik kanseri kronik pankreatitten ayırt etmede BT'den daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (82-84). Bu yöntem yüksek maliyet nedeni ile yaygın olarak kullanılmamaktadır, bu nedenle periampüller kanserleri değerlendirmedeki rolü belirlenme aşamasındadır.

2.4.5.8 ANJİOGRAFİ

Selektif çölyak ve mezenterik anjiyografi, kombine olarak portal venöz anatomisinin değerlendirilmesi ve rezektabilite açısından major arteriyel-venöz anatomiyi belirlemede kullanılır (47).

Anjiyografi;

-BT ile rezektabilitenin şüpheli olduğu durumlarda,

-Daha önce aynı bölgeden opere olmuş hastalarda,

-Damarların durumu hakkında daha sağlıklı bilgi edinilmek isteyen durumu kritik hastalarda,

-Damar rezeksiyonu düşünülüyorsa hazırlık amacı ile yapılabilir .

2.4.5.9 LAPAROSKOPI

Diagnostik laparoskopi, evrelemede amaçlı gereksiz diagnostik laparoskopiyi önlemede, radyolojik olarak atlanabilen peritoneal metastazları ve karaciğer yüzeyindeki küçük metastazları saptamada faydalıdır. Beraberinde laparoskopik USG yapılması, küçük intrahepatik metastazları, büyümüş lenf nodlarını ve büyük damarlar ile tümör arasındaki ilişkiyi saptamadaki sensitiviteyi artırır. Ancak evreleme amaçlı laparoskopi, görüntüleme tetkiklerindeki gelişmeler nedeni ile önemini yitirmiştir.

Japonya'da yapılan bir çalışmada helikal BT incelemesi sonucunda rezektabl olduğuna karar verilen pankreas kanserlerine diagnostik laparoskopi yapılmış, vakaların %9'unda unrezektabl tümör, %27'sinde ise metastatik hastalık tespit edilmiştir. Bu nedenle BT inceleme ve diagnostik laparoskopinin birbirini tamamlayan tetkikler olarak kullanılması önerilmektedir (85).

2.4.6 EVRELEME

Periampüller kanserlerin tedavisinde uygun yaklaşımı saptamak amacıyla öncelikle tümör evrelemesinin yapılması gereklidir. Tümörün ne kadar büyüdüğü-

nün, lenf nodu tutulumunun, komşu ve uzak organlara yayılım derecesinin saptanması gereklidir.

PANKREAS KANSERİ TNM SINIFLAMASI

Primer tümör (T)

TX : Primer tümör saptanamamış

T0 : Primer tümör ile ilgili bulgu yok

Tis : İn situ karsinom

T1 : Tümör pankreas içinde sınırlı (çapı< 2 cm)

T2 : Tümör pankreas içinde sınırlı (çapı> 2 cm)

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

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

Bölgesel lenf nodları (N)

NX : Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0 : Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok

N1 : Bölgesel lenf nodu metastazı

pN1a : Tek bir bölgesel lenf noduna metastaz

pN1b : Multipl bölgesel lenf noduna metastaz

Uzak metastaz (M)

MX : Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor

M0 : Uzak metastaz yok

M1 : Uzak metastaz

Evre gruplaması

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
III	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T4	Herhangi bir N	M0
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

AMPULLA VATER KANSERİ TNM SINIFLAMASI

Primer Tümör (T)

T0 : Primer tümöre ait bulgu yok

Tis : İn situ karsinom

T1 : Tümör ampulla vaterde sınırlı

T2 : Tümör duodenum duvarına invaze

T3 : Tümör pankreasa 2 cm'den daha az invaze

T4 : Tümör pankreasa 2 cm'den daha fazla invaze

Bölgesel Lenf Bezleri (N)

N0 : Bölgesel lenf bezi metastazı yok

N1 : Bölgesel lenf bezi metastazı var

Uzak Metastaz (M)

M0 : Uzak metastaz yok

M1 : Uzak metastaz var

Evre gruplaması

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2-3	N0	M0
Evre 3	T1-3	N1	M0
Evre 4	T4	N0-1	M0
	T1-4	N0-1	M1

2.4.7 TEDAVİ

2.4.7.1 KÜRATİF CERRAHİ

Periampüller kanserlerde küratif amaçlı şu ameliyat yöntemlerinden biri uygulanır:

1- Standart Pankreatikoduodenektomi (PD- Whipple ameliyatı)

2- Pilor koruyucu Pankreatikoduodenektomi

3- Total Pankreatektomi

4- Genişletilmiş Pankreatektomi (bölgesel)

Standart pankreatikoduodenektomi (Whipple ameliyatı); periampuller bölge patolojileri için en sık yapılan ameliyattır.

Ameliyatı üç safhada ele almak gerekir;

- a- Rezektabilitenin tayini
- b- Rezeksiyon
- c- Rekonrüksiyon

Tümörün çıkarılabilirliği, ameliyatta ayrıntılı karın içi eksplorasyonu ile değerlendirilir.

Rezektabilitenin tayininde ilk dikkat edilecek nokta PD rezeksiyon sınırları dışında tümör olup olmadığıdır. Periaortik gangliyonlardan çölyak gangliyonunun tutulmuş olması tümörün standart Whiple operasyonu dışına taşmış olduğunu gösterir. Rezeksiyon sınırları içindeki pozitif gangliyonlar kontraendikasyon teşkil etmez. Vena Cava İnfierior, aorta, SMA, SMV ve portal vende invazyon olup olmadığına bakılır (86, 87).

Uzak ve regional metastaz olmadığından ve büyük damarlara tümör invazyonu olmadığından emin olununca rezeksiyona geçilir. Pankreas başı, unsinat proses, duodenum, midenin distal kısmı, proksimal jejunum ve bölgesel lenf ganglionları çıkartılır. Trunkal vagotomi genellikle yapılmaz. Rekonstrüksiyon sırasıyla pankreatojejunostomi, hepatikojejunostomi ve gastrojejunostomi şeklinde yapılır. Alkalen reflü olmaması için gastrojejunostominin Roux-en-Y şeklinde yapılması uygundur (86-88).

Antrektomi veya pilorun korunması: Klasik Whipple'de %40-50 distal mide rezeksiyonu yapılır, pilor koruyucu rezeksiyonda ise pilorun 2 cm altından kesilir. Rekonstrüksiyonda gastrojejunostomi yerine duodenojejunostomi yapılır.

Piloru koruyan Whipple ameliyatının avantajları ise şu şekilde sıralanabilir:

- Postgastrektomi semptomları azalır,
- Marjinal ülser azalır,
- Vagotomi yapılmaz,
- Teknik olarak daha kolaydır.

Dezavantajı ise distal küçük kurvatür ve subpilorik lenf ganglionlarının çıkartılamaması, ayrıca ameliyattan sonra mide boşalmasında uzun süren güçlüklerdir (86-90) .

Total Pankreatektomi; Multisentrik kanserlerin, kanserin distal pankreasa direkt, intraduktal ve lenfatik permeasyon ile yayılımının ortadan kalkması, pankreasın ve regional lenf ganglionlarının daha geniş rezeksiyonunun sağlanması, pankreatiko-jejunal anastomozdan kurtulmuş olunması avantajlarıdır.

Total pankreatektomiden sonra morbiditenin standart pankreatoduodenektomiye göre daha az olmadığı, glukagon yokluğu ile birlikte ortaya çıkan insüline bağımlı diyabetin kontrolünün bazen güç olabileceği görülmüştür. Diğer yandan, birçok çalışma, total pankreatektomiye rağmen sağkalımda bir artma saptanmadığını bildirmiştir. Total pankreatektomi, pankreas rezeksiyonu sonrası cerrahi sınırdaki tümör varlığında ve pankreasın anastomoz için uygun olmadığı durumlarda yapılmaktadır (86, 87, 88, 90).

Genişletilmiş whipple ameliyatı (bölgesel pankreatektomi); Pankreas kanserinin bölgesel lenf ganglionlarına metastaz ve retroperitona doğrudan invazyon sıklığının yüksek olması nedeniyle, genişletilmiş Whipple ameliyatı ortaya atılmıştır (91, 92).

Tablo 5'te Japonya'da genişletilmiş lenf diseksiyonu ile elde edilen sonuçlar görülmektedir. Bu yayınlara göre; T1 (<2 cm) tümörlerde bile %50 oranında lenf nodu metastazı olduğundan, standart sürviler elde edilebilir (86).

Tablo 6. Japonya'dan pankreas kanseri için genişletilmiş pankreatikoduodenektomi Sonuçları (86)

Araştırmacı	Hasta sayısı	Operatif mortalite	5 yıllık sürvi	Ek tedavi
Nagakawa	61	%6.1	%26	(-)
Hanyu	167	%5.3	%8	(-)
Tsuchiya	106	%4	%30	(-)
Satake	57	%7	%28	(-)

Pankreatikoduodenektomiden Sonra Erken Ameliyat Sonuçları ve Komplikasyonlar;

Son 10 yılda mortalite ve morbidite oranlarında düşüş gözlenmiştir. PD'den sonra komplikasyon oranı hala yüksektir; %25-30 civarındadır. En sık görülen ciddi komplikasyon pankreas fistülüdür (%15-20).

Cerrahi olarak çıkarılma oranı, ampulla vater tümöründe %70-80, duodenal tümör ve distal koledok tümöründe %50-60 olmak üzere, periampuller kanserlerde oldukça yüksek oranlardadır. Pankreas başı kanseri için ise bu oran %15-20'dir. Sağ kalım oranını belirleyen başlıca faktör, tümörün 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 (93-96).

Tablo 7. Değişik serilerde mortalite oranları (86)

<u>Yazar</u>	<u>Hasta sayısı</u>	<u>Operatif mortalite</u>
Grace	45	2.2
Braasch	87	2.2
Trede	118	0
Cameron	80	1.3
Cameron	145	0

Tablo 8- Pankreatikoduodenektomi komplikasyonları (86)

Sık görülenler	Az görülenler
<ul style="list-style-type: none">• Gecikmiş mide boşalması• Pankreas fistülü• İntraabdominal abse• Kanama• Yara infeksiyonu• Metabolik• Diyabet• Ekzokrin yetersizlik	<ul style="list-style-type: none">• Fistüller• Bilier, duodenal, gastrik• Organ yetmezliği• Kardiyak, pulmoner, renal• Pankreatit• Marjinal ülser

2.4.7.2 PALYATİF TEDAVİ

Başlıca 3 semptom için palyasyon gerekir (86, 87, 90)

- Tıkanma sarılığı,
- Duodenal obstrüksiyon,
- Ağrı.

Palyasyon amacıyla; cerrahi, endoskopik internal drenaj ve perkütan transhepatik eksternal drenaj kullanılabilir (86, 90).

Tıkanma sarılığının cerrahi palyasyonunda seçenekler şöyle sıralanabilir: (86-90)

- Koledokoduodenostomi,
- Kolesistojejunostomi,
- Hepatiko (Koledoko) jejunostomi,
- T-tüp ile drenaj.

Bilier obstrüksiyonun palyasyonu için genel olarak tercih edilen Roux-en-Y Hepatikojejunostomidir. Sarılık %90 hastada kaybolur. Yaklaşık %10 hastada ise karaciğer yetersizliği veya karaciğer metastazı nedeniyle devam eder (91).

Cerrahiye aday olmayan semptomatik hastalara en etkili ve en ekonomik cerrahi dışı palyasyon önerilir. Tanıyı teyid etmek, endikasyon var ise palyatif radyoterapi ve kemoterapi uygulamak için malignitenin histolojik teyidi yapılır.

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

Prospektif çalışmalar stentlenen hastanın nütrisyonel durumunda düzelme, yaşam kalitesinde artış olduğunu doğrulamaktadır. Yine prospektif randomize çalışmalar endoskopik stentleme ile yapılan palyasyonun cerrahi bypass kadar etkin olduğunu, morbidite ve mortalitede anlamlı azalmanın yanısıra hastanede kalış süresini de kısalttığını göstermişlerdir. Uzun dönem sağkalımda ise fark saptanmamıştır. Başarılı endoskopik stentleme tümör çapı ile doğru orantılıdır. 2 cm'nin altındaki tümörlerde başarı %100'e yakinken, 5 cm'den büyük tümörlerde %20'lere kadar inebilir (89, 90, 91, 93, 94).

Her ne kadar periampuller tümör ilk teşhis edildiğinde duodenal obstruksiyon semptomları görülmesi sık değilse de, ölmeden önce bu hastalarda %20 oranında obstruksiyon gelişmektedir. Duodenal obstruksiyon varlığında cerrahi girişim yapılmaksızın iyileştirme zordur, bu vakalarda eksternal radyasyon ve sistemik kemoterapi başarısı da sınırlıdır. Yüksek düzeyde duodenal obstruksiyon varlığında gastroenterostomi ile cerrahi yardım gereklidir (93, 94).

Karın ve sırt ağrısı cerrahi olarak çıkarılabilir özellikte olmayan periampüller tümörlerde önemli bir problem oluşturur. Hastaların %30-40'ı opioid analjeziklere cevap vermeyen, %30'u ise cevap veren ağrıdan şikayet ederler.

Pankreas kanserinde ağrı için palyasyon dört şekilde sağlanabilir:

- Kimyasal splanknisektomi, olyak ganglion blokajı 40 ml %5 fenol veya 2 ml %50 alkol ile ameliyatta aortun her iki yanına yapılır,

- Transhiatal bilateral splanknisektomi,
- Perkütan çölyak blok,
- Peroral medikal tedavi,

Kemoterapi ve radyoterapi; unrezektabl pankreas kanserlerinde sağkalımı uzatmak için kullanılan tedavi yöntemleridir. Periampuller tümörlerde küratif amaçlı olarak yapılan rezeksiyonlardan sonra tek başına kemoterapi uygulaması yeterli olmamaktadır. 5 florourasil, mitomisin C, streptozocin veya yüksek doz metotreksat ile yapılan tek ajan tedavisi, %15-20 oranında cevap vermesine rağmen, sağkalım oranını değiştirmemektedir.

