



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**PERİAMPULLER BÖLGE TÜMÖRLERİNE YAPILAN
WHIPPLE OPERASYONUNDA ÇIKARTILAN LENF
NODU SAYISININ SAĞKALIMA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa ÖRMECİ

Antalya, 2023



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**PERİAMPULLER BÖLGE TÜMÖRLERİNE YAPILAN
WHIPPLE OPERASYONUNDA ÇIKARTILAN LENF
NODU SAYISININ SAĞKALIMA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa ÖRMECİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmail DEMİRYILMAZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Başta Akdeniz Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı başkanı değerli hocam Prof. Dr. Cumhuri Arıcı'ya olmak üzere, tüm hocalarıma

Bu çalışmanın planlanması, sürdürülmesi esnasında her zaman anlayışı, liderliği, rehberliği ile desteğini esirgemeyen tez danışmanım; Prof. Dr. İsmail Demiryılmaz'a

Çalışmanın sürdürülmesinde ve istatistik analizde doğrudan katkı veren değerli abim Öğr. Gör. Dr. Ali Avanaz'a

Çalışma resimlerinin çizilmesinde emeği geçen Pooya Salehi'ye

İhtisas süresince neredeyse her günümün birlikte geçtiği, ailemden çok birlikte vakit geçirdiğim asistan arkadaşlarıma

Tıp eğitimimim ve Uzmanlık eğitimim süresince benden hiçbir desteğini esirgemeyen aileme,

İhtisas süresince anlayışı, desteği ile hep yanımda olan, bu zorlu süreci birlikte göğüslediğimiz canım eşim Gülşen ÖRMECİ'ye

Ve bu sürecin mutluluk kaynağı bir tane kızım Ayşe Gülce' ye

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa ÖRMECİ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İçindekiler	i
Kısaltmalar dizini	iii
Tablolar dizini	iv
Grafikler dizini	v
Şekiller dizini	vi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Periapuller Bölge Ve Pankreas Cerrahi Anatomisi	3
2.2.Embriyoloji	4
2.3. Arterleri	5
2.4. Venöz Drenaj	7
2.5. Lenfatik Drenaj	8
2.6. Periapuller Tümörlere Yaklaşım	9
2.6.1. Tanım	9
2.6.2. Epidemiyoloji, Klinik Karakterleri Ve Tanı	10
2.6.3. Prognostik Faktörler	12
2.6.4. Evreleme	14
2.6.8. Cerrahi	19
3. MATERYAL VE METOD	25
3.1. İstatistiksel Analiz	28
4. SONUÇLAR	29
5. TARTIŞMA	41

6. ÖZET	44
7. ABSTRACT	46
8. KAYNAKLAR	48



KISALTMALAR DİZİNİ

PD: Pankreatiko Duedonektomi

CBD: Ana Safra Kanalı

SMA: Süperior Mezenterik Arter

SMV: Süperior Mezenterik Ven

GD: Gastroduodenal Arter

SPDA: Superior Pankreatikoduodenal Arter

IPDA: İnfirior Pankreatikoduodenal Arter

IMV: İnfirior Mesenterik Ven

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatkografi

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

AJCC: Amerikan Kanser Komitesi

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

ISGPS: International Study Group on Pancreatic Surgery

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. AJCC Periampuller Kanser TNM Evrelemesi	16
1.2. NCCN Rezektabilite Kriterleri[28, 29]	17
4.1. Yıllara Göre Yapılan PD Sayıları	29
4.2. Hasta Profili ve Çalışmaya Dahil Edilme Kriteri veya Çıkarma Kriterleri	30
4.3. Demografik Veriler ve Patolojik Bulgular	32



GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
Grafik 4.1. Tümör Diferasiyasyonun Total Sağkalıma Etkisi	35
Grafik 4.2. Tümör Orijinin Total Sağkalıma Etkisi	36
Grafik 4.3. Perinöral İnvazyon'nun Total Sağkalıma Etkisi	37
Grafik 4.4. Pankras Dokusunun Total Sağkalıma Etkisi	38
Grafik 4.5. Çok değişkenli analizde LODDS,LNR,LN Sayısı,Tümör Çapı zamana dayalı sensivite spesifite eğrisi	39
Grafik 4.6. Hastalıksız Sağkalımda LNR'nin Sensivitesi ve Spesifitesi	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Periapuller Bölge ve Tümör Lokalizasyonları	3
2.2. Periapuller Bölge Embriyolojik Gelişimi[8]	4
2.3. Periapuller Bölge Arteriyel Kanlanması[7, 11]	7
2.4. Periapuller Bölge Vasküler ve Bilier İlişkileri[7, 11]	8
2.5. Periapuller Bölge Lenf Drenajı[7, 11]	9
2.6.:R0 rezeksiyon ,PD Portal Ven Kadaverik Ven Rekonstrüksiyonu(İD Arşivinden)	20
2.7.:R0 rezeksiyon PD SMV Peritoneal Yama Rekonstrüksiyon(İD Arşivinden)	21
2.8.:R0 Rezeksiyon PD Portal Ven Kadaverik Ven Rekonstrüksiyonu(İD Arşivinden)	21
2.9. Pankreatikoduedonektomide diseke edilmesi gereken lenf nodu istasyonları[33]	22
2.10. Pilor Koruyucu Pankreatikoduedonektomi[36]	24
3.1. Duct to mucosal Pankreatikojejunostomi Rekonstrüksiyon[42]	26

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Genel olarak periampüller kanserler ; ampulla, duodenum, pankreas ve distal safra kanalından kaynaklanan dört heterojen tümörden oluşur. Bunlar arasında pankreas en sık, ampullar karsinom, periampuller kanserlerin ikinci en yaygın varyantıdır[37]. Cerrahi rezeksiyon, periampuller kanserli hastaların tedavisinin temel tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Periampuller kanserin rezeksiyonunu takiben uzun süreli sağkalım, tümör (T) farklılaşması, T evresi, lenf nodu durumu, sınır durumu ve perinöral invazyon gibi bir dizi faktör ile ilişkilidir. Bununla birlikte, bu faktörlerin, özellikle lenf düğümü durumu , periampüller tümörlerde farklı bölgeler arasında değişen öneme sahip olduğu bildirilmektedir.Lenf nodu metastazı gastrointestinal sistem kanserlerinin sağ kalımı açısından önemli bir belirteçtir[38, 39]. Spesmen üzerindeki lenf nodu sayısı yanlış veya eksik ise sağkalımda yanlışla sebebiyet verebilir. Lenf nodu(LN) pozitifliği dışında, alınan toplam LN sayısı, pozitif lenf nodu sayısı, lenf nodu oranı (LNR-pozitif LN sayısı ile alınan LN sayısı arasındaki LNR oranı) ve pozitif lenf nodu logaritma olasılıkları (LODDS) öne sürülmüştür.Bu parameterler periampuller tümörlerde daha iyi prognostik öneme sahiptir[39-41]. LNR,özofagus, mide, kolon, rektal, pankreas gibi çeşitli kanserlerin yanı sıra periampüller malignitelerde prognostik bir belirteç olarak önerilmiştir[24, 38]. AJCC'nin belirlediği lenf nodu evrelemesi hastaların prognozu açısından eksik kalması yeni evreleme sistemlerinin gerekliliğini ortaya koymuştur. Çalışmamızın amacı, periampuller tümörler için pankreatoduodenektomi yapılan hastaların prognozunu belirlemek için LNR ve LODDS dahil olmak üzere LN evreleme yöntemlerine özellikle vurgu yaparak çeşitli faktörlerin rolünü değerlendirmektir

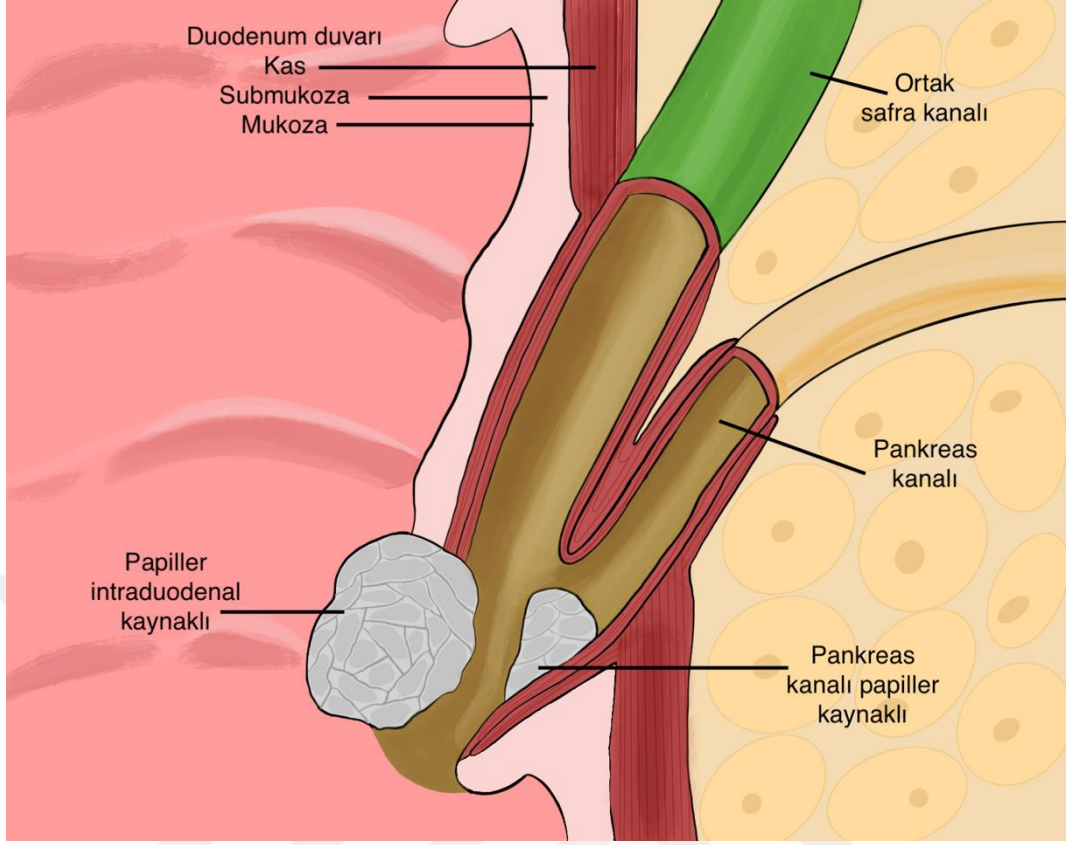
2. GENEL BİLGİLER

Periampuller karsinom, pankreas başı, distal koledok(DK) ve duodenumdan kaynaklanan heterojen bir neoplazma grubunu tanımlamak için yaygın olarak kullanılan bir terimdir[1]. Klinik olarak benzerlikleri nedeniyle aynı grup içinde değerlendirilir. Prognoz tümörün köken aldığı yere göre değişiklik gösterebilir. Prognozları köken aldıkları dokuya göre farklılık gösterse de cerrahi tedavileri benzer olduğu için bir arada incelenirler[2].

İlk başarılı periampüller kanser cerrahi tedavisi 1899 yılında Halsted tarafından gerçekleştirilmiştir. Halsted, sarılıklı hastada transduodenal yaklaşımla tümör rezeksiyonunu takiben pankreatik ve safra kanalı anastomozunu tanımlamıştır. 1908 yılında Codivilla ilk pankreas başı ve duodenum rezeksiyonunu yapmış ancak hasta yaşamamıştır. 1912 yılında Kausch iki aşamalı, 1914 yılında Hirschel tek aşamalı başarılı parsiyel pankreatoduodenektomi (PD) olgularını bildirmiştir. 1935 yılında Whipple ve ark. üç ampüller kanserli olgudaki iki aşamalı PD olgusunu sunmuştur. Brunshwig ise 1937 yılında pankreas başı kanserli olguya PD uygulamıştır [3].

O zamandan beri, bazı cerrahlar tarafından periampuller tümörler, özellikle pankreatik adenokarsinom için rezeksiyonun rolü, rezeksiyondan sonra hastalar için oluşan kötü sonuçlardan dolayı rezeksiyon için temkinli ve şüpheli yaklaşıldı. Fakat, günümüzde anestezi, cerrahi teknik ve yoğun bakımdaki gelişmelerin tümü, postoperatif morbidite ve mortalitenin azalmasına katkıda bulunmuştur ve rezeksiyonun faydaları daha iyi anlaşılmıştır[4].

Ampuller karsinomlar, distal CBD ve pankreatik kanalın bifurkasyonunun distalinde, ampullar kompleks içinde ortaya çıkanlar olarak tanımlanır.(şekil 2.1)



Şekil 2.1. Periapuller Bölge ve Tümör Lokalizasyonları

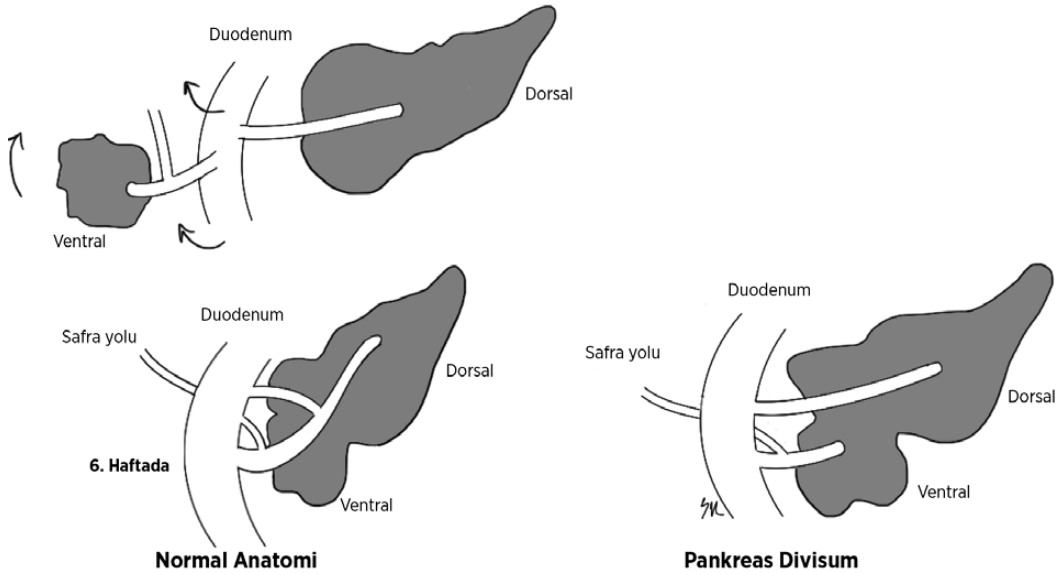
Bağırsak mukozasının neoplastik dönüşümü, ince bağırsaktaki diğer herhangi bir bölgede olduğundan daha yaygın olarak ampulla yakınında meydana gelir. Buna rağmen, primer ampullar tümörler nadirdir ve insidansı milyonda yaklaşık 4 ila 10 vakadır[5].

2.1. Periapuller Bölge Ve Pankreas Cerrahi Anatomisi

Pankreatikoduodenektomi (Whipple ameliyatı) periampuller tümörleri tedavi etmek için hala tek seçenektir, ancak pankreas rezeksiyonu birkaç faktörden dolayı karmaşıktır. Pankreas, duodenum eğrisi içinde yer alır ve arka duvar boyunca dalağa çapraz olarak uzanır. Çölyak trunkus, superior mezenterik arter ve portal ven, bağırsağın embriyolojik dönüşü nedeniyle bölgede dolanır. Pankreas başı superior mezenterik artere plexus tarafından sabitlendiği için stereolojik anatomiyi anlamak zordur.

2.2.Embriyoloji

Embriyolojik olarak pankreas, primitif duodenumda, ön-barsak(foregut) ile orta-barsağın (midgut) birleştiği yerde, endodermden köken alan 2 tomurcuk olarak gelişir (ventral ve dorsal parçalar).Ventral parça, arkaya doğru rotasyon yapar ve dorsal parça ile birleşir[6]. Küçük ventral parça, pankreas başının inferior bölümünü ve unsinat uzantısını oluştururken, büyük dorsal parça pankreas başının yukarı bölümünün yanı sıra, gövde ve kuyruk bölümlerini oluşturur. Bu aşamada, dorsal parçada oluşan distal pankreas (gövde ve kuyruk) kanalı, ventral parçanın kanalı ile birleşerek ana pankreas kanalını oluşturur (Wirsung kanalı). Koledok da ventral parçadan köken aldığından, koledok distal ucu ile ana pankreas kanalı ortak bir kanalda birleşerek duodenuma açılır. Dorsal parçanın geride kalan proksimal kısmı ise aksesuar bir kanal olarak duodenuma drene olur (Santorini kanalı)[7].(şekil 2)



Şekil 2.2. Periapuller Bölge Embriyolojik Gelişimi[8]

Duodenum, C harfi şeklinde pankreas başının etrafını çevreler. Toplamda 25 cm uzunluğunda olan duodenum, pilordan başlayarak üst (5 cm), inen (7.5 cm), yatay (10 cm) ve çıkan (2.5 cm) parçaların sonrasında duodenojejunal bileşkeye ulaşır. Bitiş noktası cerrahi pratiğimizde Treitz ligamanına karşılık gelmektedir.

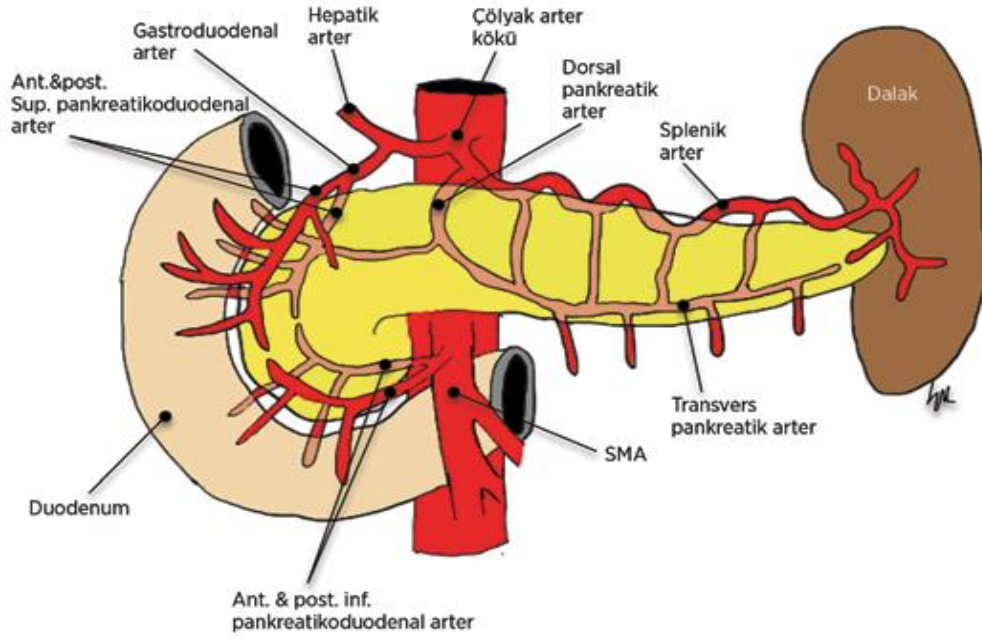
Pankreas 5 parçadan oluşur: Pankreas başı (+ unsinat proses), boyun, gövde ve kuyruk[7]. Pankreas başı, C şeklinde duodenum ile çevrelenmiş olarak inferior vena kava ve sol renal venin önünde yer alır. Unsinat proses ise pankreas başı alt yarısının, portal veni arkadan saracak şekilde vücudun soluna doğru değişik boyutlarda büyümesi ile oluşur. Koledok alt ucu, normal anatomiye sahip bir pankreasta, pankreas başının üst yarısının arkasından ya da içinden ilerleyerek, ana pankreas kanalı ile birleşir ve ortak kanalı oluşturur (ampulla) Pankreas boynu pankreasın 1.5-2 cm'lik bir parçasıdır ve superior mezenterik ven (SMV) ve superior mezenterik arterin (SMA) üzerini örter. Bu damarlar pankreas boyununun arkasındaki oluğun içinde bulunurlar. Dalaktan venöz kanı taşıyan splenik ven de pankreas kuyruk ve gövdesinin arka yüzünde ilerler ve pankreas boynu hizasında SMV ile birleşerek karaciğere gidecek olan portal veni oluşturur. Whipple işlemi sırasında portal ven aksının tümör tarafından tutulup tutulmadığını belirlemek için pankreas boynu ile portal ven arasındaki bu plana künt diseksiyonla girilir. Bu plandan geçilebilirse pankreas boynu askıya alınmış, transeksiyon hattı belirlenmiş olur. Bu hattın solunda kalan pankreas gövdesi ve kuyruğu distale doğru incelenerek, dalak hilusuna erişir. Pankreasın arka yüzü periton ile kaplı değildir. O yüzden yukarıda sayılan vasküler yapılar dahil aort, sol böbrek, sol adrenal bez, sol renal arter ve ven ile pankreas direkt komşuluk halindedir. Ayrıca, dalak ile olan yakın komşuluğu nedeni ile splenektomi esnasında pankreas kuyruğunun yaralanma riski yüksektir. Pankreas parankim ağırlığının %50'sini baş, kalan %50'sini de gövde ve kuyruk bölümleri oluşturur.

2.3. Arterleri

Çöliyak arter, T12-L1 vertebralar seviyesinde aortun önünden çıkar. Aorttan çıktıktan 1-1.5 cm kadar sonra 3 dala ayrılır: Ortak (common) hepatik arter, splenik arter ve sol gastrik arter. Ortak hepatik arter pankreas gövdesinin proksimal kısmının üst kenarı boyunca sağa doğru devam eder. Splenik arter ise sola doğru yönelerek pankreas gövdesinin distal kısmı ve kuyruğunun üst kenarı boyunca ilerleyerek dalağa ulaşır . Ortak hepatik arter karaciğere doğru ilerlerken, duodenuma pankreas başına ve mideye arter kanını taşıyacak olan gastroduodenal

(GD) arter dalını verir. GD arter, duodenum birinci kısmının arkasında aşağıya doğru ilerlerken 2 dala ayrılır: sağ gastroepiploik arter ve superior pankreatikoduodenal arter (SPDA). Sağ gastroepiploik arter midenin büyük kurvaturu boyunca ilerlerken, SPDA aşağı doğru yönelir, ön (anterior) ve arka (posterior) dallarına ayrılır. Yukarıdan aşağı inerek duodenum ve pankreas başını önden ve arkadan kanlandıran bu arter yapısının yanısıra aşağıdan yukarı yükselerek yine duodenum ve pankreas başını önden ve arkadan kanlandıran inferior pankreatikoduodenal arter (IPDA) ve onun ön ve arka dalları mevcuttur. Yukarıdan SPDA, aşağıdan da IPDA yolu ile gelen bu iki damar arkı birbirleri ile kaynaşarak pankreas başında zengin bir arteriyel damar ağı oluştururlar. Bu arteriyel ağ, pankreas başı ve unsinat prosesin yanı sıra duodenum 1, 2 ve 3'üncü kısımlarını kanlandırır[7, 9]. Çölyak arterin aort ön duvarından çıktığı yerin hemen sonrasında intestinal sistemin büyük bölümünü kanlandıran SMA çıkar. SMA, pankreas boynu arkasında ve unsinat prosesin önünde aşağı yönde seyrederken IPDA dalını verir. SMA, pankreası katederken unsinat proses ile olan yakın komşuluk halindedir. Bu nedenle, unsinat prosese yerleşmiş pankreas tümörlerinde SMA invazyonu riski ve sıklığı yüksektir. Arter invazyonunun, pankreasın duktal kanserlerinde inoperabilite kriterlerinden biri olduğu düşünüldüğünde, SMA'nın anatomik yerleşimini, komşuluklarını iyi bilmek bir klinisyen için çok önemlidir. Splenik arter de, dalak hilusuna ulaşınca kadar, pankreas gövde ve kuyruk kısmına birçok arter dalları verir. Özetle, çölyak arter ve SMA gibi ana vasküler yapıların üzerinde yer alan pankreas, bu iki kaynağın oluşturduğu önemli kollateraller sayesinde zengin bir arter ağına sahiptir.(şekil 2.3)

Bazı abdominal damar anomalileri batın cerrahisi açısından önemlidir[10]. Örneğin, karaciğer sağ yarısını kanlandıran arterin proper hepatik arterden değil de SMA'dan ayrılması (sağ replaced hepatik arter) %9-15 oranlarında karşılaşılan bir durumdur. İzlediği yol nedeni ile sağ replaced hepatik arter, pankreas başı ve unsinat prosese yerleşmiş tümörler tarafından tutulma riskine sahiptir.



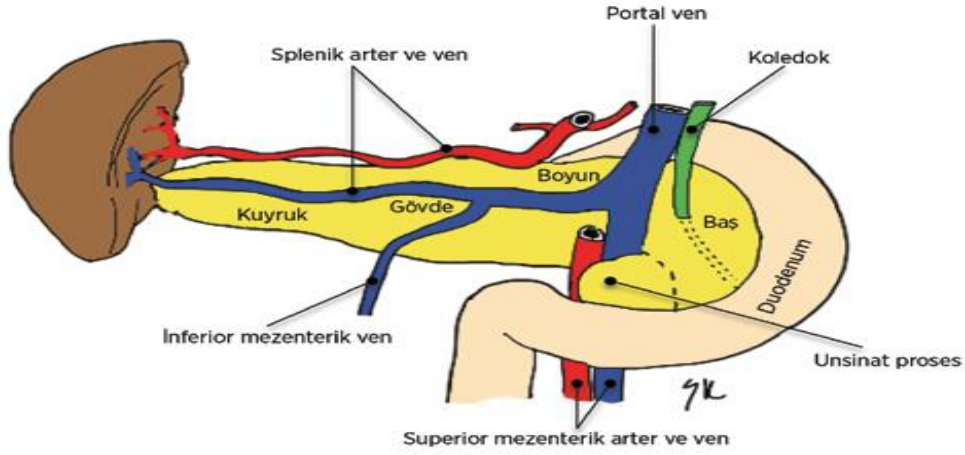
Şekil 2.3. Periapuller Bölge Arteriyel Kanlanması[7, 11]

2.4. Venöz Drenaj

Pankreasın venöz kanı, arter trasesini takip eder ve portal dolaşıma dökülerek karaciğere ulaşır. Dört ana yoldan venöz drenaj sağlanır: (1) Suprapankreatik ve retropankreatik portal ven, (2) infrapancreatik superior mesenterik ven, (3) superior mesenterik vein, (4) splenik ven. Superior mezenterik ven, SMA'nın sağında, unsinat proses'in ve duodenum 3'üncü kısmının önünde uzanır. Splenik ven ise dalak hilusundan başlayarak pankreas kuyruk ve gövdesinin arka yüzeyinde yatay düzlemde ilerler ve düşey düzlemde yaklaşan SMV ile pankreas boynu hizasında birleşerek, mezenterik kanı karaciğere taşıyacak portal veni oluşturur.

İnferior mesenterik ven (IMV) çoğunlukla splenik vene akar. Farklı olarak, splenik ven-SMV bileşkesine veya doğrudan SMV'ye de açılabilir. Midenin venöz drenajı da sol ve sağ gastrik venler ile portal vene olmaktadır. Bunlardan sol gastrik ven (koroner ven) portal hipertansiyon ortamında özefagus ve mide fundus varislerinin oluşmasında rol oynar. Portal venöz sistemde (splenik ven, SMV ve portal ven) kapak yoktur. Mide ve pankreasın zengin arteriyel ağı sayesinde dalak birçok kollateralden kan almaktadır.