Bir seride postoperatif adjuvan 5FU+40Gy RT eş zamanlı uygulanalarda sağkalım 10.9 aydan 21 aya çıkmıştır. Opere edilemeyenlerde ise 5.2 aydan 9.6 aya çıkmıştır (97-99).

Bu nedenle pankreas ve periampuller kanserlerde potansiyel olarak küratif cerrahi geçiren veya cerrahi uçlar pozitif olan hastalara standart tedavi olan radyosensitiviteyi arttıran 5- florourasil ve eksternal radyoterapi önerilir (97-99).

Gemcitabine, radyasyona duyarlılığı arttıran yeni bir kemoterapötik ilaçtır. 5-FU ile karşılaştırıldığında sağkalımın daha uzun olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

İntraoperatif superior mezenterik artere yerleştirilen kateterden selektif kemoterapi denenen yöntemlerdendir.

2.4.8 PROGNOZ

Periampuller bölge kanserleri arasında en sık gözüken pankreas başı kanserinin prognozu diğerlerine göre daha kötüdür ve son 10 yılda pankreas başı kanseri görülme sıklığında bir artış söz konusudur.

Değişik serilerde ortalama yaşam süresi 16, 22 ay, 5 yıllık yaşam süresi ise %10–15 arasında değişmektedir (100, 101, 102). Olguların %2'den az bir kısmı 5 yıl, %8'i 2 yıl , %45'i üç ay veya daha fazla yaşayabilmektedir. Diğer 3 periampuller bölge kanser tiplerinde ise ortalama yaşam süresi ve 5 yıllık yaşam süresi sırası ile ampulla vateri tümörlerinde 24-45 ay, %40–60; distal safra yolu tümörlerinde 22-24 ay, %20-30, duodenum tümörlerinde ise ortalama yaşam süresi tam olarak belli değilken, 5 yıllık yaşam süresi yaklaşık %60 olarak bildirilmektedir.

Rezektabilite oranı pankreas başı kanserlerinde %15-20 iken; diğer pankreas kanserlerinde bu oran %40-60'lara ulaşabilmektedir. Lokal ilerlemiş ancak uzak metastaz yapmamış bir pankreas başı kanserinde ortalama yaşam süresi 6-12 ay, uzak metastaz yapmış olgularda (%40-45) ise 3-6 ay olarak bildirilmektedir. Onbeş serinin metaanalizinin yapıldığı bir çalışmada diğer merkezlerde 2075 rezeksiyon yapılan pankreas kanser olgularında 5 yıllık yaşam süresi %4 olarak bildirilmektedir.

Lenf nod tutulumu, tümör çapı, rezeksiyon sınırının pozitif olup olmaması önemli prognostik kriterler olarak karşımıza çıkmaktadır (103, 104).

Pankreas başı kanseri ile diğer kanserler arasındaki önemli bir diğer fark tümörün lümendeki gelişimidir. Diğer kanserlerde intraluminal büyüme oranı %60 iken pankreas başı kanserinde bu oran yalnızca %2 olmaktadır. Lümen dışına invazyon riski diğer kanserlerde %60 iken pankreas başı kanserinde bu oran %100'e yakındır. Bu nedenle lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon riski daha yüksek olmaktadır.

Pankreas kanserlerinde diğerlerine göre lenfatik, perinöral ve vasküler invazyon olasılığı biraz daha fazladır. Pankreas başı kanserlerinde lenf nodu metastaz olasılığı %56-79 arasında değişmektedir. Duodenum tümörlerinde bu oran %36-47; ampulla vateri tümörlerinde %30-50, distal safra yolu tümörlerinde ise %50-75 arasında değişmektedir. Tümörün biyolojik davranışı yaşam süresini etkilemektedir. Örneğin duodenum tümörlerinde %36-47 oranında lenfatik metastaz olmasına karşın 5 yıllık sağ kalım %50-60'lara ulaşmaktadır. Oysa lenf nodu pozitif pankreas kanserlerinde 5 yıllık yaşam süresi %5 düzeyinde seyretmektedir (105, 106).

Perinöral invazyon kötü prognozu göstermektedir. Özellikle pankreas başı kanserlerinde nöral invazyon %80'lere ulaşmaktadır. Özellikle retroperitoneal lokal nüksün önemli bir nedenidir. Buna karşın ampulla vateri ve duodenum kanserinde perinöral invazyon oranı %5-17 arasında değişmektedir. Distal safra yolu

kanserlerinde %85 gibi çok yüksek perinöral invazyon olmasına karşın lokal nüks bu kadar sık görülmemektedir (107).

Duodenum ve ampulla vateri tümörleri benzer genetik değişiklikleri içerdiğinden en iyi prognozu göstermektedir. Özellikle K-Ras onkogen mutasyonunun pankreas başı kanserinde çok fazla olması, EGF'ün pankreas kanseri dışında artmaması yine kötü prognostik kriterler olarak karşımıza çıkmaktadır (108, 109).

III- GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, 2009-2011 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda periampuller tümör ön tanısı ile (Pankreasın baş, boyun ve unsinat proses kanserleri, ampulla vateri kanserleri, distal koledok kanserleri ve periampuller duodenum kanserleri olmak üzere) izlenen ve ERCP, BT, MRG tetkikleri yapılan 20 olgu dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların hepsine Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilimdalı'nda BT, MRG tetkikleri ve Ege Üniversitesi Gastroenteroloji Kliniğinde ERCP tetkikleri yapılmıştır.

Her üç tetkik periampuller tümör tespiti açısından karşılaştırılmıştır. Tümör varlığında raporda belirtilen tümör ön tanısı (pankreas kanseri, kolanjiokanser gibi) not edilmiştir. Ayrıca batın BT ve MRG tetkiklerinde safra yolları dilatasyonu,

karaciğer metastaz varlığı, patolojik boyutta (1 cm'den büyük) lenfadenopati varlığı, lokal invazyon (çevre oluşumlara uzanım), vasküler invazyon (çölyak, süperior mezenterik arter, süperior mezenterik ven tutulumu) açısından da bulgular kaydedilmiştir.

Hastaların batin tomografileri; Celal Bayar (tek kesit spiral BT) Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda spiral BT (16 kesit multidedektör BT) cihazlarında gerçekleştirilmiştir. Görüntüler kesit kalınlığı 7-10 mm, pitch 1-1,5 ve IV ve oral kontrast madde kullanılarak elde olunmuştur.

Dinamik MRG ve MRCP tetkikleri Celal Bayar Radyoloji ABD'nda 1,5 Tesla cihazlarında gerçekleştirilmiştir. Olgularda standart üst abdomen ve MRCP protokolleri uygulanmıştır. Üst abdomen MRG görüntüleri T2 aksiyel ve koronal, T1 aksiyel in ve out faz, T1 dinamik 4 faz (GE cihazda LAVA sekansta) IV değişik gadolinium preparatları (0,2 mmol/kg olacak şekilde) kullanılarak elde olunmuştur. Oral kontrast maddeler kullanılmamıştır.

Çalışma protokolümüzde olmamasına rağmen uygun şekilde (aksiyel T2 baz görüntüler ile multiplanar reformans görüntüler ile elde olunan) MRCP tetkiki yapılmış olan olgularda, MRCP değerlendirilmeye alınmıştır.

Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi; endoskopiden önce rutin olarak Dormicum ampul (15 mg/3 ml, Deva), Propofol %1 Fresenius ampul (10 gr/20 ml, Fresenius Kabi) ve Aldolan ampul (100 mg/2 ml, Liba) ile premedikasyon yapılmış

ve olgular monitörize edilmiştir. İşlem sırasında duodenal relaksasyon sağlamak için Buscopan ampul (20 mg/ml, Eczacıbaşı) verilmiştir. ERCP'de alet olarak Olympus TJF 145, TJF 160 nolu duodenoskopi ve kontrast madde olarak ürografin (Schering) kullanılmıştır.

Bu çalışmaya, 18 yaş altındaki olgular, akut böbrek yetmezliği gelişen hastalar, kanama diatezi olanlar ve ERCP işlemini kabul etmeyenler dahil edilmemiştir.

IV- BULGULAR

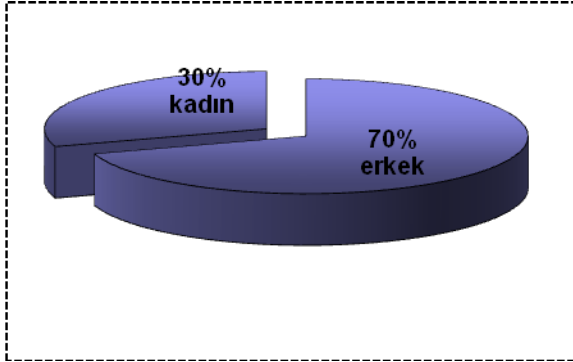
Çalışmamızda periampuller tümör tanısı alan toplam 20 olgu mevcuttur. Olgularımızın 13 tanesi pankreas başı, 5 tanesi ampulla vateri tümörü, 2 tanesi distal koledok tümörüdür.

Pankreas başı kanseri tanısı 13 olgudan 10'una, ampulla vateri tümörü tanısı ve distal koledok tümörü tanısı tüm olgulara histopatolojik olarak da konulmuştur. Diğer olgularda tanı, klinik bulgular, takip ve ERCP bulgularının diğer görüntüleme yöntemleriyle korelasyonu ile konulmuştur.

20 olgunun 14 tanesi erkek, 6 tanesi kadın idi. Olgularımızın yaş ortalaması 63.9 (37-79) iken, ortalama yaş; pankreas kanseri için 65.0 (37-79), ampulla vateri tümörü için 62.6 (53-69), distal koledok tümörü için 60.0 (55-65) idi (Tablo 9 -10).

Tablo 9- Olgularımızın yaş, cinsiyet, lokalizasyon sınıflaması

	Hasta sayısı	Kadın	Erkek
Pankreas başı tümörü	13	3	10
Ampulla vateri tümörü	5	2	3
Distal koledok tümörü	2	1	1
Duodenum tümörü	-	-	0
TOPLAM	20	6	14



Grafik 1.Olgularımızda kadın/erkek hasta oranı

Tablo 10- Olgularımızın yaş ortalaması

	Yaş Ortalaması (yaş)
Pankreas Başı Tümörü	63.9 (37-79)
Ampulla Vateri Tümörü	62.5 (53-69)
Distal Koledok Tümörü	60 (55-65)

Periampuller tümörlü olgularımızda görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilen kitlenin en uzun çapı, kitle boyutu olarak kabul edildi. Olgularımızdaki kitle boyutları Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11- Olgularımızda periampüller kitle boyutları

	Minumum	Maksimum	Ortalama
Pankreas Başı Tümörü	15 mm	40 mm	26.7 mm
Ampulla Vateri Tümörü	12 mm	15 mm	13.6 mm
Distal Koledok Tümörü	20 mm	25 mm	22.5 mm

*Ampulla vateri tümörlü 2 olguda BT ve MRG ile kitle saptanamadığından boyut belirtilememiştir.

Periampuller tümörlü tüm olgularımızda, BT’nin kitleyi görüntüleyebilme oranı %75 idi. Olgularımızda BT bulguları olarak, lenf nodu tutulumu %40, karaciğer metastazı varlığı %25, vasküler invazyon varlığı %20, lokal yayılım varlığı %30 oranlarında saptandı. Periampuller tümörü gösterebilme açısından BT’nin yanlış

negatiflik oranı 5/20 (%25) saptandı ve 5 olgunun hepsi de ampulla vateri tümörü idi (Olgu 14-18) (Tablo 11).

MRG'nin periampuller kitleyi görüntüleyebilme oranı %85 idi. MRG'nin periampüller tümörü gösterebilme açısından yanlış negatiflik oranı ise 3/20 (%15) olarak saptandı. Yanlış negatif olarak, 1 olgu (olgu 6) kronik pankreatit, 1 olgu (olgu 17) taş varlığı olarak değerlendirilmiş, 1 olguda (olgu 18) ise darlık saptanmış ancak kesin yorum yapılamamıştır (Tablo 12).

Olgularımızda MRG bulguları olarak; lenf nodu tutulumu %30, karaciğer metastazı varlığı %25, vasküler invazyon varlığı %20, lokal yayılım varlığı ise %30 oranlarında saptandı.

Görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilen diğer bulgulardan kanal dilatasyonu tüm olgularımızda BT ve MRG ile saptandı.

BT ile lenf nodu tutulumu saptanan 3 olguda MRG ile lenf nodu tutulumu saptanamadı (Olgu 1, 2, 4,). 1 olguda ise (olgu 15) MRG'de lenf nodu tutulumu izlenirken, BT ile izlenmedi (Tablo 13). Diğer 16 olguda ise MRG ve BT uyumlu idi. Karaciğer metastazı varlığı, vasküler tutulum ve lokal yayılım açısından MRG ve BT uyumlu saptandı.

Periampuller tümör olgu grubumuzda en sık rastlanan patoloji pankreas kanseri olup kitle; BT ile 13 olguda, MRG ile 12 olguda görüntülendi. Lenf nodu metastazı;

BT ile 6 olguda, MRG ile 3 olguda, karaciğer metastazı, vasküler yayılım; BT ve MRG ile 4 olguda, lokal yayılım ise BT ve MRG ile 6 olguda saptandı.

İkinci sıklıkta saptanan ampuller tümörlü 5 olgumuzda; kitle, BT ile hiçbir olguda görüntülenemezken, MRG ile 3 olguda görüntülendi. Lenf nodu metastazı; BT ile 1 olguda, MRG ile 2 olguda saptandı. Ampuller tümörlü 5 olgumuzda BT ve MRG ile karaciğer metastazı, vasküler tutulum, lokal yayılım saptanmadı.

Olgularımızın 2 tanesi koledok tümörü idi. Kitleyi görütüleme; BT ve MRG ile 2 olguda, lenf nodu metastazı, karaciğer metastazı BT ve MRG ile 1 olguda saptandı. Vasküler tutulum, lokal yayılım her iki görüntüleme yöntemi ile saptanmadı.

MRCP tetkiki, 13 pankreas kanserli olgunun 12'sinde koledok distal uçta darlık ve malignite olarak yorumlanırken, olgu 6'da sadece pankreatik kanal dilatasyonu saptandı. Ampulla vateri tümörü olan 5 olguda ise MRCP'de biri taş ? diğeri darlık ? olarak yorumlanan 2 olgu dışında, papillaya dek uzanan koledok dilatasyonu ve ampulla tümörü ön tanısı bildirilmişti. Kalan 2 koledok tümör olgusunda ise MRCP kitle ile uyumlu safra yolu dilatasyonunu göstermiştir (Tablo 11).

Periampuller tümörlü tüm olgularımızda ERCP bilier obstrüksiyonu gösterdi (Tablo 12, 13).

ERCP ile 18 hastaya stent konuldu, bilier drenaj yapıldı. 2 hastada darlık geçilemediği için stentleme yapılamadı, perkütan drenaj uygulandı.

Hastalarımızın üçünde patoloji sonuçları elde olunamadığından ve her bir patoloji için sınırlı sayıda olgu grubu bulunduğundan, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer hesaplamaları yapılamadı.

Tablo 12- Periampüller bölge tümörlerinde BT, MRG bulgularının karşılaştırılması

	Pankreas Başı Tümörü		Ampuller Tümör		Koledok Tümörü		Periampüller Tümör	
	Pozitif Olgu/ Total Olgu		Pozitif Olgu/ Total Olgu		Pozitif Olgu/ Total Olgu		Pozitif Olgu/ Total Olgu	
	BT	MRG	BT	MRG	BT	MRG	BT	MRG
Kitleyi Görüntüleme	13 / 13	12/13	0/5	3/5	2/2	2/2	15/20	17/20
Lenf Nodu Metastazı	6/13	3/13	1/5	2/5	1/2	1/2	8/20	6/20
Karaciğer Metastazı	4/13	4/13	0/5	0/5	1/2	1/2	5/20	5/20
Vasküler Tutulum	4/13	4/13	0/5	0/5	0/2	0/2	4/20	4/20
Lokal Yayılım	6/13	6/13	0/5	0/5	0/2	0/2	6/20	6/20

Tablo 13 - Periampuller bölge tümörlerinde BT, MRG ve ERCP' nin karşılaştırılması

Olgu No	Cins	Yaş	BT	MRG	MRCP	ERCP	Histoloji
1.	E	77	Pankreas başı tm.	Pankreas başı tm.	Koledok distal uçta malign darlık, taş yok	Koledokta malign darlık, duodenum infiltrasyonu	Pankres adeno ca
2.	E	61	Pankreas başı tm.	Pankreas başı tm.	Koledok distal uçta malign darlık, taş yok	Koledokta malign darlık, duodenum infiltrasyonu	Pankres adeno ca
3.	K	79	Pankreas başı tm.	Pankreas başı tm.	Koledok distal uçta malign darlık, taş yok	Duodenum normal, distal koledokta malign darlık, İHSY dilate	-
4.	K	70	Pankreas başı tm.	Pankreas başı tm.	Koledok distal uçta malign darlık, taş yok	Distal koledokta malign darlık, duodenum infiltrasyonu	Pankreas adeno ca
5.	E	68	Pankreas başı tm.	Pankreas başı tm.	Koledok distal uçta malign darlık, taş yok	Papilla şiş ödemli, distal koledokta malign darlık	-
6.	E	65	Pankreas başı tm.	Kitle yok kronik pankreatit?	Pankreatik kanal geniş	Distal koledokta malign darlık	Pankres adeno ca

7.	K	37	Pankreas başı tm.	Pankreas başı tm.	Koledok distal uçta malign darlık, taş yok	Distal koledokta malign darlık, İHSY dilate	Pankres adeno ca
8.	E	78	Pankreas başı tm.	Pankreas başı tm.	Koledok distal uçta malign darlık, taş yok	Papilla normal, distal koledokta malign darlık	Pankres adeno ca
9.	E	66	Pankreas başı tm.	Pankreas başı tm.	Koledok distal uçta malign darlık, taş yok	Papilla şiş ödemli, distal koledokta malign darlık	Pankres adeno ca
10.	E	56	Pankreas başı tm.	Pankreas başı tm.	Koledok distal uçta malign darlık, taş yok	Papilla normal, distal koledokta malign darlık, proksimal safra yolları dilate	-
11.	E	40	Pankreas başı tm	Pankreas başı tm.	Koledok distal uçta malign darlık, taş yok	Distal koledokta malign darlık, safra kanal dilatasyonu	Pankres adeno ca
12.	E	76	Pankreas başı tm.	Pankreas başı tm.	Koledok distal uçta malign darlık,	Koledokta malign darlık, safra kanal dilatasyonu	Pankres adeno ca
13.	E	73	Pankreas başı tm.	Pankreas başı tm.	Pankreas başı tm.	Papilla normal, distal koledokta malign darlık	Pankres adeno ca
14.	E	67	İHSY dilate, kitle yok	Ampulla vateri tm.	Ampulla vateri tm.	Papilla şiş ödemli, distal koledokta malign darlık	Ampulla vateri tm.

15.	E	58	Kitle yok	Distal koledokta darlık İHSY, EHSY dilate ampulla vateri tm.	Distal koledokta darlık, tm? İHSY, EHSY dilate	Distal koledok kanalı düzensiz, proksimali belirgin geniş, distal koledokta tm.	Ampulla vateri tm.
16.	E	53	Kitle yok	Distal koledokta darlık, tm İHSY, EHSY dilate	Distal koledokta darlık, tm? İHSY, EHSY dilate	Distal koledokta malign darlık, ampulla vateri tm.	-
17.	K	66	Kitle yok	Taş?	Taş?	Ampulla vateri frajil, polipoid doku ile infiltre	Ampulla vateri tm.
18.	E	69	Kitle yok	Darlık?	Darlık?	Ampulla vateri ülsere, frajil, nodüler tümöral infiltrasyon, distal koledokta darlık.	Ampulla vateri tm.
19.	K	55	Distal koledok tm.	Distal koledok tm.	Distal koledokta malign darlık kolanjio ca.	Sistik kanal düzeyinden ihtibaren daralma, ana hepatik kanal tama yakın tıkalı, İHSY dilate, koledok tm.	Kolanjio ca
20.	E	65	Distal koledok tm.	Distal koledok tm.	Distal koledokta malign darlık, kolanjio ca	Papilla normal, koledok normalden geniş, distalde malign darlık	Kolanjio ca

Tablo 14- Periapüller bölge tümörlerinde BT, MRG ve ERCP bulguları

	Kitleyi Saptama	Kanal dilatasyonunu	Lenf nodu	Karaciğer Metastazı Varlığı	Vasküler Tutulum Valığı	Lokal Yayılım
Pankreas başı tümörü						
Olgu 1						
BT	+	+	+	-	-	-
MRG	+	+	-	-	-	-
ERCP	Duedonum infiltrasyonu, distal koledokta malign darlık.					
Olgu 2						
BT	+	+	+	+	-	+
MRG	+	+	-	+	-	+
ERCP	Duedonum infiltrasyonu, distal koledokta malign darlık					
Olgu 3						
BT	+	+	-	-	-	-
MRG	+	+	-	-	-	-
ERCP	Duedonum normal, distal koledokta malign darlık, İHSY dilate					
Olgu 4						
BT	+	+	+	-	+	+
MRG	+	+	-	-	+	+
ERCP	Duedonum İnfiltrasyonu, distal koledokta malign darlık					
Olgu 5						
BT	+	+	-	+	+	+
MRG	+	+	-	+	+	+
ERCP	Papilla şiş ödemli, distal koledokta malign darlık					

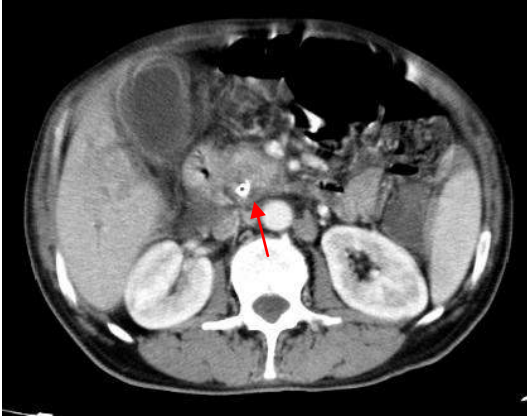
Olgu 6						
BT	+	+	-	-	-	-
MRG	- Kronik Pankreatit?	+	-	-	-	-
ERCP	Papilla şiş ödemli, distal koledokta malign darlık					
Olgu 7						
BT	+	+	+	+	+	+
MRG	+	+	+	+	+	+
ERCP	Distal koledokta malign darlık, IHSY dilate					
Olgu 8						
BT	+	+	+	-	-	+
MRG	+	+	+	-	-	+
ERCP	Papilla normal, distal koledokta malign darlık					
Olgu 9						
BT	+	+	-	-	-	-
MRG	+	+	-	-	-	-
ERCP	Papilla şiş ödemli, distal koledokta malign darlık					
Olgu 10						
BT	+	+	-	-	+	-
MRG	+	+	-	-	+	-
ERCP	Papilla normal, distal koledokta malign darlık, proksimal safra yolları dilate					
Olgu 11						
BT	+	+	-	-	-	+
MRG	+	+	-	-	-	+
ERCP	Distal koledokta malign darlık, safra kanal dilatasyonu					
Olgu 12						

BT	+	+	-	-	-	-
MRG	+	+	-	-	-	-
ERCP	Koledokta malign darlık, safra kanal dilatasyonu					
Olgu 13						
BT	+	+	+	+	-	-
MRG	+	+	+	+	-	-
ERCP	Papilla normal, distal koledokta malign darlık					
Ampuller Tm.						
Olgu 14						
BT	-	+	-	-	-	-
MRG	+	+	-	-	-	-
ERCP	Papilla şiş ödemli, distal koledokta malign darlık					
Olgu 15						
BT	-	+	-	-	-	-
MRG	+	+	+	-	-	-
ERCP	Papilla şiş ödemli, distal koledokta malign darlık					
Olgu 16						
BT	-	+	+	-	-	-
MRG	+	+	+	-	-	-
ERCP	Distal koledokta malign darlık, ampulla vateri tm.					
Olgu 17						
BT	- taş?	+	-	-	-	-
MRG	- taş?	+	-	-	-	-
ERCP	Ampulla vateri fragil, polipoid doku ile infiltrate					
Olgu 18						

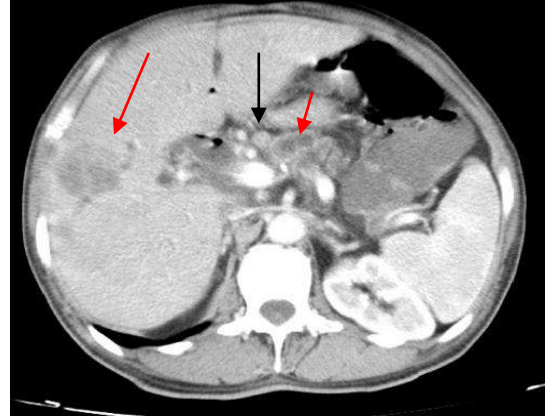
BT	- darlık?	+	-	-	-	-
MRG	- darlık?	+	-	-	-	-
ERCP	Ampulla vateri ülseri, frajil, nodüler tümöral infiltrasyon, distal koledokta darlık.					
Koledok Tümörü						
Olgu 19						
BT	+	+	+	+	-	-
MRG	+	+	+	+	-	-
ERCP	Sistik kanal düzeyinden ihtibaren daralma, ana hepatik kanal tama yakın tıkalı, IHSY dilate, koledok Tm.					
Olgu 20						
BT	+	+	-	-	-	-
MRG	+	+	-	-	-	-
ERCP	Papilla normal, koledok normalden geniş, distalde malign darlık					

V- OLGU ÖRNEKLERİ

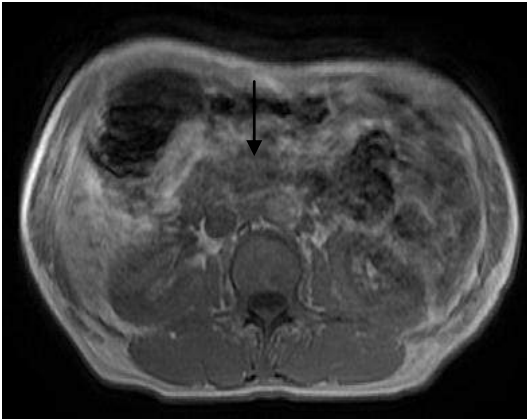
1) **Olgu 2:** 61 yaşında erkek hasta, pankreas başı adenokanseri