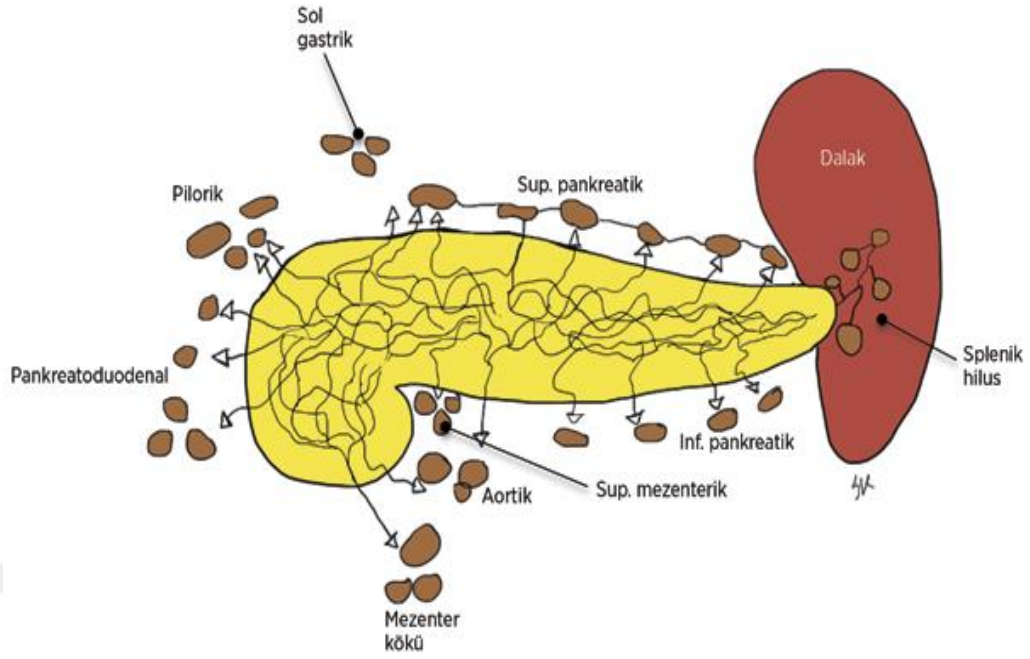
Bu nedenle splenik arterin kökten bağlanması splenektomiye gerektirmez. Ancak, splenik venin bağlanması aynı şekilde tolere edilemez[12]. (şekil 2.4)



Şekil 2.4. Periapuller Bölge Vasküler ve Bilier İlişkileri[7, 11]

2.5. Lenfatik Drenaj

Pankreas başının lenfatik akışı, pankreatikoduodenal lenf nodlarına, hepatoduodenal ligaman içi lenf nodlarına, pre ve postpilorik lenf nodlarına doğrudur . Pankreasın retroperitoneyel lokalizasyonu ve zengin lenfatik ve venoz drenajı nedeni ile kanserleri çok hızlı yayılmaktadır. Pankreas gövde ve kuyruğunun lenfatik drenajı ise orta (middle) kolik, hepatik ve splenik arter çevresi lenf nodlarına olmaktadır. Lenfatik drenaj son noktada, çölyak, superior mezenterik, para-aortik ve aorta-kaval lenf nodlarına erişir[7, 11].(şekil 2.5)



Şekil 2.5. Periampuller Bölge Lenf Drenajı[7, 11]

2.6. Periampuller Tümörlere Yaklaşım

2.6.1. Tanım

Periampuller tümörler, pankreas başı, distal ana safra kanalı ve duodenumdan kaynaklanan heterojen bir neoplazma grubunu tanımlamak için yaygın olarak kullanılan bir terimdir. Bu terim, ampulla (ortak kanal), safra kanalının intraduodenal kısmı ve safra kanalının intraduodenal kısmı, pankreatik kanal olmak üzere üç anatomik bileşenden oluşan Ampulla Vater bölgesinde topografik olarak merkezlenmiş bir tümör olarak ampullar tümörlerden ayırt edilmelidir. Bu nedenle intestinal ve pankreatobilier morfoloji gösterebilir. Brüt ve histolojik incelemede elde edilen sıkı topografik kriterleri uygulayan küçük lezyonlarda ampullar orijinin kesin olarak saptanması mümkündür[1]. Preinvaziv lezyon varlığı (adenomlar veya displazi alanları), ampullanın anatomik yapılarında değişiklik ve karsinomun bağırsak tipi (en sık kolon-rektum adenokarsinomasına sıkı benzerlik gösterir) ayrımda yardımcı olabilir. İkinci daha sık görülen alt tip olan pankreatobilier tip karsinom, morfolojik olarak pankreas ve safra kanalı

karsinomundan ayırt edilemez ve genellikle desmoplastik stromal reaksiyon gösterirken, adenomatöz alanlar nadiren bulunur. Ayrıca, tanı konulabilecek tek tanının pankreatobilier-ampüller bölge karsinomu olduğu ileri vakalarda bu ayrım mümkün olmayabilir. Ampullar ve periampüller tümörlerin prezentasyon şekli ve tedavi seçenekleri benzer olsa da prognozları oldukça farklıdır ve pankreas adenokarsinomu diğer tümörlere göre çok daha kötüdür[13]. Moleküler anormalliklerin incelenmesi, ampullar karsinomun pankreas, biliyer veya gastrointestinal sistemdekilere daha benzer olup olmadığını çözmeye yardımcı olabilir. Ampullar kanserde Ki-ras mutasyonunun insidansı pankreas karsinomundan daha düşüktür (%35'e karşı %90)[14]. Ampullar karsinomdaki genel mutasyon paterni, pankreas kanserinden çok kolorektalinkine daha çok benzer. Ampüller neoplazmalarda p53 mutasyonları, adenomların/düşük dereceli kanserlerin morfolojik olarak yüksek dereceli ve klinik olarak agresif karsinoma dönüşümü ile ilişkili yaygın anormalliklerdir. Gelecekte, moleküler anormalliklerin tanımlanması, aynı aşamadaki kanserlerde prognozun ayırt edilmesine yardımcı olabilir[15].

2.6.2. Epidemiyoloji, Klinik Karakterleri Ve Tanı

Bir grup olarak periampüller kanser, ABD'de her yıl >30.000 kansere bağlı ölümden sorumludur. Ampullar kanseri periampüller bölgedeki diğer yapılardan kaynaklananlardan ayırmanın klinik önemi, bunların rezektabilite ve prognozdaki anlamlı farklarında yatmaktadır[16].

Ampuller kanser: Milyonda 2,9 vaka olarak tahmin edilen bir insidansla periampüller malignitelerin yaklaşık %6'sını oluşturan ve gastrointestinal sistem karsinomlarının yaklaşık %0,2'sini oluşturan, nispeten yaygın olmayan bir neoplazmdır[17].

Ampüller tümörler genellikle periampüller tümörlerden daha erken bir aşamada ortaya çıkar. Stratejik konumları sarılık (%75), biliyer kolik, kanama veya pankreatit ile erken biliyer obstrüksiyona neden olabilir. Serum bilirubin ve transaminaz tipik olarak yükselir[17]. Bu klinik tablo sıklıkla ekstrahepatik

biliyer obstrüksiyonu doğrulayan bir ultrasonografiye ve bir ERCP ile doğrulanır. Genellikle görüntüleme esnasında biliyer veya pankreatik kanal dilatasyonu veya her ikisinin varlığı göze çarpar. Lezyon biyopsisi (snare veya forseps ile), adenomlar (geniş serilerde ERCP uygulanan hastaların %0,7'sinde bulunur) ve karsinomlar arasında ayırım yapabilir. Bununla birlikte, örnekleme hataları, vakaların %15 ila %40'ında yanlış biyopsi sonuçlarına yol açar, bu nedenle adenomun biyopsi tanısı, daha derin veya uzak bir karsinomun varlığını ekarte etmez. Karsinoembriyonik antijen için immünohistokimyasal boyama, karsinomun normal ve adenomatöz dokulardan ayırt edilmesinde faydalı olabilir. Endoskopik ultrason (EUS), tümörün duodenum duvarına veya pankreas başına yayılımını ve ayrıca lenf nodu tutulumunu gösterebilir. EUS'nin evrelemedeki etkinliği ERCP ile karşılaştırıldığında primer tümör için %90'a, lenf nodu tutulumu için %75'e yaklaştı. Ayrıca EUS, manyetik rezonans görüntülemeden (%63) ve dinamik bilgisayarlı tomografiden (%53) daha yüksek hassasiyet (%93) göstermiştir. Ancak EUS'nin peritoneal ve karaciğer metastazlarını saptaması beklenemez[18].

Duodenum Kanseri: Nadir görülen bir malignitedir, yaklaşık 500.000 otopsinin sadece %0,035'inde bulunur ve tüm sindirim sistemi kanserlerinin sadece %0,35'ini oluşturur[19]. İnce bağırsağın toplam uzunluğunun %10'undan daha azını oluşturmasına rağmen, duodenum (en sık ikinci kısım) tüm ince bağırsak kanserlerinin %25 ila %45'inin bulunduğu yerdir[20]. Periampüller neoplazmalar arasında duodenum kanseri en az görülenidir. Neredeyse tamamı müsin üreten adenokarsinomdur ve ülseratif veya polipoid olabilir. Hastalık daha genç hastalarda ortaya çıkabilse de çoğu hasta tipik olarak yaşamın 6. ila 8. dekadındadır ve belirli bir cinsiyet üstünlüğü göstermez[19]. En yaygın başvuru belirti ve semptomları karın ağrısı (%50), demir eksikliği anemisi (%40), kilo kaybı (%40), bulantı ve kusma (%30) ve tıkanma sarılığıdır (%20). Tanının temel dayanağı, üst gastrointestinal sistem radyografileri (bu tür lezyonların yaklaşık %90'ını saptayan) ve endoskopidir. Tümör evresinin belirlenmesinde bilgisayarlı tomografi ve EUS kullanılmalı ve primer duodenal karsinomun pankreatik karsinom gibi duodenuma invaze olan

diğer periampuller tümörlerden ve primer duodenal lenfoma, sarkom veya karsinoid lezyonlar gibi diğer tümörlerden ayırt edilmesini sağlamalıdır[21].

Distal Koledok Tümörleri: Kolanjiyokarsinom, distal safra kanalında %27 oranında görülen safra yollarının nadir bir malignitesidir, ancak en sık tutulan bölge hepatik bifurkasyondur (vakaların %60-80'i). En sık başvuru semptomları sarılık (%90), karın ağrısı ve kilo kaybıdır. Patolojik özelliklerden çap genellikle 2 cm'dir ve hastaların çoğunda orta derecede diferansiye sklerotik adenokarsinom meydana gelmiştir. Ultrasonografi ve ERCP'nin kombinasyonu genellikle tanıyı koyar[22].

Pankreas Kanseri: ABD'de kansere bağlı ölümlerin en yaygın dördüncü nedeni olup, yalnızca akciğer, kolorektal ve meme kanserlerinin gerisinde kalmakla birlikte insidansı hala artmaktadır. Şu anda, Avrupa'da her 100.000 kişiden 10-15'i hastalıktan muzdariptir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 25.000 yeni vakanın meydana geldiği tahmin edilmektedir. Semptomları genellikle belirsizdir ve çoğu hasta, ilerlemiş hastalık ile başvurur[23].

2.6.3. Prognostik Faktörler

Pankreatoduodenektomi sonrası sağkalım analizinde, duodenal kanserli hastalar, diğer periampuller tümörlerle karşılaştırıldığında %22 ila %53 arasında beş yıllık en uzun sağ kalıma sahiptir[19]. Klinik çalışmaların çoğunda, demografik faktörlerin veya tümör derecesinin prognostik bir önemi yoktur. Bununla birlikte, hastaların %90'ından fazlasında bulunan negatif rezeksiyon sınırları, sağkalımı önemli ölçüde etkilemektedir[3]. Hastaların %50 ila %65'inde ortaya çıkan pozitif lenf düğümlerinin sağkalım üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Birkaç yazar, pozitif nodal durumla ilişkili kötü prognoz göstermesine rağmen, çoklu çalışmalar, bu tümörlerin agresif bir yaklaşımla rezeksiyonun düğüm pozitif tümörlerde de uzun sağkalımın elde edilebileceğini göstermiştir[24].

Ampullar karsinomlu hastalarda beş yıllık sağkalım da %34 ila %45 arasında değişmektedir, ancak son araştırmalar %50'ye kadar çıktığını bildirmiştir. Sağkalımı olumlu yönde etkileyen evrensel olarak kabul edilen faktörler, hastaların %95'inden fazlasında bulunan negatif rezeksiyon sınırları ve hastaların %55'inde karşılaşılan negatif lenf nodlarıdır. İntraoperatif kan transfüzyonunun ve tümör diferansiyasyon derecesinin önemli olup olmadığı tartışmalıdır[25].

Distal kolanjiokarsinomlu hastalarda 5 yıllık sağkalım %24'tür. Uzun süreli hayatta kalma ile ilişkili faktör, hastaların sadece %30'unda bulunan negatif lenf nodlarıdır ve rezeke edilen tümörlerin %60'ında ortaya çıkan iyi veya orta derecede tümör farklılaşmasıdır. Ayrıca hastaların %29'unda ekstrapankreatik sinir pleksusuna invazyon olduğu, buna karşılık ampullar karsinomda sadece %3 olduğu bildirilmiştir[3].

Pankreas adenokarsinomunun prognozu, tüm periampuller kanserler arasında en kötü prognozu olan tiptir, pankreas kanseri teşhisi konan tüm hastaların yaklaşık %95'i bir yıl içinde ölür. Potansiyel küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık sağkalım %5 ila %20'dir ve bu da periampüller kanserlerin en kötü sağkalımını oluşturur. Tümör yayılımının incelenmesi, yüksek lenf nodu tutulum insidansı (hastaların %75'i) ve hastaların %60'ında bulunan ekstrapankreatik pleksus invazyonu pankreas başı adenokarsinomlarının ne kadar agresif olduğunun kanıtıdır. Rezeksiyondan sonra, sonucu iyileştirmek için tümör boyutu < 2 cm, negatif lenf nodları, negatif rezeksiyon sınırları, diploid tümör DNA içeriği ve daha az derecede genetik değişiklik dahil olmak üzere çok sayıda faktör prognozu iyileştirici parametreler olarak bildirilmiştir. Kombine modalite kemoterapi ve radyasyon tedavisinin etkisi halen klinik prognoz için tartışmalıdır[13].

Pankreatoduodenektomi sonrası periampuller kanserli hastalarda karşılaşılan bir sorun, bu tümörlerin orjininin doğrulanmasıdır. Chicago Üniversitesi'nde ve Mayo Clinic'te araştırmacılar, pankreasın duktal karsinomu olduğu varsayılan 3 yıllık hayatta kalanları inceledikten sonra, tümörlerin %29 ila %39'unun pankreastan kaynaklanmadığını buldular. Bu nedenle, tümörlerin yanlış sınıflandırılması nadir değildir ve pankreatoduodenektomi sonrası hayatta kalma

analizinin sonucu üzerinde nihai tanının büyük önem taşıdığı konusunda patoloji ile işbirliği içerisinde çalışılmalı.

Sonuç olarak, ampullar ve periampuller tümörlerde rezeksiyon sınır durumu, rezeke edilen lenf nodu durumu ve tümör farklılaşma derecesi sonucu önemli ölçüde etkiler. Beş yıllık sağkalım, duodenal kanserli hastalar için en iyidir, bunu azalan sırada ampullar tümör, distal safra tümörü ve pankreas adenokarsinomu takip eder[1].

2.6.4. Evreleme

Doğru evreleme küratif olarak pankreatikoduodonektomi yapabileceğimiz periampuller tümürlü hastalar için çok önemlidir. Ameliyat öncesi değerlendirme, lokalize ve potansiyel olarak tedavi edilebilir lezyonu tespit etmede hassas ve aynı zamanda tümörü rezeke edilemez hale getiren faktörleri belirlemeye yetecek kadar spesifik araştırmaları içermelidir. Endoskopik veya perkütan transtümöral stentleme olanakları, rezeke edilemeyen lezyonları olanlarda gereksiz laparotomilerden kaçınmak için uygun hasta seçiminin önemini ortaya koyar.

Evreleme için farklı tanı yöntemlerinin rolü, aşağıdakiler hakkında bilgi vermektir:

1. Tümör boyutu ve yeri
2. Hepatik, peritoneal metastaz veya asidin varlığı veya yokluğu
3. Ekstrahepatik tümör uzantısının varlığı
4. Özellikle peripankreatik, periportal veya çölyak lenf düğümlerinin varlığı veya yokluğu
5. Damar İnvazyonu[4]

Bununla birlikte periampüller bölge, retroperiton içindeki anatomik yerleşimi ve komşu organlar ve ana vasküler yapılarla ilişkisi nedeniyle

radyolojik olarak değeriendirilmesi zor bir alandır. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme(MR) ve seçici visseral anjiyografi gibi görüntüleme modaliteleri, kombinasyon halinde kullanılsalar bile, periampuller tümörleri evrelemede her zaman yeterince doğru olmadığı kabul edilmiştir[26]. Laparoscopi kullanımı, küçük peritoneal tümör birikintilerini ve karaciğer metastazını saptamak için periton boşluğunun ayrıntılı bir görünümünü sağlar. Laparoskopik-ultrasonografi kombinasyonu, lokal tümör invazyonu, peripankreatik lenfadenopati ve vasküler invazyon belirtilerini göstermeyi de mümkün kılar[27]. Bununla birlikte, bu prosedür invazivdir ve genel anestezi gerektirir. Son zamanlarda, EUS ve trifazik BT, küçük periampüller tümörlerin, metastatik lenf nodu hastalığının ve karaciğerin metastatik tutulumunun saptanmasında yeni ufuklar açmıştır. Bu tekniklerde ancak, küçük lenf düğümü metastazları ve peritoneal implantların saptanması açısından sınırlıdır[18].

Sonuc olarak ; Evrelemenin temel amacı tümörün rezektabl olup olmadığının ortaya konmasıdır. Bu nedenle tümörün çapının yanı sıra vasküler yapılarla ilişkisi ve metastaz varlığı ortaya konmalıdır. Vasküler yapılarla ilişkisi ortaya konulurken aberan vasküler anatomi olup olmadığına dikkat edilmelidir. Evreleme için en yaygın olarak kullanılan sistem Amerikan Kanseri Komitesi (AJCC)'in tümör, lenf nodu ve metastaz varlığının (TNM) baz alındığı sistemdir . (tablo1) Bu sınıflama prognoz ve sağ kalım ile korelasyon gösterse de tümörün biyolojik yapısının da dikkate alınması gerekir. Radyolojik tetkikler sonrası metastatik olmayan pankreas kanseri rezektabilit e açısından National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'a göre üç gruba ayrılır; vasküler yapılarla ilişkisi olmayan potansiyel rezektabl tümörler, ve vasküler yapılara farklı derecede invazyon gösterip sınırda rezektabl veya anrezektabl olanlar[28, 29].(tablo 2.2)

Tablo 2.1. AJCC Periapuller Kanser TNM Evrelemesi

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
III	T4	Herhangi bir N	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

T: Primer tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümörle ilgili bulgu yok

Tis: Karsinoma insitu (PanIN3 dahil)

T1: En büyük çapı <2 cm olan ve pankreasa sınırlı tümör

T2: Çapı >2cm olan ve pankreasa sınırlı tümör

T3: Tümör pankreas sınırlarını aşmış, çölyak trunkus ve SMA tutulumu yok (SMA ve portal ven tutulumu olan rezektabl tümör olabilir)

T4: SMA ve çölyak trunkusu tutan anrezektabl tümör

N: Bölgesel lenf nodları

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var

M: Uzak metastaz

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var (Tablo 2.1)

Tablo 2.2. NCCN Rezektabilite Kriterleri[28, 29]

Rezektabl

- Uzak metastaz olmaması,
- Arteryel yapılara (Çöliyak trunkus, süperior mezenterik arter, ana hepatik arter) temas olmaması,
- Venöz yapılara (Süperior mezenterik ven, portal ven) temas olmaması ya da damar duvarı yapısında düzensizliğe yol açmadan 180 derecenin altında temasının olması.

Sınırdaki (Borderline) Rezektabl

- Uzak metastaz olmaması,
- Tümörün inferior vena kavaya teması,
- SMV ve portal vene 180 dereceden fazla temas,
- SMV ve portal vende 180 dereceden az temas olmasına karşılık damar duvarında düzensizliğe ya da damar içi tromboza neden olan ancak

proksimal ve distalde cerrahi rezeksiyona ve damar rekonstrüksiyonuna izin veren venöz yapılar içermesi,

Pankreas Başı/Unsinat Prosesteki Tümörler

- Tümörün çöliyak aks ya da hepatik arter bifurkasyonu invazyonu olmadan ana hepatik artere temas etmesi,
- Tümörün SMA'ya 180 dereceden altında temas etmesi,
- Aksesuar sağ hepatik arter gibi değişik arteryel anatomik varyasyonların varlığı,

Pankreas Gövde/Kuyruk Kesimi Yerleşimli Tümörler

- Tümörün çöliyak artere 180 dereceden daha az temas etmesi,
- Tümörün çöliyak artere 180 dereceden daha fazla temas edip aorta ve gastroduodenal arter ile ilgisinin olmaması.

Anrezektabl (Lokal İleri)

- Uzak metastaz (Bölgesel olmayan lenf nodu metastazları da dahil)

Pankreas Başı/Unsinat Proses Tümörleri

- Tümörün SMA'ya 180 dereceden fazla temas etmesi,
- Tümörün çöliyak artere 180 dereceden fazla temas etmesi,
- Tümörün SMA'nın ilk jejunal dalına temas etmesi,
- Rekonstrükte edilemeyen SMV/PV oklüzyonu (Tümöral temasa ya da trombüse bağlı olarak),

- Tümörün SMV'nin en proksimalde yer alan jejunumu drene eden dalına temas etmesi,

Pankreas Gövde/Kuyruk Kesiminde Yer Alan Tümörler

- Tümörün 180 dereceden fazla SMA ya da çöliyak arterle temas etmesi,

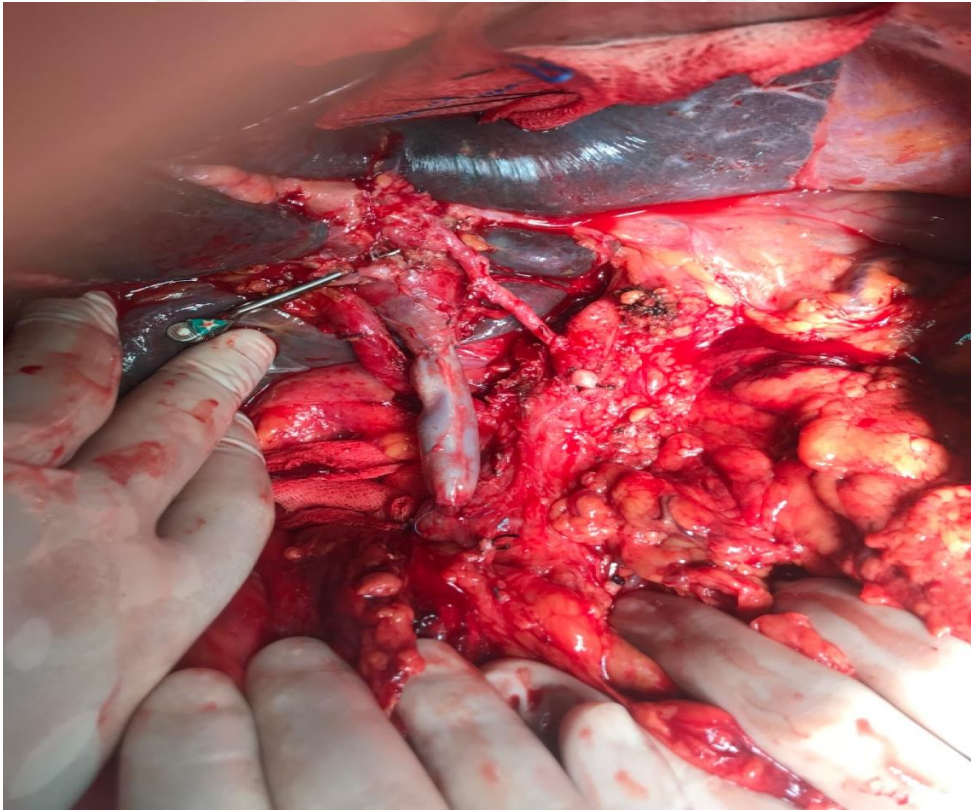
- Tümörün aortaya temas etmesi,

- Rekonstrükte edilemeyen SMV/PV oklüzyonu (Tümöral temasa ya da trombüse bağlı olarak)

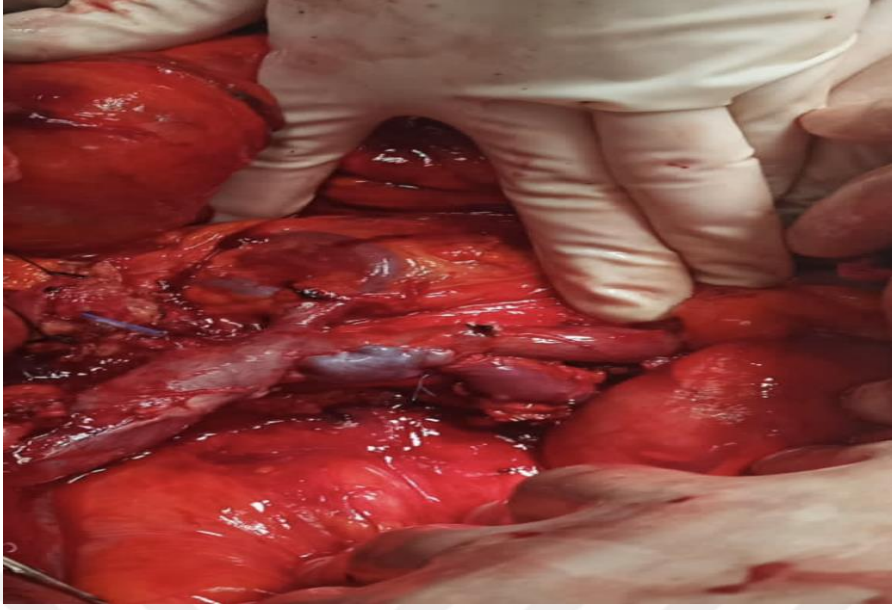
2.6.8. Cerrahi

Periampuller tümörlerin tek küratif tedavisi cerrahidir, ancak tanı anında cerrahi tedaviye uygun olan hastalar sınırlı bir grubu oluşturur. Küratif tedavi için uygulanacak yöntem pankreatikoduodenektomidir. Pankreatikoduodenektomi (PD), pilorun korunduğu(Şekil 2.10) veya korunmadığı (Whipple operasyonu) bu kötü huylu tümörler için tercih edilen prosedürdür. Pilor koruyucu PD teknik avantajlar (kolaylık ve hız) sunar ve daha iyi yaşam kalitesi sağlayabilir ve gastrektomi sonrası sendromların oluşmasını önleyebilir[26]. Cerrahi tedavinin amacı tümör hücreleri içermeyen cerrahi sınır (R0) elde etmektir. Cerrahi sınır incelemesi yalnızca pankreasın kesit yüzeyini değil aynı zamanda posterior duvarı, unsinat sınırı (SMA), portal ven sulkusu, koledok, duodenum ve mide kesit sınırlarını da kapsamalıdır. Makroskopik olarak R0 pankreatikoduodenektomi yapılan hastaların %68'inde medial sınırda, %47'sinde posterior mikroskopik tümör (R1) saptanırken,[30] bu oran SMA sınırında %74 kadar yüksek olabilmektedir[31]. Cerrah ile patoloğ

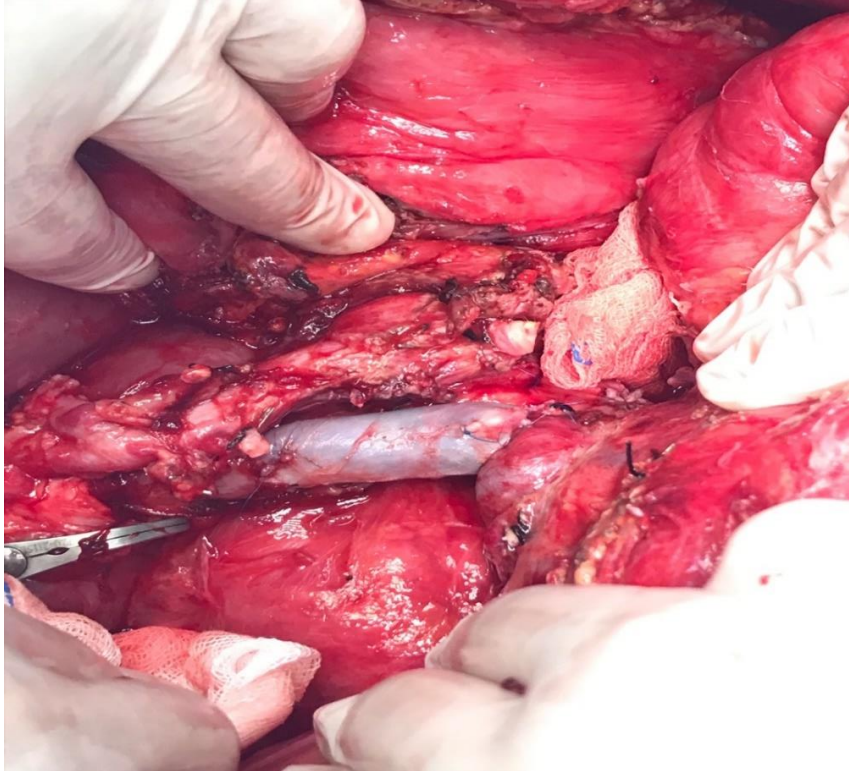
işbirliği ile intraoperatif frozen incelemesi ile R1 oranı azaltılabilir. R0 rezeksiyon yapılabilen hastalarda bile lokal nüks oranı %67-85 arasında bildirildiğine göre R1 rezeksiyon yapılmış olanlarda bu oran daha yüksek olacaktır[32]. Bu durumda bu agresif tümörde makroskopik olarak tümör bırakılacak bir cerrahi tedaviye girişmek doğru olmayacaktır. Distal kolanjiokarsinomu (%90) ve ampullar karsinomu (%80) olan hastalarda rezektabilité oranı yüksektir, ancak pankreas kanseri olanlarda (%20) hayal kırıklığı yaratacak kadar düşüktür. Rezeksiyon sırasında cerrah, hayatta kalma için histolojik prognostik faktörlerden birinin rezeksiyon sınırlarının tutulumu olduğunu akılda tutmalıdır[32]. Bu hastalarda çoğu zaman negatif cerrahi sınırı sağlamak için farklı vasküler rekonstrüksiyonlar yapılabileceği akılda tutulmalıdır.(Şekil 2.6, Şekil 2.7, Şekil 2.8) Buda ancak yüksek volümlü merkezlerde mümkün olabilmektedir.