A



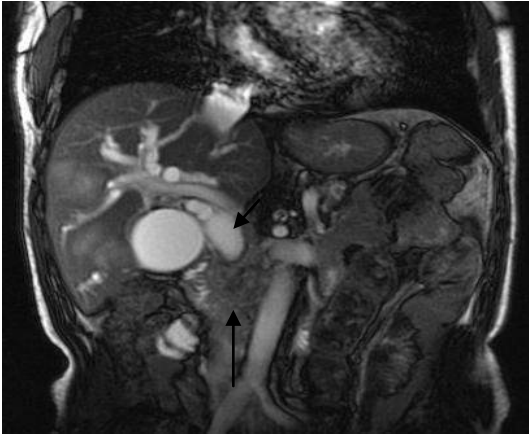
B



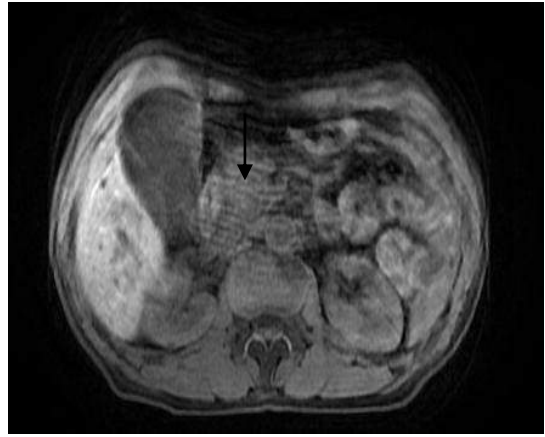
C



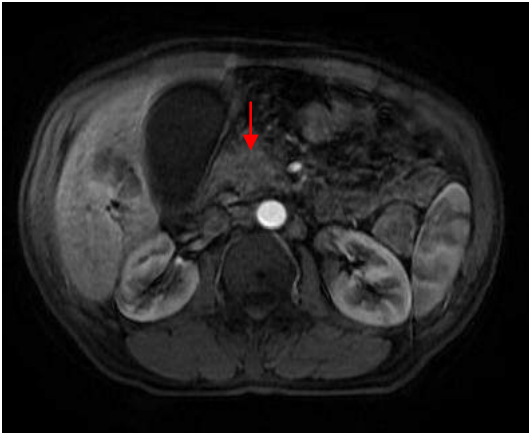
D



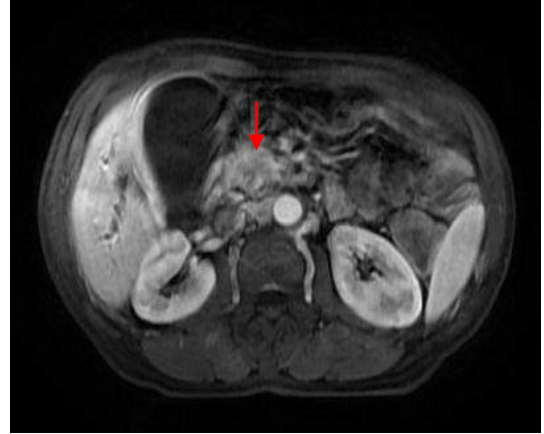
E



F



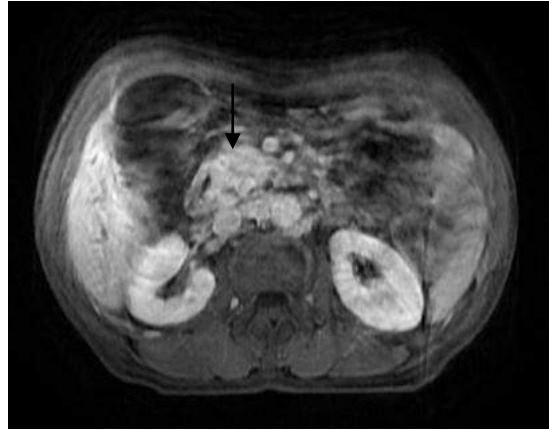
G



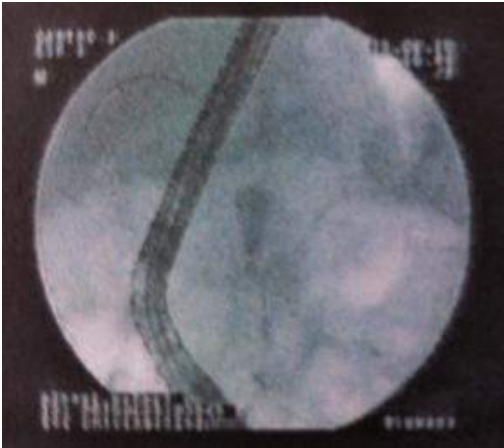
H



I



J



K



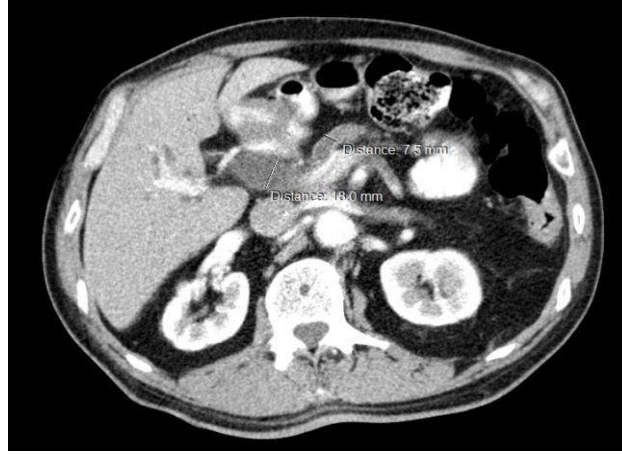
L



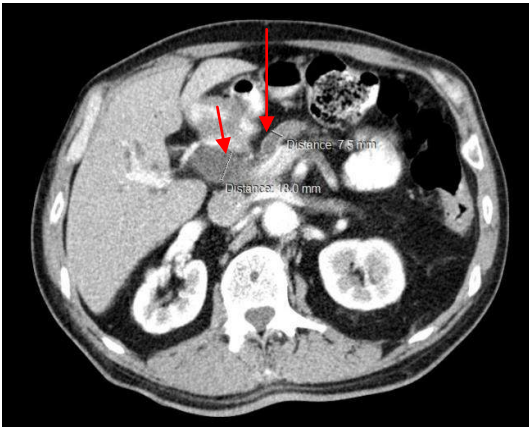
M

- A. BT görüntüleme pankreas başında kitle ve stent
- B. BT görüntüde lenfadenopati ve karaciğer metastazı (uzun ok: metastaz, kısa ok: wirsung dilatasyonu, siyah ok: lenf nodu),
- C. MRG Aksiyel T1A görüntü, pankreas başında hipointens kitle (siyah ok),
- D. MRG Aksiyel T2A görüntü, pankreas başında hafif hiperintens solid kitle,
- E. MRG Cor 2D Fiesta görüntü, koledokta dilatasyon (küçük ok), pankreas başında kitle,
- F. MRG Dinamik Faz 0 görüntü, prekontrast kitle,
- G. MRG Dinamik Faz 1 görüntü, arteriyel fazda kitlenin belirgin kontrastlanmadığı bilinmekte,
- H. MRG Dinamik Faz 2 görüntü, portal venöz fazda kitlenin heterojen boşandığı görülmektedir,
- I. MRG Dinamik Faz 3 görüntü, geç venöz fazda kitle boyanması devam etmektedir,
- J. MRG Dinamik Faz 4 görüntü, denge fazında kitle heterojen tama yakın boyanmakta olup washout göstermektedir.
- K-L ERCP görüntüsü
- N. Endoskopik görüntü

2) **Olgu 8:** 78 yaşında erkek hasta, pankreas başı adenokarsinom



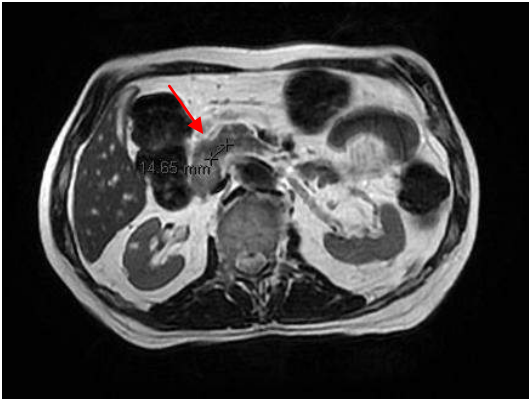
A



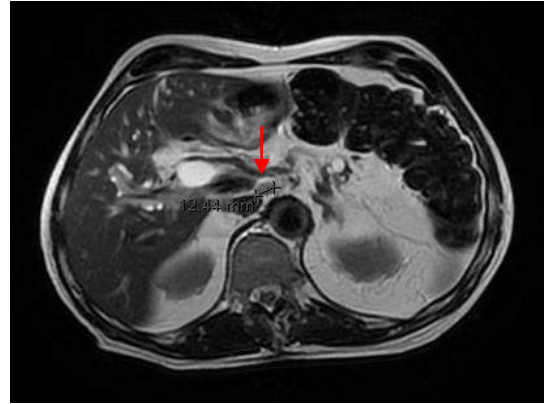
B



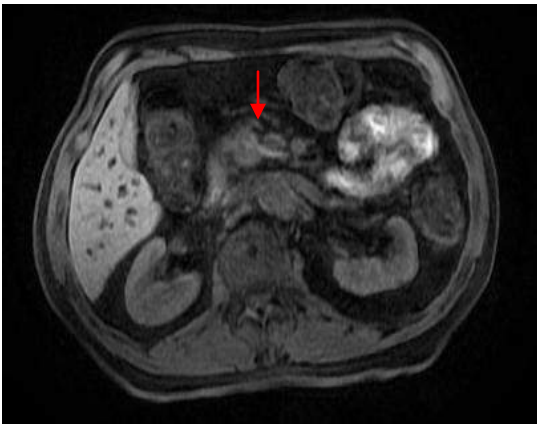
C



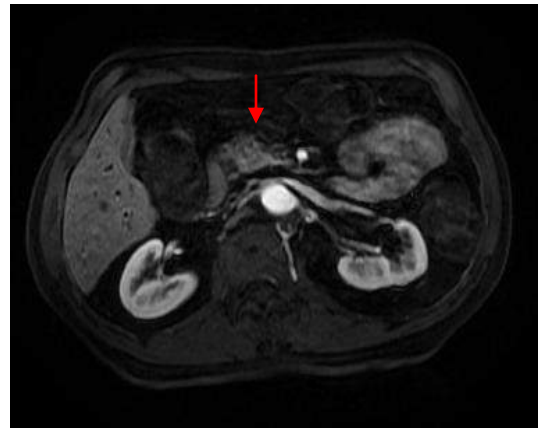
D



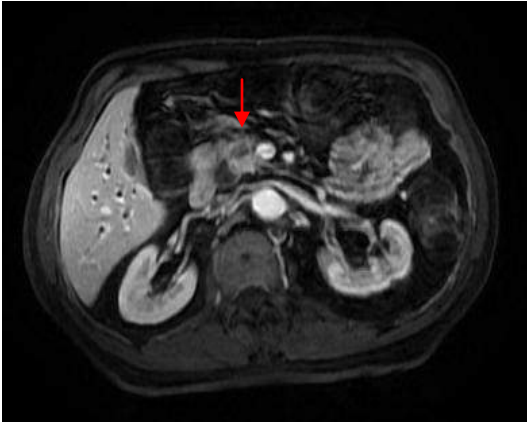
E



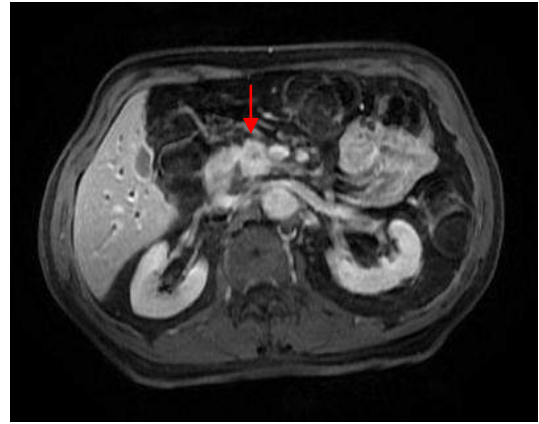
F



G



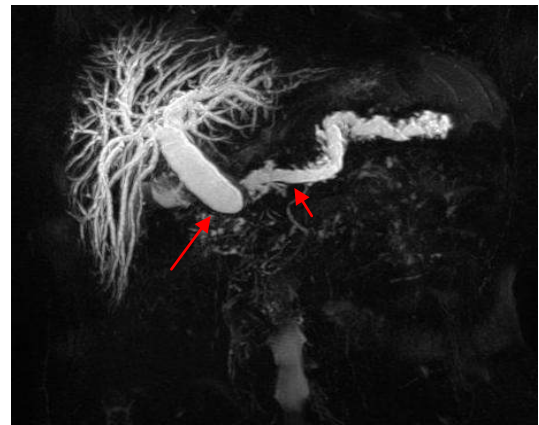
H



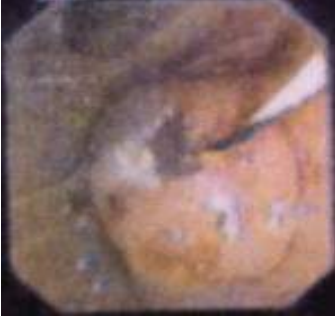
I



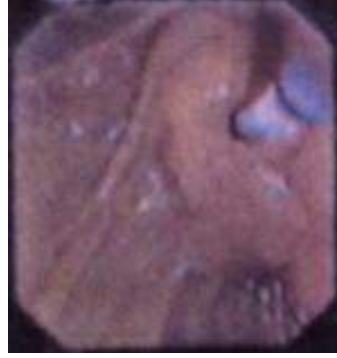
J



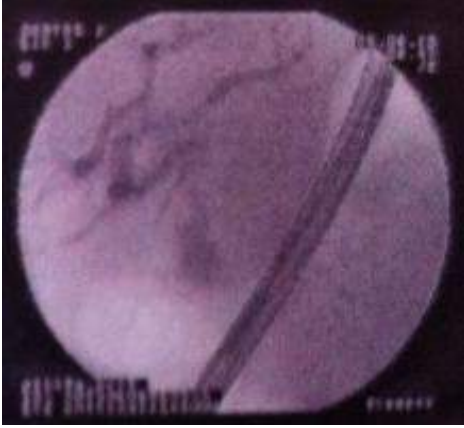
K



L



M

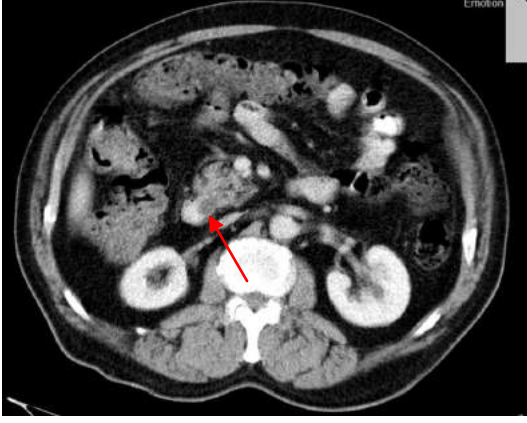


N

- A.Aksiyel BT görüntüleme, koledok (küçük ok) ve pankreas kanalında (büyük ok) dilatasyon izlenmekte,
- B. BT görüntüleme, pankreas başında kitle,