Şekil 2.6.:R0 rezeksiyon PD Portal Ven Kadeverik Ven Rekonstrüksiyonu(İD Arşivinden)

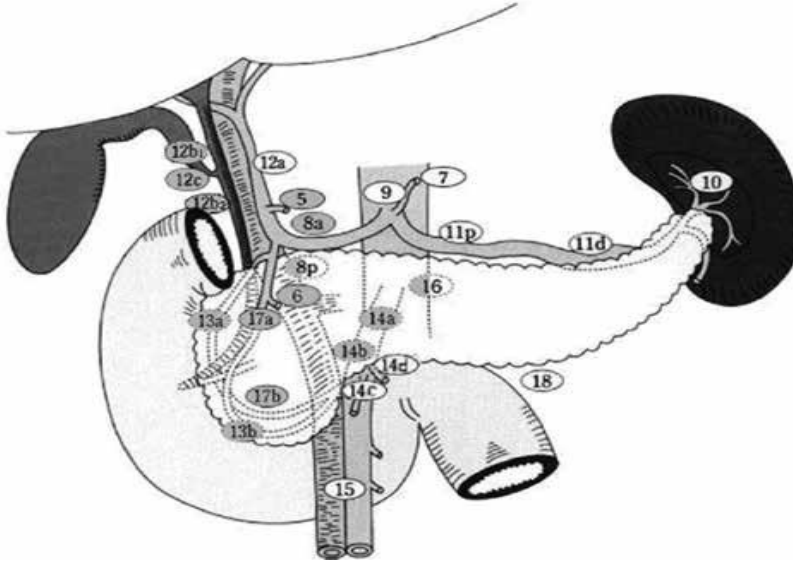


Şekil 2.7:R0 rezeksiyon PD SMV Peritoneal Yama Rekonstrüksiyon(İD Arşivinden)



Şekil 2.8.:R0 Rezeksiyon PD Portal Ven Kadaverik Ven Rekonstrüksiyonu(İD Arşivinden)

Pankreas kanserinde lenf nodlarında metastaz varlığı ancak cerrahi diseksiyon sonrası doğru bir şekilde ortaya konulabilir. Tümör çapı 2 cm'nin altında olan tümörlerde bile lenf nodu metastaz oranı %50'nin üzerinde iken tümör çapının göz ardı edildiği rezeksiyon yapılmış hastalarda bu oran %75'i bulmaktadır. Lenf nodu diseksiyonunun sağ kalıma önemli bir katkısı olmasına karşın genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun standart diseksiyona olan üstünlüğü sınırlıdır, bu nedenle pankreas kanserinin cerrahi tedavisinde optimal lenf nodu diseksiyonunun hangi düzeyde olacağı halen tartışmalıdır. International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) konsensus raporuna göre pankreatikoduodenektomide standart lenf diseksiyonu Japon peripankreatik lenf nodu numaralandırma sistemi kullanıldığında 5, 6, 8a, 12b, 12c, 13a, 13b, 14, 17a, 17b yi içermelidir[33].(Şekil 2.9)



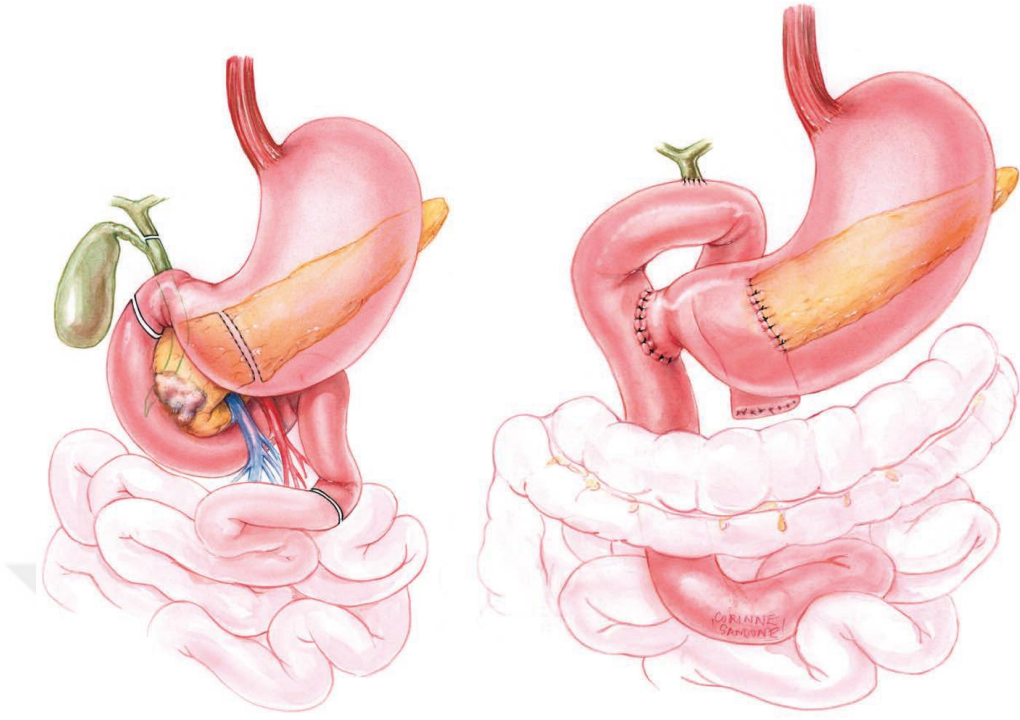
Şekil 2.9. Pankreatikoduodenektomide diseke edilmesi gereken lenf nodu istasyonları[33]

Sağlıklı bir patolojik evreleme için diseke edilen lenf nodu sayısının 15'in üzerinde olması gerekir[34]. Standart diseksiyon sınırlarının dışında şüpheli lenf nodu saptandığında eksize edilerek frozen patoloji incelemesi yapılmalıdır. Ancak bu alanların ameliyat öncesinde radyolojik yöntemlerle değerlendirilmiş olması

gerekir, standart diseksiyon alanının dışında patolojik lenf nodu saptanmışsa cerrahi eksplorasyon tercih edilmemelidir[33].

Ampullar karsinom, duodenal kanser ve distal safra kanalı karsinomu olan hastalarda serbest sınırların rezeksiyonu oranı (%90-95), pankreatik karsinomlu hastalardan (%70) daha yüksektir. Büyük tümör boyutu ve pozitif nodların varlığı, negatif rezeksiyon sınırları ile yapılabilirse rezeksiyonu engellememelidir. PD sonrası ölüm oranı, son on yılda büyük ölçüde azaldı ve şu anda deneyimli merkezlerde %0-5, yani yılda 25 prosedürden fazla gerçekleştiren hastane hacmi anlamına geliyor. PD hala yüksek oranda postoperatif komplikasyonla ilişkilidir (%50'ye kadar). En sık görülen komplikasyon, postoperatif enfeksiyonlar ve çoğu hastada cerrahi öncesi tıkanma sarılığı ile ilişkili olduğu düşünülen sepsistir. Bazı cerrahlar preoperatif safra drenajının postoperatif morbidite ve mortaliteyi azaltacağını öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte, prospektif randomize çalışmalar, preoperatif safra drenajının bariz bir avantajını gösterememiştir ve bu yaklaşımın olası komplikasyonlarının (kanama, safra kaçağı) ve artan maliyetlerinin altını çizmiştir[35].

Bu nedenle sarılık kendi başına istenmeyen bir sonuca önemli ölçüde sebep olmaz ve hastaların büyük çoğunluğunda sarılığın ameliyattan önce çözülmesine gerek yoktur. Bununla birlikte, kolanjit, şiddetli pıhtılaşma bozukluğu ve hepatorenal sendrom belirtileri gelişen aşırı yüksek bilirubin düzeyleri (> 30 mg/dl) olan hastalar, dahili veya harici bir drenaj ile ameliyat için yeterince hazırlanabilir. Biliyer dekompresyon, metastatik hastalıktan şüphelenilen bir hasta alt grubuna da önerilmelidir ve metastaz doğrulandığında biliyer obstrüksiyonun kalıcı olarak dekompresye kalmasıyla sonuçlanabilir.[23]



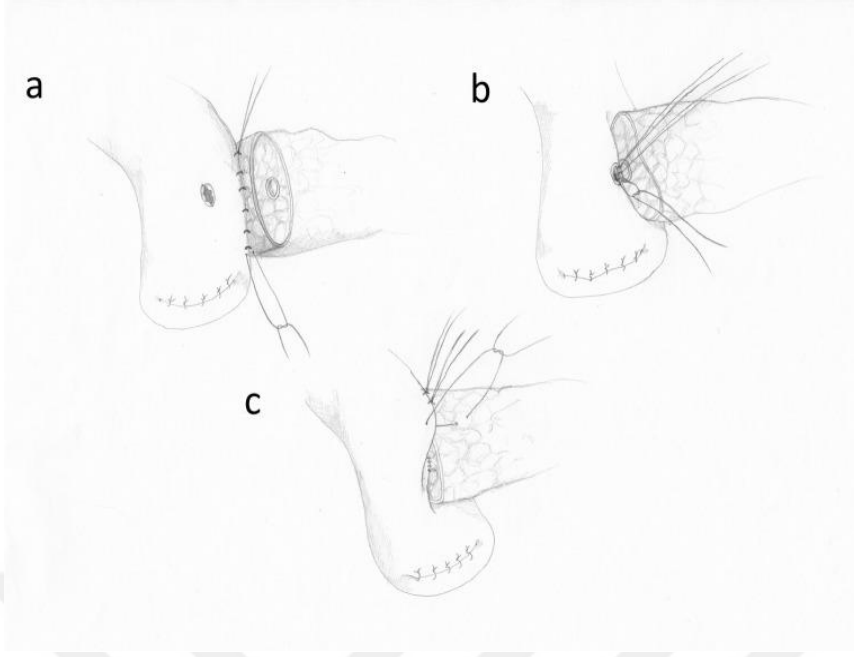
Şekil 2.10. Pilor Koruyucu Pankreatikoduedonektomi[36]

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda ocak 2014-aralık 2021 arası; Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde, periampüller tümör sebebiyle pankreatikoduodonektomi yapılan hastalar retrospektif olarak analiz edildi.

Şüpheli / kanıtlanmış periampüller tümör nedeniyle pankreatoduodonektomi yapılan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Patoloji sonucu benign gelen hastalar, postoperatif dönemde hastaneden taburcu edilemeyen, ilk ay içerisinde ölmüş olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyonlardan önce tüm hastalara hem evreleme hem de rezektabilite açısından trifazik tomografi taraması yapıldı. Tüm cerrahiler; %50'ye yakını tek kıdemli cerrah tarafından olmak üzere 5 farklı kıdemli cerrah tarafından veya gözetiminde yapıldı. Hastalara; açık, laparoskopik, robotik tekniklerle pankreatikoduodonektomi ve duct to mucosa pankreatikojejunostomi rekonstrüksiyon yapıldı[42]. (Şekil 3.1) Lenf düğümü diseksiyonunun kapsamı, pankreatikoduodenal, perikoledokal, periportal, hepatik arter boyunca ve çölyak ve superior mezenterik arterin üzerindeki lenf düğümlerinin çıkarılmasını içeriyordu[33]. Rezeke edilen spesmenler, tümörün yeri, boyutu ve farklılaşması, perinöral invazyon (PNI), lenf nodu tutulumunun durumu açısından analiz edildi. Peroperatif yapılan patolojik dansiteye göre pankreas dokusu sert, orta yumuşak ve yumuşak olarak değereleştirildi.



Şekil 3.1. Duct to mucosal Pankreatikojejünostomi Rekonstrüksiyon[42]

Hastaların;demografik verileri, primer cerrahlar, ameliyat prosedürleri histopatolojik detayları;tümör diferansiyasyonu, T stage, perinöral invazyon, total lenf nodu sayısı, pozitif lenf nodu sayısı, tümör çapı, pankreas dokusu, lokal nüks, uzak metastaz, postop hastanede kalış süresi, hastalıksız sağkalım süresi, total sağkalım süresi retrospektif olarak analiz edildi.

Lenf nodu pozitifliği; Amerikan Kanseri Komitesi (AJCC) 8. Sınıflama kılavuzuna göre N0, N1 olarak ayrıldı.

LNR pozitif lenf nodu sayısını total lenf nodu sayısına oran olarak hesaplandı. LNR hem sürekli hem de kategorik değişken olarak değerlendirildi.

a)LNR'nin kategorisel olarak değerlendirmesi:

LNR kategorileri ;

LNRI: ≤ 0.05

LNRII: $> 0.05/\leq 0.1$

$$\text{LNRIII: } > 0.1/\leq 0.2$$

$$\text{LNRIV: } > 0.2/\leq 0.3$$

$$\text{LNRV: } > 0.3$$

b) Sürekli değişken olarak LNR değerlendirmesi: LNR için hasatalık tanısından sonra; Total Sağkalım ve Hastalısız Sağkalım karşısında ROC eğrileri çizildi. Eğri altındaki alan, duyarlılık ve özgüllük belirlendi.[43]

Pozitif düğümlerin log oranı (LODDS), $\text{Log}(\text{pnod} + 0.5/\text{tnod} - \text{pnod} + 0.5)$ tarafından hesaplanmıştır; burada pnod, pozitif düğüm sayısıdır, tnod ise incelenen düğümlerin toplam sayısıdır ve sonsuz sayıdan kaçınmak için pay ve paydaya 0.5 eklenir. LODDS'nin kesim değeri gruplara göre sınıflandırıldı: LODDS1: $\text{LODDS} < -3$;

$$\text{LODDS2: } -3 \leq \text{LODDS} < -2$$

$$\text{LODDS3: } -2 \leq \text{LODDS} < -1$$

$$\text{LODDS4: } -1 \leq \text{LODDS} < 0$$

$$\text{LODDS5: } 0 \leq \text{LODDS} < 1[44].$$

Sağkalım verileri Akdeniz Üniversitesi Hastanesi hasta kayıt sistemi MIA-MED, Türkiye Cumhuriyeti E- Nabız verileri, Ölüm Bildirim Sistemi verileri birleştirilerek elde edilmiştir. Ameliyat sonrası 30. güne kadar meydana gelen ölümler, ameliyat sonrası ölüm olarak kabul edildi ve sağkalım analizinden çıkarıldı. Total sağkalım, tedavinin başlangıcından ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hastalısız sağkalım, tedavinin başlangıcından nüks veya metastaz tespit edilene kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan alınan sonuçlara göre hastaların lenf nodu diseksiyonun genişliğine göre

AJCC,LNR,LODDS'a göre evrelendirmelerin sağ kalıma olan etkisine bakıldı.Ayrıca tümörün T evresi,perinöral ivazyon varlığı, tümör çapı, diferensiyasyon gibi parametlerin de sağkalıma etkisi değerlendirildi.

Hastalar daha sonra opere oldukları yıllara göre 2014-2015(A Grubu), 2016-2017(B Grubu), 2018-2019(C Grubu), 2020-2021(D Grubu) olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 20.edition programına veriler aktarılarak analiz edildi. Kategoriye bağlı değişkenler ki-kare testi ile,devamlı değişkenler student-t testi ile analiz edildi.Sağkalım olasılıkları Kaplan Meier yöntemi kullanılarak Logrank ile karşılaştırıldı.Çok değişkenli analiz için Cox regresyonu kullanıldı ve tehlike oranları hesaplandı(HR:Hazard Ratio). Sonuçlarda p değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi

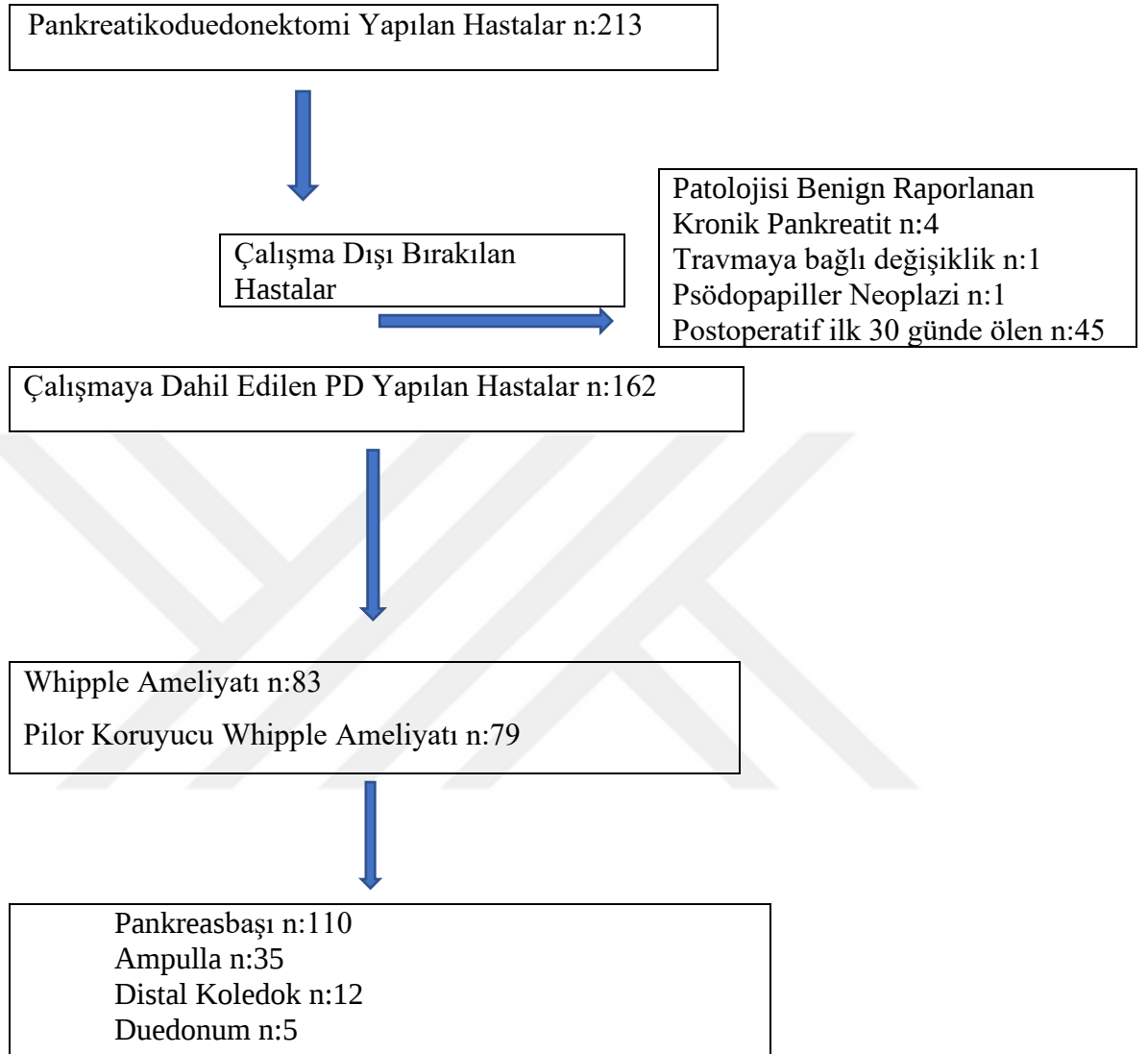
4. SONUÇLAR

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2014 - Aralık 2021 yılları arasında 213 tane Pankreatikoduedonektomi(PD) yapılan hasta retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan 6 tanesinin patolojisi benign raporlanması, 45 tanesinin de ameliyattan sonra ilk 30 günde ölmesi ve hastaneden taburcu olamamasından dolayı ameliyata bağlı ölüm kabul edilerek çalışma dışı bırakıldı ve kalan 162 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların 83 (%51) tanesine pilor korumaksızın PD (Whipple Ameliyatı) , 79(%49) tanesine pilor koruyucu PD uygulandı.(tablo 4.2) Laparoskopik başlanan 4 vakadan 1 tanesi açığa geçilerek Whipple ameliyatı, diğer 3 tanesinden 2'sine Whipple ameliyatı, 1 tanesine de pilor koruyucu Whipple ameliyatı uygulandı. Yalnız 1 hastaya robotik pilor koruyucu Whipple ameliyatı uygulandı. Hastaların 75(%46)' sı tek kıdemli cerrah tarafından olmak üzere toplam 5 kıdemli cerrah ve gözetiminde opere edildi. PD uygulanan periampuller tümörlü hastaların; 110(%68) tanesi pankreasbaşı, 35(%22) tanesi ampulla, 12(%7) tanesi distal koledok ve 5(%3) tanesinide duodenum kaynaklı tümörler oluşturmaktaydı.(tablo 4.1)

Tablo 4.1. Yıllara Göre Yapılan PD Sayıları

Tarih Grup	n: 162 (%)
A(2014-2015)	n:30(18)
B(2016-2017)	n:21(13)
C(2018-2019)	n:51(32)
D(2020-2021)	n:60(37)

Tablo 4.2. Hasta Profili ve Çalışmaya Dahil Edilme Kriteri veya Çıkarma Kriterleri



Çalışmaya dahil edilen hastalarda median yaş 63(12-88) olarak bulundu. Hastaların 106(%65) tanesi erkek , 56(%35) tanesi kadındı. Kadın/Erkek oranı 0.52 olarak bulundu. Opere edilen hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde 123(%76) hasta adenokanser, 27(%17) hasta duktal adenokanser, 7(%4) hasta malign nöroendokrin tümör, 3(%2) hasta malign gastrointestinal stromal tümör ve 2(%1) hastada papiller adenokanser olarak raporlandı. Bu tümörlerin T evreleri incelendiğinde 91(%56) hasta T2, 50(%31) hasta T3, 17(%10) hasta T1 ve 4(%2) hastanın T4 tümörü bulunmaktaydı. Median tümör çapı 3 cm(1 cm-8 cm) olarak ölçüldü. 29(%18) hastanın tümöründe diferensiyasyon yoktu. Tümör diferansiyasyonu olan hastaların 69(%43) tanesinde iyi diferensiyasyonu mevcuttu. 123(%76) hastanın patoljisinde perinöral invazyon vardı.(Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Demografik Veriler ve Patolojik Bulgular

Parametre	N=162 (%)
Yaş(yıl)	
≤60	n=65(41)
>60	n=97(59)
Cinsiyet	
Kadın	n=56(35)
Erkek	n=106(65)
Cerrah	
İD	n=75(46)
MY	n=27(17)
MAT	n=25(15)
OE	n=13(8)
RE	n=11(7)
Diğer	n=11(7)
Prosedür	
Whipple Ameliyatı	n=83(51)
Açık	n=80(49)
Laparoskopik	n=2(1)
Laparoskopik Konversiyon	n=1(1)

Pilor Koruyucu Whipple Ameliyatı	n=79(49)
----------------------------------	----------

Açık	n=77(48)
Laparaskopik	n=1(1)
Robotik	n=1(1)

Tümör Tipi

Adenokanser	n=123(76)
Duktal Adenokanser	n=27(17)
Nöroendokrin Tümör	n=7(4)
Gastrointestinal Stromal Tümör	n=3(2)
Papiller Adenokanser	n=2(1)

T Evresi

T1	n=17(10)
T2	n=91(56)
T3	n=50(31)
T4	n=4(2)

Diferensiyasyon

Yok	n=29(18)
İyi	n=69(43)
Orta	n=57(35)
Kötü	n=7(4)

Perinöral İnvazyon

Var	123(76)
Yok	39(24)

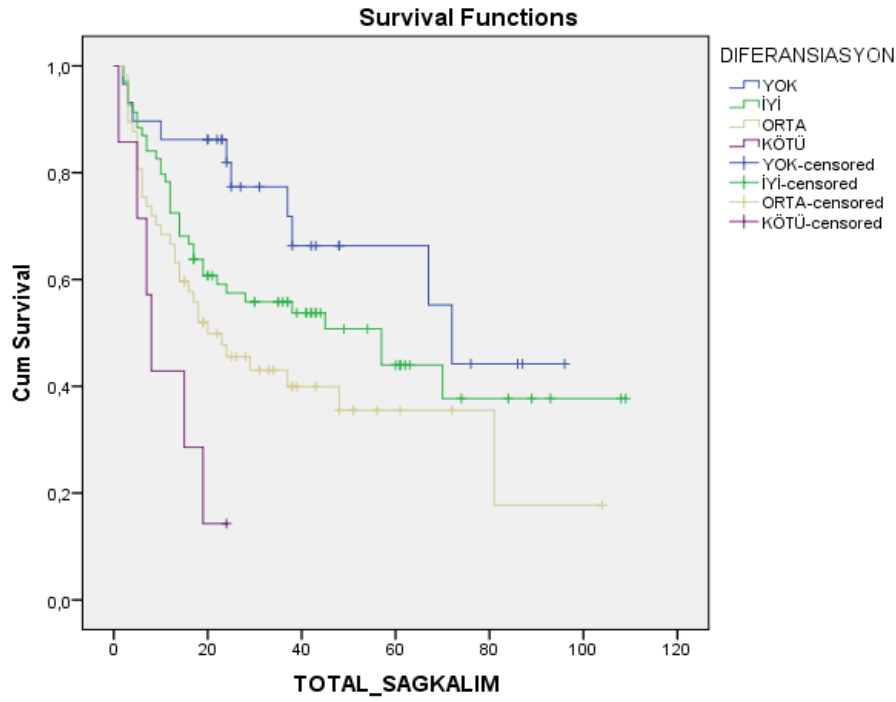
Çıkartılan Lenf Nodu Sayıları

Minimum	0
Maximum	80
Median	14

Rezeksiyon yapılan 162 hastanın 77(%48) tanesi son kontrolde yaşıyordu. Median total sağ kalım süresi, yani takip süresi 27(1-109 ay) aydı. Hastaların 49(%30) tanesi ilk bir yıl içerisinde ölmüşlerdi. 3 yıllık total sağkalım %37 iken 5 yıllık total sağkalım %16 olarak bulundu. Toplam 31(%19) hastada lokal nüks gelişirken, 45(%28) hastada uzak metastaz gelişti.

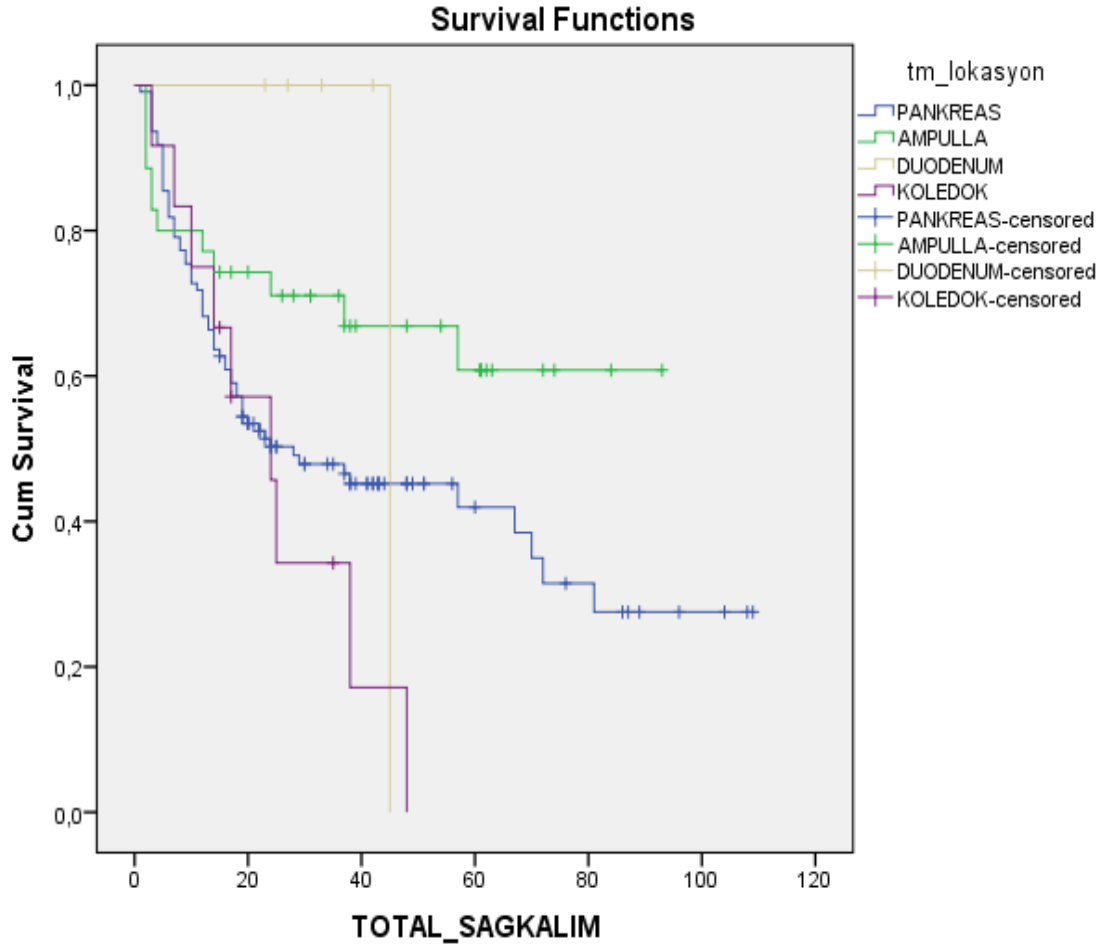
Tek değişkenli analizde total sağkalımda; tümör orijini(Grafik 4.2), tümör diferensiyasyonu,(Grafik 4.1) perinöral invazyon, pankreas dokusu, lokal nüks, Uzak Metastaz, LNR, LODDS anlamlı olarak değerlendirildi.(p:0,00-0.041)