- C. BT görüntüleme, truncus coeliacus seviyesinde 14 mm boyutunda metastatik lenf nodu izlenmekte,
- D. MRG T2 görüntülemede pankreas başında 14 mm kitle görülmekte,
- E. MRG T2 aksiyel görüntülemede truncus coeliacus komşuluğunda lenfadenopati,
- F. MRG Dinamik Faz 0 kontrastsız T1 görüntüde pankreas başı hipointens kitle,
- G. MRG Dinamik Faz 1 arteryel faz görüntüde kitlenin hafif boyandığı görülmekte,
- H. MRG Dinamik portal venöz fazda pankreas başı kitlenin periferik ağırlıklı ılımlı boyanmakta,
- I. MRG Dinamik geç venöz fazda pankreas başı kitlenin tama yakın boyandığı görünmekte,
- J. MRG Dinamik denge fazında kitlenin belirgin boyandığı ve washout olmadığı dikkati çekmekte ,
- K. 3D MRCP RTr Asset görüntülemede, intrahepatik safra yollarında ve koledokta pankreas başı seviyesine dek dilatasyon ile ani sonlanma ve wirsungda genişleme (küçük ok)
- L-M. Endoskopik görüntüsü
- N. Endoskopik görüntüsü

3) Olgu 14: 61 yaşında erkek hasta, ampulla vateri tümörü



A



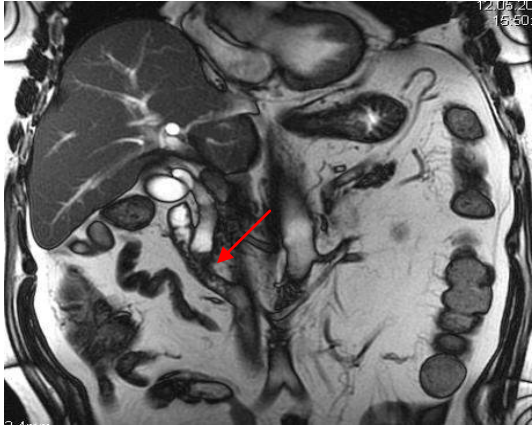
B



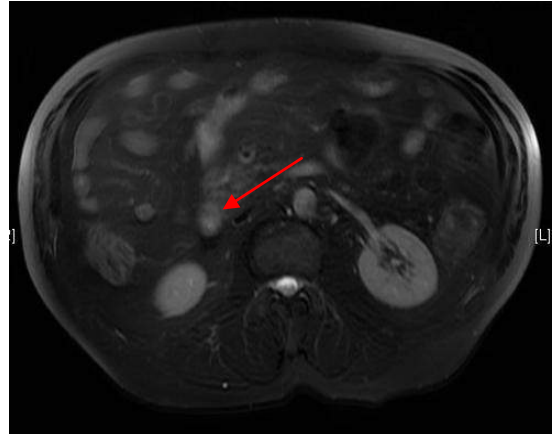
C



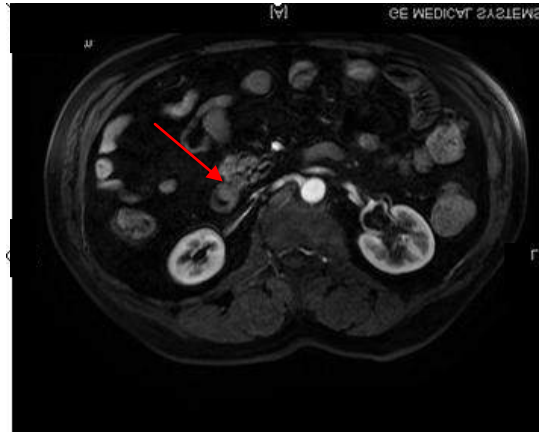
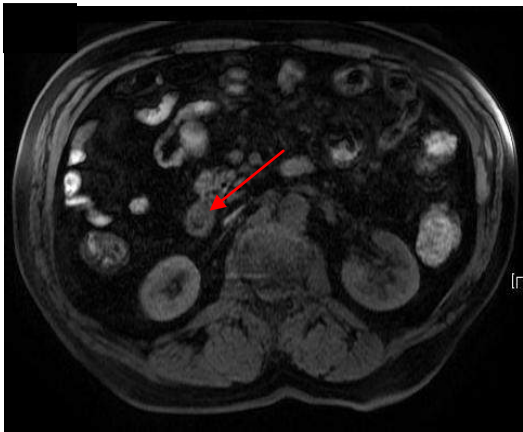
D



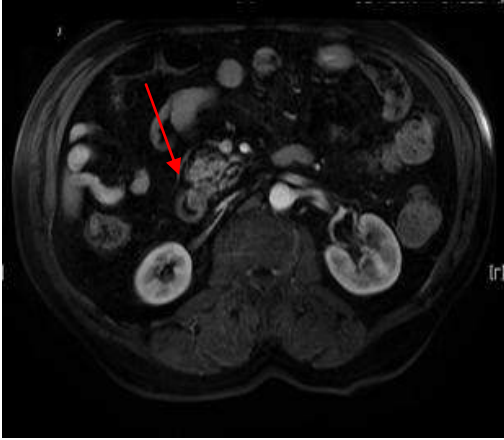
E



F



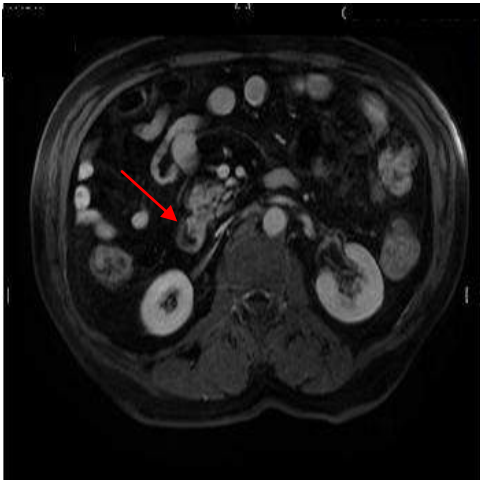
G



H



I

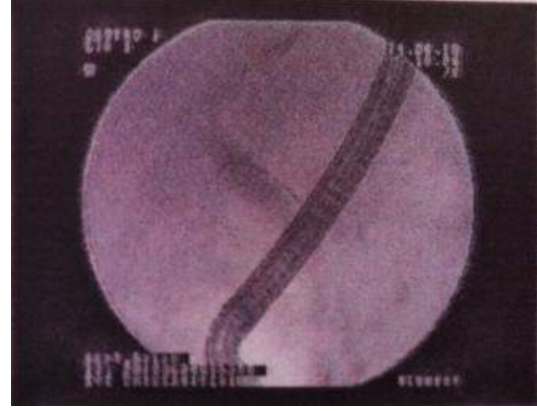


J

K



L



M



N



O

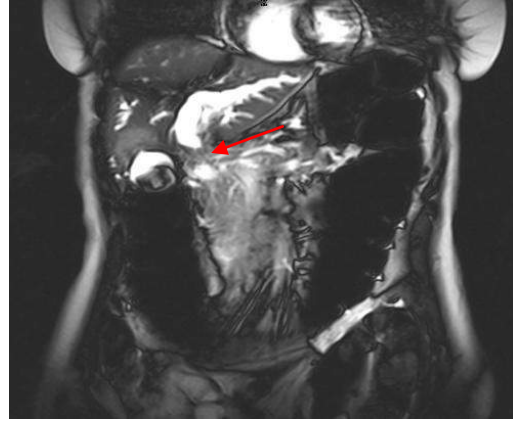
- A. BT görüntüleme, ilk raporunda papilla vateri tümörü açısından retrospektif MRG ile bakısında papilla vateri tümörü ile uyumlu olabilecek alan izlenmekte,
- B. MRG Aksiyel T1A görüntü, BT ile uyumlu lokalizasyonda hipointens lezyon izlenmekte,
- C. MRG Aksiyel T2A görüntü, papilla vateri seviyesi artefakt nedeni ile sağlıklı değerlendirilemiyor,
- D. MRG T1 coronal lava görüntü, papilla vateri seviyesinde kontrastlanan kitle izlenmekte,

- E. MRG T2 coronal 2D Fiesta görüntü, papilla vateri seviyesi koledok obstrüksiyonu yapan hipointens kitle izlenmekte,
- F. MRG Aksiyel T2 yağ baskılı görüntüde lezyon net ayırt edilememekte,
- G. MRG Dinamik Faz 0 görüntü, kontrastsız kesitte duodenum medial duvarında hipointens kitle şekillenmekte,
- H. MRG Dinamik Faz 1 görüntü, arteryel fazda duodenum medial duvarındaki kitle daha belirgin hale gelmektedir ancak kontrast tutmamaktadır,
- I. MRG Dinamik Faz 2 görüntü, papilla vateri seviyesinde kitlenin periferinin hafif boyandığı görülmekte,
- J. MRG Dinamik Faz 3 görüntü, papilla vateri seviyesindeki tümör duvara benzer kontrast tutulumu göstermektedir,
- K. MRG Dinamik Faz 4 görüntü, denge fazında kitlenin hafif washout gösterdiği görülmektedir.
- L-M. ERCP görüntüsü

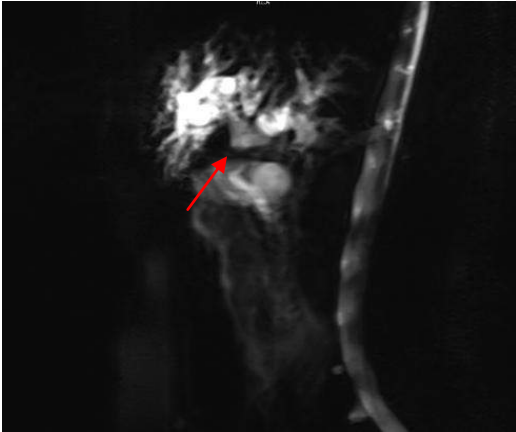
4) Olgu 19: 55 yaşında kadın hasta, kolanjiokarsinom



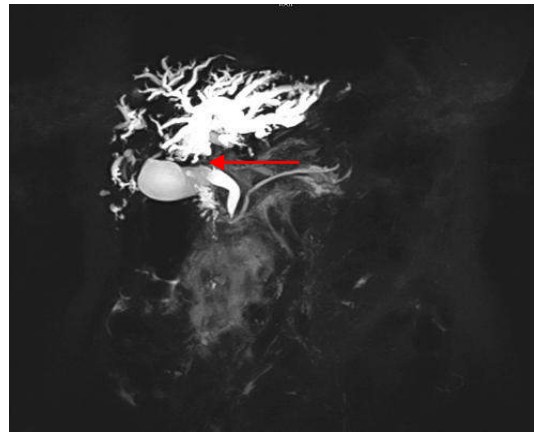
A



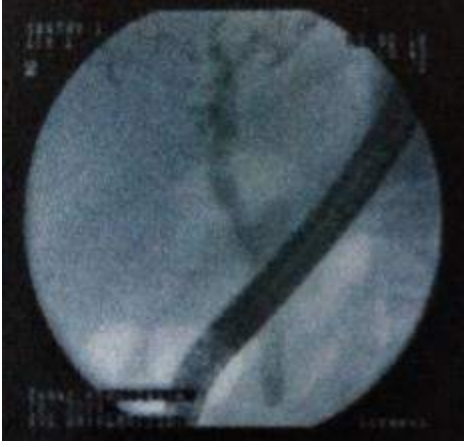
B



C



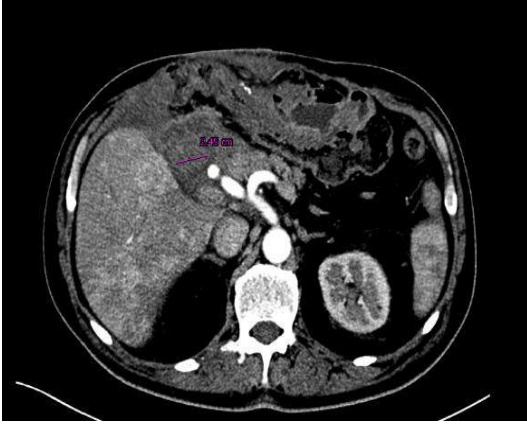
D



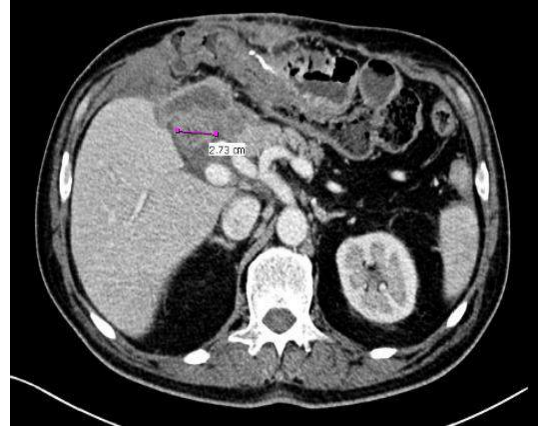
E

- A. BT görüntüleme, karaciğerde hipodens metastatik kitle (3,5 cm) ile periportal 1,4 mm'lik metastatik lenfnodu görülmekte,
- B. MRG Cor 2D Fiesta görüntüleme, ortak safra yolu düzeyinde daralma, intrahepatik safra yollarında dilatasyon,
- C. MRCP Coronal görüntüleme, distal koledokta malign darlık
- D. 3D MRCP MIP görüntüleme, intrahepatik safra yollarında dilatasyon, ortak safra yolu seviyesinde daralma izlenirken, safra kesesi, distal koledok ve pankreas kanalının normal olduğu görülmektedir.
- E. ERCP görüntüsü