Hastaların diferansiyasyonları kötüye gittikçe total sağkalım azalmaktaydı.0,



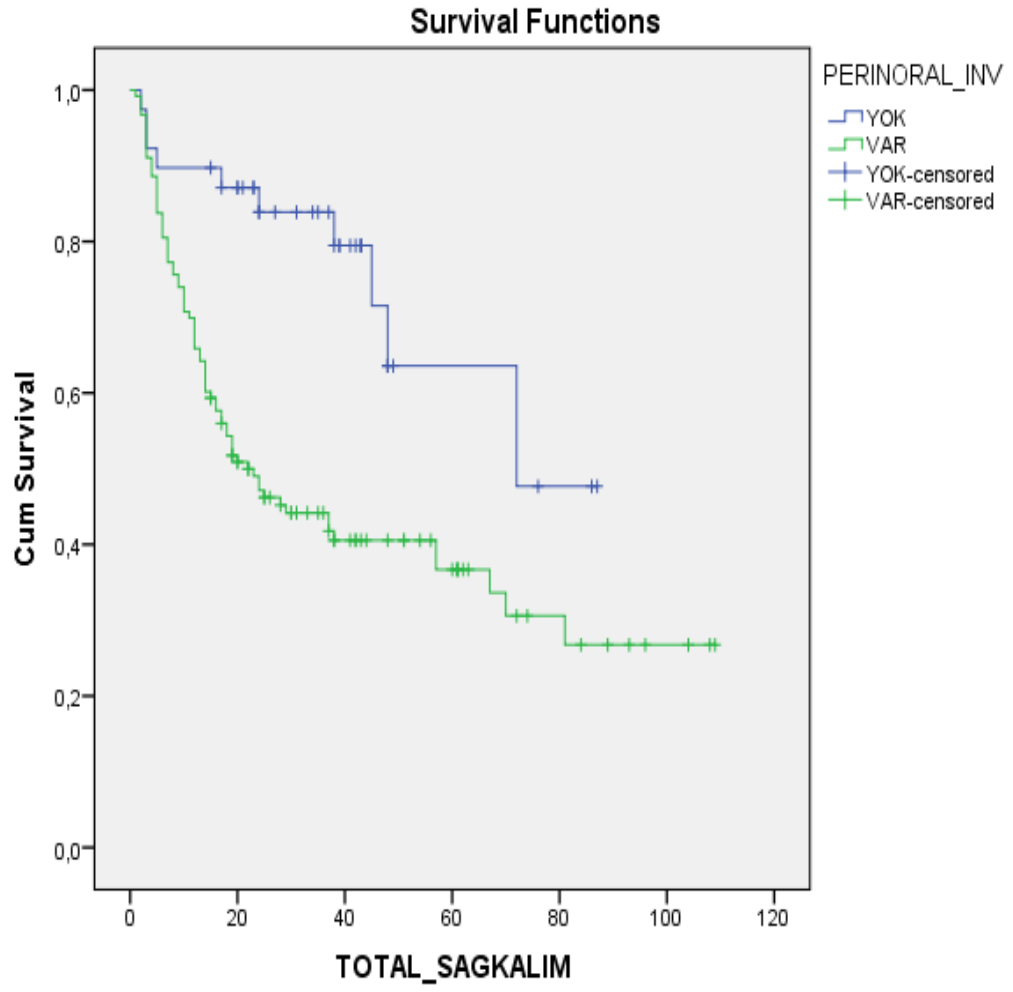
Grafik 4.1. Tümör Diferansiyasyonunun Total Sağkalıma Etkisi

Tümör orijinin total sağ kalıma kuvvetli bir etkisi mevcuttu. Ampuller kanserlerde median sağkalım 40 ay iken Diastal Koledok tümörlerinde median sağkalım 22 ay olarak bulundu. (Grafik4.2)



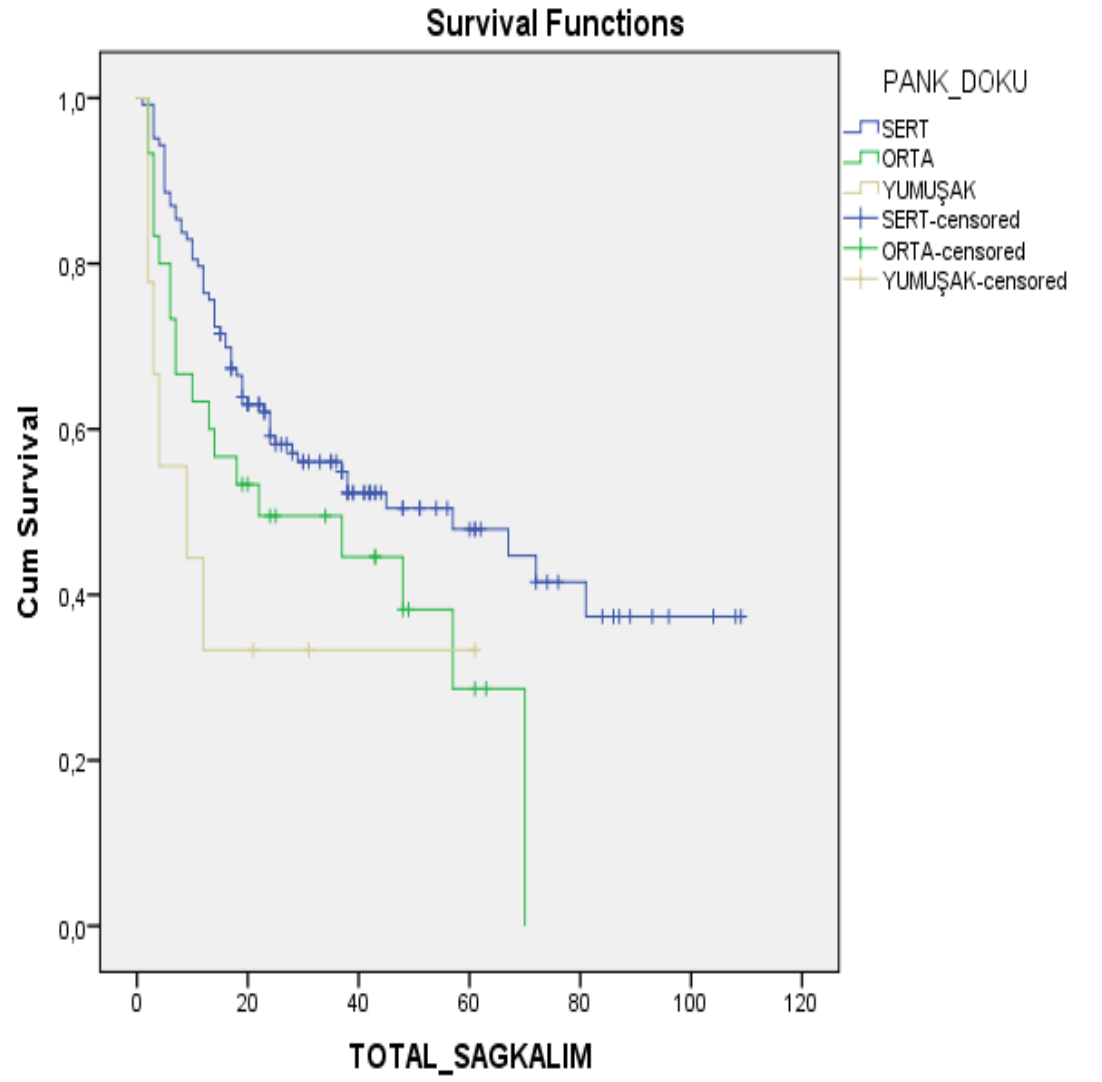
Grafik 4.2. Tümör Orijinin Total Sağkalıma Etkisi

Perinöral invazyonun olması kötü prognoz belirteci olarak bulundu.Total sağkalımı azaltıcı bir etkisi vardı.(Grafik 4.3)



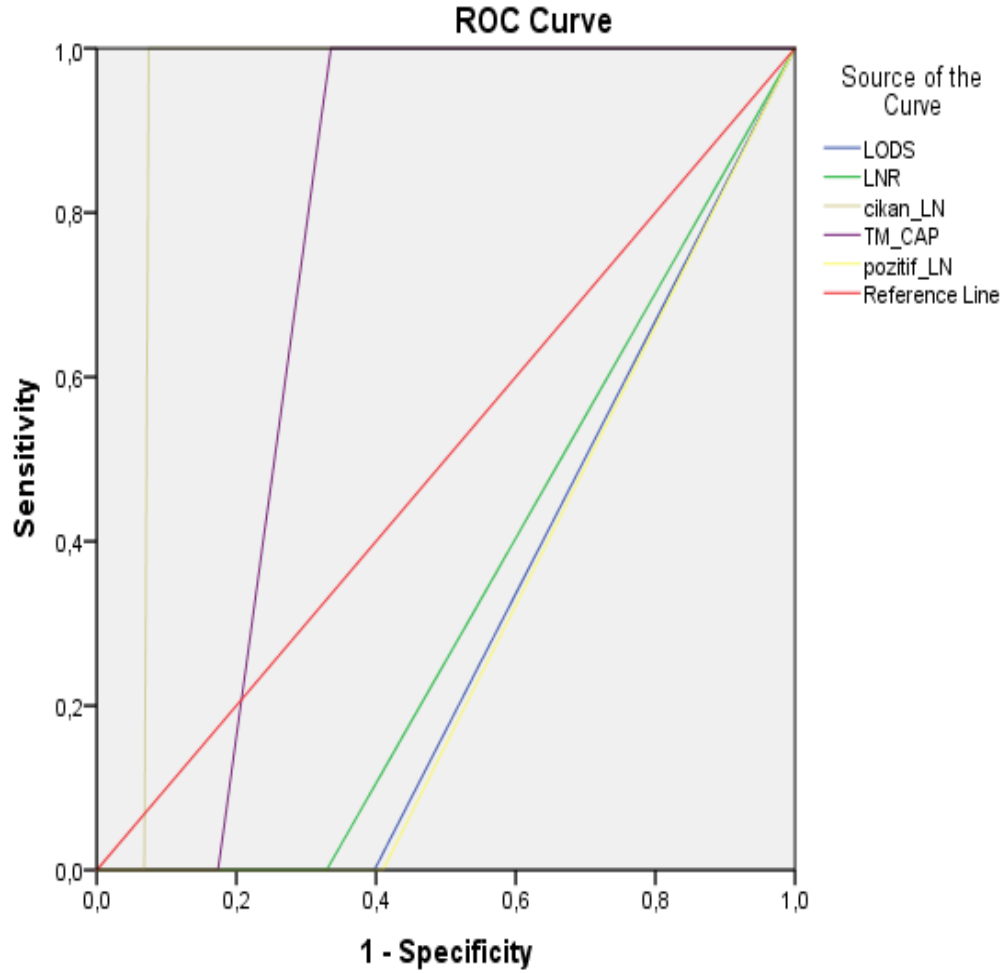
Grafik 4.3. Perinöral İnvazyon’nun Total Sağkalıma Etkisi

Pankreas dokusu yumuşadıkça total sağ kalım azalmaktaydı.(Grafik 4.4)



Grafik 4.4. Pankras Dokusunun Total Sağkalıma Etkisi

Total sağkalımda LNR,LODDS,Çıkan Lenf nodu sayısı ,Tümör Çapının herhangi bir sensivitesi veya spesifitesi bulunmadı. Bu sebeble ROC eğrisi altında kalan alan anlamlı değildi. (Grafik 4.5)



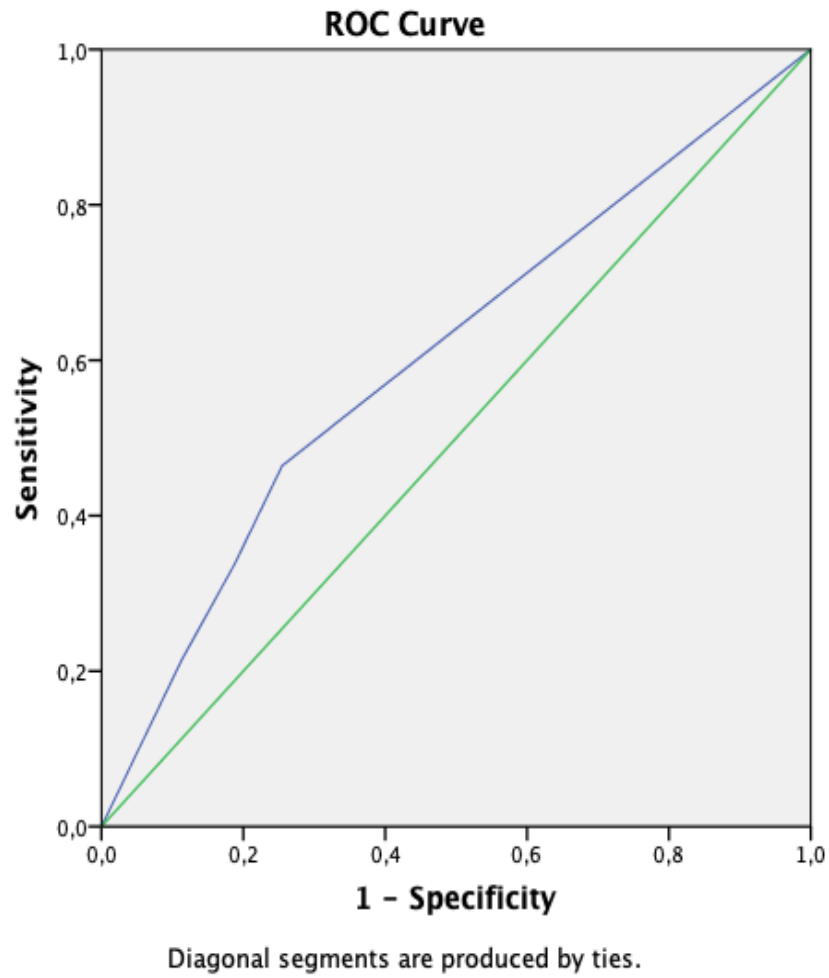
Diagonal segments are produced by ties.