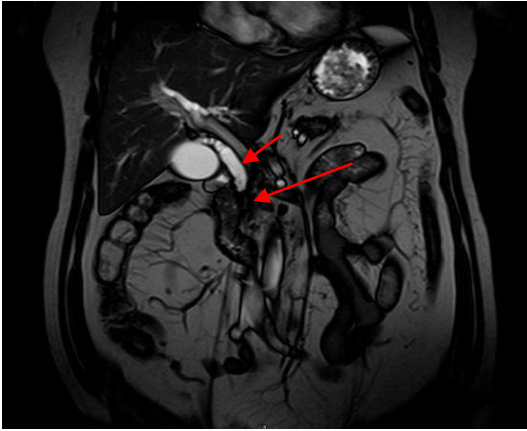
5) Olgu 20: 65 yaşında erkek hasta, kolanjiokarsinom



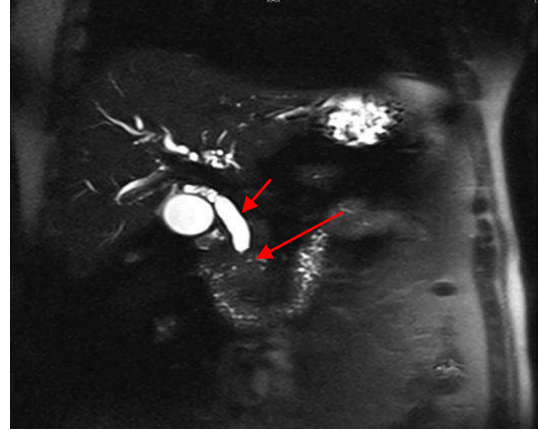
A



B



C



D



E



F



G

- A. BT görüntüleme, arteryel fazda distal koledokta kitle,
- B. BT görüntüleme, portal venöz fazda kitlenin hafif boyandığı görülmekte,
- C. MRG coronal 2D Fiesta görüntü, distal koledokta (küçük ok) genişleme ile ani sonlanma ve bu seviyede kitlesel lezyon (büyük ok) izlenmekte,
- D. MRCP görüntüleme, distal koledokta malign darlık

- E. 3D MRCP MIP görüntüleme, koledok ve intraheptik safra yollarında genişleme izlenirken, pankreas kanalının normal olduğu görülmektedir.
- F. ERCP görüntüsü
- G. Endoskopi görüntüsü

VI. TARTIŞMA

Periampuller kanserler 20. yüzyılın son yarısında insidansı sürekli artma eğiliminde olan ve mortalite oranları oldukça yüksek düzeylerde seyreden kanserlerdir. Genel olarak periampuller kanserlerin büyük çoğunluğunu oluşturan pankreas kanserinin görülme sıklığı tüm kanserler içinde 9. sırada iken kansere bağlı ölümlerde 5. sıradadır ve % 95 ile ölüm oranı yüksek bir kanser türüdür (110).

Di Bello MG ve arkadaşlarının 98 olguluk serisinde pankreas karsinomu %67, ampuller karsinom %11, distal koledok kanseri %14 ve duodenal kanser %8 oranında bildirilmiştir (111).

Bizim çalışmamızda olgularımızın %65'i pankreas kanseri, %25'i ampulla vateri, %10'u distal koledok kanseri idi ve literatür ile uyumlu idi.

Periampuller kanserlerin görülme sıklığı yaşla birlikte giderek artar. Bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 61.9 yıl (112). Filiz G. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama yaş 60.6 yıl olarak bildirilmiştir (113). Bizim çalışmamızda ortalama 63.9 yaş bulundu ve sonucumuz literatür ile benzer idi.

Periampuller kanserler cinsiyet olarak erkeklerde daha sık görülmektedir. Popovici A. ve arkadaşları serilerinde erkek/kadın oranını sırası ile %63, %37 (114), Filiz G. ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada erkeklerin oranı %64, kadın oranını %36 olarak saptamışlardır (113). Bizim çalışmamızda, periampuller kanser vakaları cinsiyet açısından değerlendirildiğinde (14 erkek/6 kadın hasta), erkeklerin (%70) sayıca daha fazla olduğu saptandı ve literatürle uyumlu bulundu.

Periampüller kanser şüphesi olan hastalarda radyolojik değerlendirme teşhis için oldukça önemlidir. USG, BT, MRG, MRCP, ERCP, PTK, endoskopik ultrasonografi, PET, anjiyografi ve laparoskopi tanı ve evrelemede kullanılacak yöntemlerdir.

BT pankreas başı ve ampuller tümörün boyutlarını, karaciğer metastazlarının varlığını, lenf ganglionlarının durumunu göstermektedir. Pankreas karsinomu, BT'de genellikle kendini pankreasta hacim ve kontur değişiklikleri ile gösterir, ancak pankreasta kontur bozukluğu yapmayan küçük lezyonlar gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle BT, tümör çapının 2-3 cm'den büyük olduğu durumlarda daha iyi sonuçlar vermektedir.

Fitzgerald ve arkadaşları ise pankreas kanseri için BT'nin duyarlılığını (duyarlılık) %94 olarak belirtmişlerdir (115). Çalışmamızda 20 hastanın 15'ine BT ile tanı konulabildi bu nedenle duyarlılık %75 olarak bulundu. Oranımız literatürden düşük olmakla birlikte yakın değerlerdedir. Oran farklılığının çeşitli çalışmalardaki

spiral BT cihaz tipi ve dedektör sayı farklılıkları (olgularımızın çoğu tek dedektör spiral BT de elde olundu) ve buna sekonder çekim-teknik farkları ile kitle boyut farklılıklarından kaynaklanabileceği ve olgu grubumuzun sayısının nispeten az olmasının da etkili olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda BT'nin tespit edemediği 5 periampuller tümör olgusunun tamamının ampulla vateri tümörü olduğu ve bunun da bu tümörlerin genellikle küçük boyutlu olması ile ampuller bölgenin duodenum lümeninden ayrılmasının zor olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Andersen HB. ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, BT'nin pankreas kanserini saptamada pozitif prediktif değerini %92, negatif prediktif değerini %69 olarak saptamışlardır (54). Shoup M. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BT'de duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer sırası ile, tümörü saptamada; %82, %66, %97 ve %25 olarak bildirilmiştir (116). Hastalarımızın üçünde patoloji sonuçları elde olunamadığından ve her bir patoloji için sınırlı sayıda olgu grubu bulunduğundan özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer hesaplamaları yapılamadı.

MRG, tümör boyutu, lokalizasyonu, hepatik metastazların varlığı, vena porta ve hepatik arterler hakkında bilgi verir. MRCP özellikle noninvaziv olarak safra yollarını ortaya koymada kullanılan başarılı bir yöntemdir.

MRG'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile distal koledok kanserini saptamada; %89.4 ve %97.5, pankreas kanserini saptamada %88.8 ve %96.4 olarak

bildirilmektedir (117). Sugita ve arkadaşları periampullar tümörlerde, MRG'nin tümörü saptamadaki duyarlılığını %95 olarak bildirmiştir (118).

Çalışmamızda, 20 olgunun 17'sinde tümöral lezyon MRG de başarı ile gösterildi. MRG'nin duyarlılığı %85 olarak saptanmış olup literatür ile benzer sonuçlar elde edildi. MRG'nin periampuller tümörü gösterebilme açısından yanlış negatiflik oranı ise 3/20 (%15) olarak saptandı. 1 hastada (olgu 6) kronik pankreatit, 1 olguda (olgu 17) taş varlığı olarak değerlendirilmiş, 1 olguda (olgu 18) ise darlık saptanmış ancak kesin yorum yapılamamıştır. Kronik pankreatitli olguların MRG ve BT'de pankreas tümörü ile karışabileceği bilinen bir durumdur. MRG'de gösterilemeyen 3 olgudan biri pankreas kanseri, diğer 2'si ampulla vateri tümörü olgusudur. Ampulla vateri tümörleri küçük boyutlu olmaları dolayısıyla MRG'de, ERCP'ye göre daha zor saptanabilmektedirler.

ERCP, bilier obstrüksiyonun yerini doğrulukla tanımlar, başka tanıları (koledok taşı, koledok kisti vs.) ekarte ettirir, duodenum ve ampuller karsinom açısından vater çevresi duodenumu değerlendirir. Lezyondan biopsi alınarak ameliyat öncesi histolojik tanı konulabilir. Alınan duktal sıvıda sitolojik inceleme yapılabilir. Sitolojik tetkikler üçte bir olguda pozitif sonuç verir. Sfinkterotomi yapılarak stent konularak veya stentsiz endoskopik safra drenajı (ED) sağlanabilir.

Hall T. ve arkadaşları ERCP'nin periampüller kanserlerdeki duyarlılığını %92, özgüllüğünü %90, pozitif prediktif değerini %83, negatif prediktif değerini %95

olarak saptamışlardır (119). İtalya serilerinde periampuller tümörlerde ERCP ile bilier drenaj başarısı %92, İspanya'da ise %90 olarak belirtilmiştir (120, 121).

Ampüller tümörlerde; ERCP'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile %100, %99.1, MRCP'nin %77.8, %99.1, pankreas kanserlerinde; ERCP'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile %70.3 ve %94.3, MRCP'nin %83.8 ve %96.6 olarak belirtilmektedir (71). Katsuhiko O. ve arkadaşları serilerinde periampuller karsinomlu hastalarda doğruluk oranını BT için %50, ERCP için %100, pankreas karsinomunda doğruluk oranı ise BT için %71, ERCP için %88 olarak saptamışlardır (72).

Griffanti-Bartoli ve arkadaşları, 56 pankreatik, 32 ampuller, 10 koledok, 14 tanımlanamayan periampuller karsinomlu 112 hastaya BT, USG ve ERCP uygulayarak bu tetkikleri karşılaştırmışlardır. Papiller tümörlerde, BT+USG'ye göre en iyi ERCP ile, BT ise tek başına UGS+ECRP'den daha az faydalı saptanmış. Pankreatik ve koledok tümörlerinde anlamlı fark saptanmamış. 54 hastanın patolojik tanıları (%46 pankreatik, %69 papiler ve %50 koledok) ERCP ile, geri kalan 58 hastanın tanısı ise perkutanöz veya intraoperatif biyopsi ile konulmuş (69).

Çalışmamızda 20 hastaya teşhis amacıyla ERCP yapılmış olup bunların 20'sinde de doğru tanıya ulaşıldı ve duyarlılık %100 olarak bulundu. Oranımız literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi. ERCP'nin BT ve MRG ile karşılaştırıldığında en büyük saptama üstünlüğünün, ampulla vateri tümörlerinde olduğu çalışmamız sonuçlarından anlaşılmaktadır.

ERCP ile 18 hastaya (%90) stent konuldu, bilier drenaj yapıldı (%90). 2 hastada (%10) darlık geçilemediği için stentleme yapılamadı, perkütan drenaj uygulandı.

ERCP'nin komplikasyonları kanama, pankreatit, perforasyon, kolanjittir. Loperfido S. ve arkadaşları, çeşitli nedenlerle ERCP uygulanan 2769 hastayı komplikasyonlara yönelik retrospektif olarak taramışlar ve %1,3 şiddetli pankreatit, %0,87 kolanjit, %0,76 hemoraji, %0,58 duodonal perforasyon olmak üzere toplam %4 olguda majör komplikasyon geliştiğini saptamışlardır (74).

Biz ERCP yapılan hastalarımızda herhangi bir komplikasyona rastlamadık. Bunun nedeni, hastaların işlemden sonra sadece bir gün hastanede yatarak izleniyor olması ve sonrasında takiplerinin düzensiz olmasından dolayı olabilir.

Pankreas kanseri olgularımızda BT ve MRG ile çoğu olguda kitle saptanmakla birlikte sadece 1 olguda MRG ile kronik pankreatit ve kitle ayırımı yapılamamıştır. ERCP'de ise tüm pankreas kanseri olgularında malign darlık tanısı konulmuştur. ERCP'nin en büyük üstünlüğünün ampulla vateri tümörlerinde olduğu görülmektedir. Ampulla vateri tümörlü 5 olgunun hiç birinde BT ile kitle saptanamamış olup, MR'da sadece darlık ile kuşkulu kitle bulgularından bahsedilmiştir. Koledok tümörlü olgularımızda her üç tetkik ile kitle saptanmış olup, sonuçlar birbirine yakındır.

Sonuçta literatür bilgileri ile uyumlu olarak çalışmamızda da periampuller tümör tespitinde ERCP'nin BT ve MR ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar verdiği anlaşılmaktadır. Ancak ERCP'nin diğer iki tetkike göre invaziv olması ve lümen dışı hastalık bulguları ile evreleme bulguları hakkında bilgi verememesi dezavantajları olarak görülmektedir.

Periampuller tümörlerde evreleme bulgularını değerlendirilmesi açısından bakıldığında BT, MRG ve ERCP açısından farklılıklar olduğu görülmektedir.

Pankreas başı adenokarsinomu rezektabilitesini değerlendirmede MR'ın duyarlılığı %83, özgüllüğü %63.6, BT'nin duyarlılığı %83, özgüllüğü %75 olarak belirtilmektedir (122).

Halefoğlu A. ve arkadaşları, 60 pankreas başı adenokarsinomu, 5 papiller adenokarsinomlu olguyu konvensiyonel MRG ve MRG+MRCP ile değerlendirmişler. Konvensiyonel MRG tek başına kullanıldığında papilla ve pankreas başı adenokarsinomu rezektabilitesini değerlendirmede duyarlılığını %32, özgüllüğünü %86, MRG ve MRCP beraber uygulandığında ise duyarlılığını %46, özgüllüğünü %96 olarak bulmuşlardır (76).

BT'nin lenf nodu tutulumunu saptamada duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değerini sırası ile; %42, %73, %67 ve %50 olarak saptanmıştır (116). Khandelwal KC ve arkadaşları çalışmalarında, BT'nin lenf nodunu saptamada %53.8 duyarlı, %100 özgül olduğunu belirtmişlerdir (117). Pauls

ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenf nodu metastazını saptamada BT'nin doğruluğu %76, MRG'in doğruluğu ise %72 olarak belirtilmiştir (123). Çalışmamızda cerrahi histolojik korelasyon yapılmadığından bu oranlar hesap edilememekle birlikte BT bulguları olarak lenf nodu tutulumu %40, MRG'de ise lenf nodu tutulumu %30 olguda izlenmiştir. Çalışmamızda, lenf nodu varlığı 2 olguda BT ile saptanırken, aynı olgularda MRG ile lenf nodu saptanamadı (olgu 1, 2). 1 olguda ise (olgu 15) MRG da lenf nodu tutulumu izlenirken, BT ile izlenemedi.

BT'nin, hepatik metastazı saptamada %100 duyarlı, %93.4 özgül olduğu belirtilmektedir (117). MRG'nin, hepatik metastazı saptama oranı %90-100 olarak belirtilmektedir (122).

Çalışmamızda histolojik-cerrahi korelasyon yapılmadığından tanımlanan oranlar hesaplanmamakla beraber, BT'de karaciğer metastazı varlığı %25, MR'da ise karaciğer metastazı varlığı %25 olguda izlenmiştir. Oranlarımız literatürde belirtildiği gibi birbirine yakın olup, her iki tetkik de karaciğer metastazını saptamada yararlı görünmektedir.

Shoup M ve arkadaşları yaptıkları çalışmada BT'nin vasküler invazyonu saptamadaki duyarlılığını %80, özgüllüğünü %87, pozitif prediktif değerini %44 olarak belirtilmiştir (116). Başka bir çalışmada BT'nin vasküler invazyonu saptamadaki duyarlılığı %93.6, özgüllüğü %86 saptanmıştır (117). MRG'nin vasküler invazyonu saptamadaki duyarlılığının %62-%100 oranında olduğu belirtilmektedir

(123). Olgularımızın %20'sinde BT ve MRG'de eşit oranda vasküler invazyon bulgusu izlenmiştir. Ancak cerrahi korelasyon yapılmadığı için duyarlılık oranı belirlenmemiştir.

BT'nin lokal invazyonu gösterme oranı %71 olarak belirtilmektedir (123). MRG'nin lokal invazyonu göstermedeki duyarlılığı özgüllüğü, doğruluğu, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri ise sırası ile %88, %100, %96, %100 ve %94 olarak belirtilmektedir (118). Çalışmamızda histolojik-cerrahi korelasyon yapılmadığından tanımlanan oranlar hesaplanmamakla beraber, BT'de ve MRG' de lokal yayılım varlığı %30 olguda izlenmiştir. Literatürde MRG' nin lokal yayılım belirlemede daha iyi sonuçlar verdiği dikkati çekmektedir.

Safra yolları dilatasyonunu saptamada BT ve MRG'nin yararlı olduğu bilinmektedir. Tüm olgularımızda safra kanal dilatasyonu BT, MRG ve ERCP ile saptandı. ERCP'nin safra yolu obstrüksiyon seviyesini ve nedenini belirlemede daha üstün olduğu ve aynı zamanda sitolojik örnekleme alma ve aynı seansta terapötik yaklaşımda bulunma gibi avantajlarının da olduğu bilinmektedir.

VII. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları literatür bilgileri ile uyumlu olarak periampuller tümörü saptamada ERCP'nin BT ve MRG'den daha iyi sonuçlar verdiğini, MRG'nin tespit oranının ise BT'ye göre biraz daha fazla olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte MRG ve BT'nin hastalık bulgularının yaygınlığı ile evrelemesinde yararlı olduğu görülmektedir. ERCP'nin ise, safra yolu obstrüksiyon seviyesini ve nedenini belirleme ve sitolojik örnek alma ile aynı seansta terapötik yaklaşımda bulunma gibi avantajları bulunmaktadır.

VIII. ÖZET

Amaç: Pankreatik ve periampuller kanserler mortalite oranları oldukça yüksek düzeylerde seyreden kanserlerdir. Bütün gastrointestinal kanserlerin %5'ini, tüm kanserlerin yaklaşık %2'sini oluştururlar. Periampuller bölge neoplazmlarının cerrahi tedavisinin uygulanabilmesi için erken tanı ve tümör rezektabilitesinin değerlendirilmesi esas teşkil etmektedir. Bu çalışmanın amacı periampuller tümürlü olgularda; Batın Tomografisi, Dinamik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografinin rolünü karşılaştırmaktır.

Hastalar ve Metod: 2009-2011 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda periampuller tümör ön tanısı ile izlenen ve ERCP, BT, MRG tetkikleri yapılan 20 olgu dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda periampuller bölge tümörlerini saptamada BT'nin duyarlılığını %75, MRG'nin duyarlılığını %85, ERCP'nin duyarlılığını ise %100 olarak saptadık. ERCP'nin, BT ve MRG ile karşılaştırıldığında en büyük saptama üstünlüğünün, ampulla vateri tümörlerinde olduğu görüldü.

Sonuçlar: Periampuller tümörü saptamada ERCP'nin, BT ve MRG'den; MRG'nin tespit oranının ise BT'ye göre biraz daha fazla olduğu görüldü. MRG ve BT'nin hastalık bulgularının yaygınlığı ile evrelemesinde; ERCP'nin ise safra yolu obstrüksiyon seviyesi ve nedenini belirlemede, sitolojik örnek alma ve aynı seansta terapötik yaklaşımda bulunma gibi avantajları bulunmaktadır.

IX. ABSTRACT

Object: The incidence of pancreatic and periampullary cancers have been increasing since the mid 20th century and the mortality of these cancers have remained high levels. Pancreatic and periampullary cancers are five percent of gastrointestinal cancers and two percent of all the cancers. Evaluation of early diagnosis and the probability of tumor resection is important in these cancers; because the only chance of cure in periampullary zone neoplasms are surgery. The target of our study is to determine the differences between abdominal CT , Dynamic magnetic resonance and retrograde cholangiopancreatography roles in periampullar zone tumors.

Patients and Method: 20 periampullary zone tumor patients which are diagnosed and followed in Celal Bayar University and Ege University Gastrointestinal Diseases Unit between 2009 and 2011 are included in our study.

Results: Our study shows that ERCP is more successful in detecting periampullar tumors than CT and MR also MR's ability of detecting periampullary cancers is more than CT. Besides MR and CT is beneficial to determine staging and spreading of tumor. But ERCP has the advantage in to define the level of bile duct obstruction and the cause of the obstruction. Also ERCP gives us the advantage of to collect cytologic specimen and the cure chance at the same seance.

X. KAYNAKLAR

- 1- Fontham ET, Correa P. Epidemiology of pancreatic cancer. Surg Clin North Am. 1989;69:551-67.
- 2- Fortner JG. Recent advances in pancreatic cancer. Surg Clin of North Am. 1974; 54(4):854-63.
- 3- Gold EB, Goldin SB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. Surg Oncol Clin N Am. 1998;7(1): 67-91.
- 4- Farley DR, Sarr MG. Management of the apparent periampullary malignancy: preoperative evaluation and operative treatment. In Surgery for Gastrointestinal Cancer: a Multidisciplinary Approach. Edited by HJ Wanebo. Philadelphia, Lippincott- Raven Publishers, 1997, s 383-92.
- 5- Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. N Engl J Med. 1992;326(7):455-65.
- 6- Cameron JL, Crist DW, et al. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. Am J surg. 1991;161:120- 4.
- 7- Friedman A, Dachman A. Radiology of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, Mosby 1994;335-403.
- 8- Sherlock S. Karaciğer ve Safra Yolları Hastalıkları, H.Ü. Yayınları, 1994;790-820.
- 9- Rumack C. Diagnostic Ultrasound, Volume 1. Mosby, Second Edition. 1998;206-7.
- 10- Keddie NC, Taylor AW, Sykes PA: The termination of the common bile duct. Br J Surg 1974;61(8):623-5.
- 11- Skandalakis JE, Stephen WG, Joseph SR. Anatomical Complications in General Surgery. McGraw-Hill Book Company 1983;142-8.
- 12- Arıncı K, Elhan A. Anatomi (Cilt 1). Güneş Kitabevi, Ankara, 1995.

- 13- Songur A, Çağlar V, Gönül Y, Özen O. Gallbladder And Biliary Tract Anatomy. J Surg Arts. 2009;2(2):12-9.
- 14- Postier RG. Past, present, and future of pancreatic surgery. Am J Surg. 2001; 182(6):547- 51.
- 15- Sancak B, Cumhur M. Fonksiyonel Anatomi (Baş-Boyun ve İç Organlar). METU Press, Ankara, 2002.
- 16- Yeo CJ, Cameron JL. The pancreas. İn: Sabiston DC Jr, editör. Textbook of surgery. Philadelphia: WB Saunders Company. 1991;35:1076-1105.
- 17- Lillemoe KD. Current management of pancreatic carcinoma. Ann Surg. 1995;221(2):133-48.
- 18- Sarmiento JM, Nagomey DM, Sarr MG, Farnell MB: Periapillary cancers: are there differences? Surg Clin North Am. 2001;81(3):543-55.
- 19- Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Morphological patterns of primary nonendocrine human pancreas carcinoma. Cancer Res. 1975;35(8):2234-48.
- 20- Yeo JC, Cameron JL, Sohn TA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications and outcomes. Ann Surg. 1997;226(3):248-57.
- 21- Anderson HB, Baden H, Brahe NE, Burcharth F. Pancreaticoduodenectomy for periampillary adenocarcinoma. J Am Coll Surg. 1994;179(5):545-52.
- 22- Pancreatic Section of the British Society of Gastroenterology, Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampillary and ampillary carcinomas Gut. 2005 Jun;54 Suppl 5: v1-16.
- 23- Dr.Hasan ÖZKAN Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD Türkiye gastroenteroloji vakfı kitabı. 2002;365-72.
- 24- Keith A. Kelly, Michael G. Sarr, Ronald A. Hinder. Pancreatic and periampullar cancer. In: Mayo Clinic Gastrointestinal Surgery. 2004;271-99.

- 25- Syrigos KN, Konstantoulakis MM, Fyssas I, Katsilambros N, Golematis BC. Autoantibodies against insulin and beta-islet cells in pancreatic adenocarcinoma: a possible explanation for diabetes mellitus. *Int J Cancer*. 1996;66(5):624-6.
- 26- Lakatos G, Tulassay Z. The epidemiology of pancreatic cancer. 2010;151(44):1816-22.
- 27- Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer*. 1993;71(3):745-50.
- 28- Ghadirian P, Lynch HT, Krewski D. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Cancer Detect Prev*. 2003;27(2):87-93.
- 29- Bartsch DK, Sina-Frey M, Lang S, et al. CDKN2A germlike mutations in familial pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2002;236(6):730-7.
- 30- Sellner F. Investigations on the significance of the adenoma-carcinoma sequence in the small bowel. *Cancer*. 1990;66(4):702-15.
- 31- Ryan DP, Schapiro RH, Warshaw AL. Villous tumors of the duodenum. *Ann Surg*. 1986;203(3):301-6.
- 32- Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet*. 1989;2(8666):783-5.
- 33- Attard TM, Cuffari C, Tajouri T, et al. Multicenter experience with upper gastrointestinal polyps in pediatric patients with familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(4):681-6.
- 34- Dr.Neşe İmeryüz, Dr. Nurdan Torun Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD Türkiye gastroenteroloji vakfı kitabı. 2002;245-56.
- 35- Minkari T, Perek S. Periampuller kanser cerrahisi. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1987;1:64-9.

- 36-Tsiotos GG, Sarr MG. Diagnosis and clinical staging of pancreatic cancer. Third edition. Edited by JM Howard, Y Idezuki, I Ihse, RA Prinz. Baltimore, Williams & Williams. 1998; 497-513.
- 37- Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, et al. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg.* 1993;217(5):447-55.
- 38- Braasch JW, Rossi RL. Treatment of ampullary and duodenal tumors. "Surgery of the Pancreas". Brooks JR (ed). WB Saunders Company. 1983;308.
- 39- Gupta MK, Arciaga R, Bocci L, et al. Measurement of a monoclonal-antibody-defined antigen (CA 19-9) in the sera of patients with malignant and nonmalignant diseases. Comparison with carcinoembryonic antigen. *Cancer.* 1985;56(2):277-83.
- 40- Steinberg WM, Gelfand R, Anderson KK, et al. Comparison of the sensitivity and specificity of the CA 19-9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas. *Gastroenterology.* 1986;90(2):343-9.
41. Cameron JL, Nordback IH. Periampullary cancer: In: Current surgical therapy, edited by , Cameron JL, St Louise. Mosby Year Book. 1992;441-5.
- 42- Mahri DM, Meyers WC, Bast RC, Seigler HF, Metzgar RS. Carcinoma of the pancreas. Therapeutic efficacy as defined by a serodiagnostic test utilizing a monoclonal antibody. *Ann Surg.* 1985;202(4):440-5.
- 43- Kim JE, Lee KT, Lee JK, et al. Clinical Usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(2):182-6.
- 44- Dianxu F, Shengdao Z, Tianquan H, et al. A prospective study of detection of pancreatic carcinoma by combined plasma K-ras mutations and serum CA 19- 9 analysis. *Pancreas.* 2002;25(4):336-41.
- 45- Tomazic A, Pegan V. Preoperative staging of periampullar cancer with US, BT, EUS and CA 19-9. *Hepatogastroenterology.* 2000;47(34):1135-7.
- 46- Smits NJ, Reeders JW. Imaging and staging of biliopancreatic malignancy: role of ultrasound. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 4:20-4.

- 47- Balci NC, Semelka RC. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Radiol.* 2001;38(2):105-12.
- 48- Takahashi S, Ogata Y, Aiura K, Kitajima M, Hiramatsu K. Combined resection of the portal vein for pancreatic cancer: preoperative diagnosis of invasion by portography and prognosis. *Hepatogastroenterology.* 2000;47(32):545-9.
- 49- Fuhrman GM, Charnsangavej C, Abbruzzese JL, et al. Thin-section contrast-enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. *Am J Surg.* 1994;167(1):104-13.
- 50- Howard TJ, Chin AC, Streib EW, Kopecky KK, Wiebke EA. Value of helical computed tomography, angiography and endoscopic ultrasound in determining resectability of periampullary carcinoma. *Am J Surg.* 1997;174(3):237-41.
- 51- Legmann P, Vignaux O, Dousset B, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *Am J Radiol.* 1998;170(5):1315-22.
- 52- Dooley WC, Cameron JL, Pitt HA, et al. Is preoperative angiography useful in patients with periampullary tumors? *Ann Surg.* 1990;211(6):649-54.
- 53- Biehl TR, Traverso LW, Hauptmann E, Ryan JA Jr. Preoperative visceral angiography alters intraoperative strategy during the Whipple procedure. *Am J Surg.* 1993;165(5):607-12.
- 54- Andersen HB, Efferse H, Tjalve E, Burcharth F. CT for assessment of pancreatic and periampullary cancer. *Acta Radiol.* 1993;34(6):569-72.
- 55- Khandelwal KC, Merchant NH, Udani RJ, Sharma OP, Goel S. CT staging of pancreatic and periampullary carcinoma. *Indian J Cancer.* 1992;29(2):66-70.
- 56- Roche CJ, Hughes ML, Garvey CJ, et al. CT and pathologic assessment of prospective nodal staging in patients with ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(2):475-80.
- 57- Tierney WM, Francis IR, Eckhauser F, et al. The accuracy of EUS and helical CT in the assessment of vascular invasion by peripapillary malignancy. *Gastrointest Endosc.* 2001;53(2): 182-8.

- 58- Kim JH, Kim MJ, Chung JJ, et al. Differential diagnosis of periampullary carcinomas at MR imaging. *RadioGraphics*. 2002;22(6):1335-52.
- 59- Kelekis NL, Semelka RC. MRI of pancreatic tumors. *Eur Radiol*. 1997;7(6):875–86.
- 60- Hochwald SN, Rofsky NM, Dobryansky M, Shamamian P, Marcus SG. Magnetic resonance imaging with magnetic resonance cholangiopancreatography accurately predicts resectability of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 1999;3(5):506-11.
- 61- Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdon JB, et al. Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. *Br J Surg*. 1999;86(2):189-93.
- 62- Duffy JP, Reber HA. Pancreatic Neoplasms. *Curr Opin Gastroenterol*. 2003;19(5):458-66.
- 63- Raut CP, Grau AM, Staerkel GA, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(1):118-26.
- 64- Shoup M, Hodul P, Aranha GV, et al. Defining a role for endoscopic ultrasound in staging periampullary tumors. *Am J Surg*. 2000;179(6):453-6.
- 65- Hayes DH, Bolton JS, Willis GW, Bowen JC. Carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg*. 1987;206(5):572-7.
- 66- Neoptolemos JP, Talbot IC, Carr-Locke DL, et al. Treatment and outcome in 52 consecutive cases of ampullary carcinoma. *Br J Surg* 1987; 74: 957- 65.
- 67- Robertson JFR, Imrie CW, Carter DC, Blumgart LH. Management of periampullary carcinoma. *Br J Surg*. 1987;74(10): 957-61.
- 68- Walta DC, Fausel CS, Brant B. Endoscopic biliary stents and obstructive jaundice. *Am J Surg*. 1987;153(5):444-7.
- 69- Griffanti-Bartoli F, Arnone GB, Ceppa P, et al. Malignant tumors in the head of the pancreas and the periampullary region. Diagnostic and prognostic aspects. *Anticancer Res*. 1994;14(2B):657-66.

- 70- Güler, Sakarya ve ark. Safra Yolları Hastalıkları/Aydın. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 1997;4(3):39-43.
- 71- Albert J, Breer H, Weitz M, et al. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. The Lancet. 2000;356:190-3.
- 72- Okada K, Yagi A, Tamio T, et al. Diagnostic evaluation of CT and ERCP based on a retrospective analysis of hepato-biliary and pancreatic diseases. Japanese Journal Of Surgery. 1981;11:277-82.
- 73- Onak Kandemir N, Doğan Gün B, Bektaş S ve ark. Pankreatik ve biliyer lezyonların değerlendirilmesinde endoskopik sitolojinin tanısal önemi. Türk Patoloji Dergisi. 2007;23(1):27-32.
- 74- Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. Gastrointest Endosc. 1998;48(1):1-10.
- 75- Koçkar MC, Şenol A, Cüre E, Baştürk A, Aydın B. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi Deneyimi: Tek Merkezli Prospektif Çalışma. Nobel Medicus. 2009;5(1):10-3.
- 76- Halefoğlu AM, Yıldırım S, Köksal H ve ark. Pankreas adenokanserlerinin tanı ve rezektabilitesinin değerlendirilmesinde kombine olarak kullanılan Manyetik Rezonans Görüntüleme ile kombine olarak kullanılan Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografinin rolü. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2006;26(3):265-71.
- 77- Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD, et al. MRI of pancreatic neuroendocrine tumors. Br J Radiol. 2001;74(886):968-73.
- 78- Adamek HE, Albert J, Breer H, et al. Pancreatic cancer detection whit magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. Lancet. 2000;356(9225):190-3.

- 79- Sut M, Kennedy R, McNamee J, Collins A, Clements B. Long-term results of percutaneous transhepatic cholangiographic drainage for palliation of malignant biliary obstruction. *J Palliat Med.* 2010;13(11):1311-3.
- 80- Delbeke D, Martin WH. Positron emission tomography imaging in oncology. *Radiol Clin North Am.* 2001;39(5):883-917.
- 81- Rose DM, Delbeke D, Beauchamp RD, et al. 18-Fluorodeoxyglucose- positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. *Ann Surg.* 1999;229(5):729-37.
- 82- Berberat P, Friess H, Kashiwagi M, Beger HG, Buchler MW. Diagnosis and staging of pancreatic cancer by positron emission tomography. *World J Surg.* 1999;23(9):882-7.
- 83- Mertz H, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD: EUS, PET and BT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 52 : 367-371, 2000
- 84- Nieveen van Dijkum EJ, Romijn MG, Terwee CB, et al. Laparoscopic staging and subsequent palliation in patients with peripancreatic carcinoma. *Ann Surg.* 2003; 237(1):66-73.
- 85- Yoshida T, Matsumoto T, Morii Y, et al. Staging with helical computed tomography and laparoscopy in pancreatic head cancer. *Hepatogastroenterology.* 2002;49(47):1428-31.
- 86- Perek S. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi. 2002;28:215-30.
- 87- Sakorafas GH, Friess H, Balsiger BM, Büchler MW, Sarr MG. Problems of reconstruction during pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg.* 2001;18(5):363-9.
- 88- Mosca F, Giulianotti PC, Balestracci T, et al. Long-term survival in pancreatic cancer: pylorus-preserving versus Whipple pancreaticoduodenectomy. *Surgery.* 1997;122(3):553-66.
- 89- Michelassi F, Erroi F, Dawson PJ. Experience with 647 consecutive tumors of the duodenum, ampulla, head of the pancreas and distal common bile duct. *Ann Surg.* 1989;210(4):544-54.

- 90- Riediger H, Makowiec F, Schareck WD, Hopt UT, Adam U. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy is strongly related to other postoperative complications. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(6):758-65.
- 91- Hoshal VL Jr, Benedict MB, David LR, Kulick J. Personal experience with the Whipple operation: outcomes and lessons learned. *Am Surg,* 2004;70(2):121-5.
- 92- Sarr MG. Palliation of jaundice: gastrointestinal obstruction. *J Gastrointest Surg.* 1999;3:343-4.
- 93- Das A, Sivak MV Jr: Endoscopic palliation for inoperable pancreatic cancer. *Cancer Control.* 2000;7(5):452-7.
- 94- Soetikno RM, Carr-Locke DL. Expandable metal stents for gastric-outlet, duodenal and small intestinal obstruction. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1999;9(3):447-58.
- 95- Yamaguchi K, Kishinaka M, Nagai E, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma with or without pylorus preservation. *Hepatogastroenterology.* 2001;48(41):1479-85.
- 96- Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg.* 2004;240(5):738-45.
- 97- Foo ML, Gunderson LL. Adjuvant postoperative radiation therapy +/- 5-FU in resected carcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology.* 1998;45(21):613-23.
- 98- Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer.* 1987;59(12):2006-10.
- 99- Cellini N, Trodella L, Valentini V, et al. Radiotherapy, local control and survival in carcinomas of the exocrine pancreas. *Rays.* 1998;23(3):528-34.

- 100- Neoptolemos JP, Russell RC, Bramhall S, Theis B. Low mortality following resection for pancreatic and periampullary tumours in 1026 patients: UK survey of specialist pancreatic units. UK pancreatic cancer group. Br J Surg. 1997;84(10):1370-6.
- 101- Chew DK, Attiyeh FF. Experience with the Whipple procedure (pancreaticoduodenectomy) in a university-affiliated community hospital. Am J Surg. 1997;174(3):312-5.
- 102- Elbir O, Şavkılıoğlu M, Atalay F ve ark. Whipple ameliyatı uyguladığımız olgular ve postoperatif değerlendirilmesi. Gastroenteroloji. 1991;3:274-7.
- 103- Wagner M, Redaelli C, Lietz M, et al. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. Br J Surg. 2004;91(5):586-94.
- 104- Cooperman AM. Pancreatic cancer: the bigger picture. Surg Clin North Am. 2001;81(3):557-74.
- 105- Wanebo HJ, Glicksman AS, Clark JW. Pancreatic cancer symposium: epidemiology, etiology, pathogenesis, and therapy. Pancreas. 1995;10(3):217-21.
- 106- Uğur VI, Kara ŞP, Küçükplakçı B ve ark. Pankreas kanserli hastalarımızın genel özellikleri ve sağkalım sonuçları. Acta Oncologica Turcica. 2010;43:1-7.
- 107- Nakai T, Koh K, Kawabe T, et al. Importance of microperineural invasion as a prognostic factor in ampullary carcinoma. Br J Surg. 1997;84(10):1399-401.
- 108- Eibl G, Reber HA, Wente MN, Hines OJ. The selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide induces apoptosis in pancreatic cancer cells independent of COX-2. Pancreas. 2003;26(1):33-41.
- 109- Bartsch DK, Sina-Frey M, Lang S, et al. CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer. Ann Surg. 2002;236(6):730-7.
- 110- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin. 2002;52(1): 23-47.
- 111- Di Bello MG, Giacinti I, Marzano PF, et al. Ampullary and periampullary tumors. G Chir. 1997;18(10):541-3.

- 112- Johnson CD, Özmen MM. Pankreas kanseri. Temel Cerrahi. Sayek İ (ed). Üçüncü baskı. Ankara. Güneş Kitabevi, 2004:1429-36.
- 113- Filiz G, Yerci O, Adim SB, et al. Periapillary carcinomas. Hepatogastroenterology. 2007;54(76):1247-9.
- 114- Popovici A, Popescu I, Ionescu MI, et al. The periapillary carcinoma. Clinical and therapeutic alternatives Chirurgia (Bucur). 2000;95(5):407-24.
- 115- Fitzgerald PJ, Fortner JG, Watson RC, et al. The value of diagnostic aids in detecting pancreas cancer. Cancer. 1978;41(3):868-79.
- 116- Shoup M, Hodul P, Aranha GV, et al. Defining a role for endoscopic ultrasound in staging periapillary tumors. Am J Surg. 2000;179(6):453-6.
- 117- Bolog N, Constantinescu G, Oancea I, et al. Magnetic resonance imaging of bile and pancreatic ducts: a retrospective study. Rom J Gastroenterol. 2004;13(2):91-7.
- 118- Sugita R, Furuta A, Ito K, et al. Periapillary tumors: high-spatial-resolution MR imaging and histopathologic findings in ampillary region specimens. Radiology 2004; 231(3):767-74.
- 119- Hall TJ, Blackstone MO, Cooper MJ, Hughes RG, Moossa AR. Prospective evaluation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of periapillary cancers. Ann Surg. 1978;187(3):313-7.
- 120- Coppola R, Riccioni ME, Ciletti S, et al. Periapillary tumors. Analysis of 319 consecutive cases submitted to preoperative endoscopic biliary drainage. Surg Endosc. 2001;15(10):1135-9.
- 121- Güitrón A, Macías M, Abalid R, Gómez-Mejía A, Torres F. The endoscopic treatment of carcinoma of Vater's ampulla. Rev Gastroenterol Mex. 1995;60(2):78-83.
- 122- Park HS, Lee JM, Choi HK, et al. Preoperative evaluation of pancreatic cancer: Comparison of gadolinium-enhanced dynamic MRI with MR cholangiopancreatography versus MDCT. Journal Of Magnetic Resonance Imaging. 2009;30(3):586-95.

123- Karmazanovsky G, Fedorov V, Kubyshkin V, Kotchatkov A. Pancreatic head cancer: accuracy of CT in determination of resectability. *Abdom Imaging*. 2005;30(4):488-500.