Grafik 4.5. Çok değişkenli analizde LODDS,LNR,LN Sayısı,Tümör Çapı zamana dayalı sensivite spesifite eğrisi

Çok değişkenli analizde ise; yaş, perinöral invazyon, pozitif lenf nodu ve lokal nüksün anlamlı olduğu gözlemlendi.Yaş arttıkça total sağ kalım azalmaktaydı. Ayrıca yapılan çok değişkenli analizlerde 2018-2019 yılları arasında yapılan cerrahilerde diğerlerine göre hem hastalıksız sağ kalımda hem de total sağkalımda %10' a yakın bir fazlalık olduğu gözlemlendi.

Tek değişkenli analizde hastalıksız sağ kalımda;yaş, tümörün T evresi , Lenf nodu pozitifliği, LNR, risk faktörü olarak bulundu.(p:0,000-0.039) Çoklu değişken analizinde ; sadece perinöral invazyon ve pozitif lenf nodu anlamlı olarak bulundu.(p:0.00) Yaş arttıkça hastalık nüksü artıyordu.

Hastalıksız sağkalımda LNR nin hem sensitivitesi hem de spesifitesi yüksek olarak bulundu ve ROC eğrisinin altında kalan alan anlamlı olarak kabul edildi.(Grafik 4.6)



Grafik 4.6. Hastalıksız Sağkalımda LNR'nin Sensitivitesi ve Spesifitesi

5. TARTIŞMA

Günümüzde halen periampuller tümörlerde yapılan PD uzun sağ kalım açısından en önemli tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir. Cerrahi tedavi bu tip tümörlerin temel dayanağı konumundadır ve henüz hiçbir tedavi modalitesi sağkalım açısından PD'nin önüne geçememektedir. Günümüzde tanı yöntemleri ve bunlara ulaşılabilirliğinin artması, hem operatif hem de postoperatif dönemdeki resüsitasyonda gelişmeler, cerrahi teknik ve teknolojiye ilerlemeler rezeksiyon sonrası sağ kalımı olumlu yönde etkilemiştir[4]. PD kompleks bir cerrahi olup hem cerrahi aşamalar hem de teknik olarak deneyim gerektirir. İlerleyen dönemlerde teknolojik gelişmelerin daha da artmasıyla hastalar daha erken evrelerde saptanabilecek ve operabiliteleri artacaktır. Özellikle birim ve merkezlerin de oluşturulmasıyla düşük morbidite ve mortaliteyle daha uzun sağkalım oranları sağlanabilecektir.

Çalışmamızda 1 yıllık total sağkalım %63 iken 3 yıllık sağkalım %37 ve 5 yıllık sağkalım %16'dır. Sakata ve ark.[45] 5 yıllık sağ kalımı %68 olarak belirtmiş olup bizim çalışmamıza göre daha iyi bir sonuç vermişlerdir. Sadece ampulla kaynaklı tümörleri çalışmaya dahil etmeleri aradaki sağkalım farkını yaratmaktadır. Lee ve ark.[46] yaptıkları çalışmalarda ampuller tümörlerin en iyi sağ kalıma sahip olduğu bilinen bir analiz. Fakat genel olarak baktığımızda Farid ve ark.[41] 5 yıllık sağ kalımı %27 ve Lee ve ark.[46] median sağkalımı 28- 31 ay olarak yayımlamış olup bizim çalışmamızla benzerdir.

Tümör diferensiyasyonu kötüye gittikçe total sağ kalım azalmaktaydı, bu multivariate analizde anlamlı olarak bulunmuş ve literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.[47,48]

Perinöral invazyon varlığı bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak sağ kalımı azaltıcı yönde etki göstermiş ve kötü prognoz belirteci olarak anlamlı bulunmuştur. Saluja ve ark.[43] ampuller tümörlerle yaptığı çalışmada da perinöral invazyonun varlığı kötü prognozu desteklemektedir.

Lenf nodu pozitifliği kötü prognoz için bir belirteç olarak bildirilmiştir.[47-49] Pankreasbaşı tümörleri yukarıda belirtilen çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da baskın tümördür ve literatürle uyumlu olup lenf nodu pozitifliği total sağkalıma doğrudan etkili bulundu.(p:0,005) Fakat Farid ve ark[41] , Choi ve ark.[50] ve Doepker ve ark.[51] lenf nodu pozitifliğinin genel sağkalım için anlamlı bir öngörücü olmadığını, ancak çok değişkenli analizde nüksü öngörmeye anlamlı olduğunu belirttiler. Sadece ampuller tümörlerle çalışma yapmış olmaları sebebiyle bizimle aynı sonuca ulaşamadıkları kanısındayız. Pozitif lenf nodu sayısının önemi, geçmişte bazı yazarlar tarafından anlamlılık düzeyi yüksek olarak bildirilmiş olsa da, hala tartışmalıdır.[50, 52] Rezeksiyon sonrası elde edilen total lenf nodu sayısının fazlalığının uzun dönem sağ kalıma etkisi literatüre bakılarak çalışılmıştır.[52, 53] Fakat bizim çalışmamızda Farid ve ark.[41] olduğu gibi lenf nodu sayısının total sağkalıma herhangi bir etkisi yoktu.

Çalışmamızda hem tümörün T evresinin hem de N evresinin hastalıksız sağkalımda ve total sağkalımda herhangi bir etkisi yoktu.Kang ve ark.[54] 1000 hastadan fazla ampuller kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada TNM evreleme sisteminin etkisine baktılar ve onlarda herhangi bir etki görmedi. Bu durum bilim insanlarını yeni lenf nodu evreleme sitemlerine doğru götürdü.[52, 53] Saluja ve ark.[43] yaptığı çalışmada ampuller kanserli hastaların prognozunu belirlemede LNR ve LODDS evreleme sisteminin doğrudan etkili olduğu gösterilmiş ve TNM(AJCC 8 ed.) ‘den anlamlı olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise tek değişkenli analizlerde hem LNR hem de LODDS anlamlı olarak bulunsada çoklu değişkenlerde herhangi bir etkisi görülmedi. Bizim çalışmamızda anlamlı olmamasının sebebini farklı orijinli tümörlerde çalışma yapmamız olduğu kanısındayız.

NCCN 2016’ya göre yüksek volümlü merkez yılda 20 vakanın üzerinde PD yapılan olarak tarif edilmektedir. Son olarak Hollanda’dan yapılan bir çalışmada 4 yılda 40’ın üzerinde pankreas cerrahisi yapılan merkezlerde komplikasyon ve mortalite oranında azalma görülmüştür[55]. Çalışmamızda yapılan operasyonlar gruplandığında C(2018-2019) grubunda yapılan operasyonlarda total sağkalımın

%6 oranında artığı gözlenmiş olup hastane volümünün bu dönemde artması ve vakaların çoğunu tek cerrah yapmasının neden olduğu kanısındayız.

Tümörün T evresinin sadece hastalıksız sağkalımda anlamlı olması, total sağkalıma bir etkisinin olmaması dikkat çekiciydi ve literatür ile uyuşmuyordu. Bizim yaptığımız operasyonlarda tümörlerin çoğunluğunun T2 evresinde olması T4 tümör sayısının yalnızca 4 hasta olmasına bağlı olduğu kanısındayız.

Sonuç olarak her ne kadar periampuller bölge tümörleri 4 farklı orijinden kaynaklı tümörler olsa da tanı ve yapılan cerrahileri ortak tümörlerdir. Her kanserde olduğu gibi bu bölge tümörlerindedoğru evrelendirme hastaların takip ve tedavilerinde önem arzetmektedir. Bu nedenle spesimende çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ve pozitif lenf nodu sayısı, diğer patolojik parametreler kadar önem arzetmektedir. Total sağ kalımda tekli değişken analizlerde LODDS'un anlamlı olması, hastalıksız sağkalımda LNR'nin kuvvetli bir beliteç olarak çıkması ve hem sensitivitesinin hem de spesifitesinin yüksek olması bu durumu desteklemektedir. Periampuller tümörlerde çok değişkenli analizlerde LODDS ve LNR nin total sağkalıma duyarlılığı ve özgüllüğü değerlendirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Giriş: Lenf nodu metastazı periampuller kanserli hastalar için olumsuz prognozun güçlü bir belirtisidir. Fakat lenf nodlarına göre yapılan evrelendirmelerde hastaların sağkalımlarının farklı olması dikkatimizi çekti. Aynı evredeki hasta farklı prognoza sahip olması; yeni bir evreleme sistemi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Biz çalışmamızda lenf nodu metastazı olan veya olmayan hastaların ; AJCC 8. Eth göre TNM, lenf nodunun total lenf noduna oranı(LNR), pozitif lenf nodların logaritması (LODDS) gibi evrelendirmelerin sağ kalıma olan etkisini değerlendirdik.

Materyal Metod: Ocak 2014 – Aralık 2021 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniğinde cerrahi rezeksiyon yapılan 213 tane hasta geriye dönük incelendi. Bu hastaların demografik verileri yanısıra pozitif lenf nodu, total lenf nodu sayısı, LNR, LODDS, histopatolojik verileri birleştirilerek hem total sağkalımları hem de hastalıksız sağkalımları analiz edildi. Her evrelendirme sistemi birbiri içerisinde ve karşılaştırılarak prognoza olan etki analiz edildi. Lenf nodu evrelendirme sistemlerinin özgüllüğü zaman eğrisine göre spesifitesi ve sensitivitesine bakıldı(ROC).

Sonuç : The retrospectively collected data of 213 patients who underwent pancreatoduodenectomy for APC was analyzed after excluding 51 patients for various reasons.66(%40) hastada hastada lenf nodu pozitifliği mevcuttu.İstatistiksel olarak hem total sağaklımda hem de hastalıksız sağ kalımda pozitif lenf nodu olumsuz bir belirteçti. Takip edilen hastaların median total sağkalım 27 ay olarak gerçekleşti. Periampuller bölge tümörleri 4 farklı orijini olmasından dolayı total sağkalımları da farklıydı. Median totalsağkalım ampuller tümörlerde 40 ay olarak gerçekleşirken, distal koledok tümörlerinde 22 ay olarak gerçekleşti. Totalsağkalıma etki eden faktörler pozitif lenf nodu, tümör lokasyonu, tümör diferensiyasyonu,perinöral invazyon olurken, hastalıksız sağkalıma etki eden fakörler pozitif lenf nodu, LNR, tümörün T evresi etkili olmuştur.

Tartışma: Hastaliksız sağkalımı belirlemede LNR diğer evrelem sistemlerine göre daha iyi olmasına rağmen periampuller tümörlerin prognozunu belirlemek multifaktöriyel bir olaydır. Bu sebeble LNR,LODDS gibi evrelendirme sistemlerinin henüz özgüllüğü prognoz açısından yeterli değildir ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.



7. ABSTRACT

Background: Lymph node metastasis is a strong predictor of an unfavorable prognosis for patients with periampullary cancer. However, we noticed that the survival rates of the patients were different in the staging made according to the lymph nodes. The patient at the same stage has a different prognosis; reveals the necessity of a new staging system. In our study, patients with or without lymph node metastases; We evaluated the effect of staging such as TNM according to AJCC 8. Eth, ratio of lymph nodes to total lymph nodes (LNR), logarithm of positive lymph nodes (LODDS) on survival.

Methods: Between January 2014 and December 2021, 213 patients who underwent surgical resection at Akdeniz University General Surgery Clinic were retrospectively analyzed. In addition to the demographic data of these patients, positive lymph node, total lymph node count, LNR, LODDS, and histopathological data were combined to analyze both their total and disease-free survival. Each staging system was analyzed within and compared to each other, and the effect on the prognosis was analyzed. The specificity, specificity and sensitivity of the lymph node staging systems according to the time curve were evaluated (ROC).

Results: The retrospectively collected data of 213 patients who underwent pancreatoduodenectomy for APC was analyzed after excluding 51 patients for various reasons. Lymph node positivity was present in 66 (40%) patients. Statistically, positive lymph node was a negative marker in both total survival and disease-free survival. The median total survival of the patients followed was 27 months. Since periampullary tumors had 4 different origins, their total survival was also different. Median total survival was 40 months in ampullary tumors and 22 months in distal common bile duct tumors. While the factors affecting total survival were positive lymph node, tumor location, tumor differentiation, perineural invasion, the factors affecting disease-free survival were positive lymph node, LNR, T stage of the tumor.

Conclusion: Although LNR is better in determining disease-free survival than other staging systems, determining the prognosis of periampullary tumors is a multifactorial event. For this reason, the specificity of staging systems such as LNR, LODDS is not yet sufficient in terms of prognosis and more studies are needed.



8. KAYNAKLAR

1. Chan, C., et al., *Clinical behavior and prognostic factors of periampullary adenocarcinoma*. Ann Surg, 1995. **222**(5): p. 632-7.
2. Andersen, D.K., *Schwartz Principle of Surgery*. 2016. 1413-1440.
3. Yeo, C.J., et al., *Periampullary adenocarcinoma: analysis of 5-year survivors*. Ann Surg, 1998. **227**(6): p. 821-31.
4. Fernandez-Cruz., L., *Periampullary carcinoma*, in *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented.*, M.J. Holzheimer RG, Editor. 2001.
5. Braasch, J.W. and S.J. Camer, *Periampullary carcinoma*. Med Clin North Am, 1975. **59**(2): p. 309-14.
6. Jennings, R.E., et al., *Human pancreas development*. Development, 2015. **142**(18): p. 3126-37.
7. Gray H. Lewis WH, ed. *Gray's Anatomy of the Human Body*. 20th ed. New York, NY: Bartleby.com; 2000.
8. Gregg, J.A., A.P. Monaco, and W.V. McDermott, *Pancreas divisum. Results of surgical intervention*. Am J Surg, 1983. **145**(4): p. 488-92.
9. Sinнатamby CS. *Last's Anatomy: Regional and Applied*. 10th ed. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 1999.
10. Lin, P.H. and E.L. Chaikof, *Embryology, anatomy, and surgical exposure of the great abdominal vessels*. Surg Clin North Am, 2000. **80**(1): p. 417-33, xiv.

11. MONKHOUSE, W.S., *Sinnatamby CS. Last's Anatomy: Regional and Applied. 10th ed. . Journal of Anatomy*, 1999. **197**(3): p. 513-518.
12. *Surgery for Pancreatic and Periapillary*
Cancer Principles and Practice. Springer.
13. Conlon, K.C., D.S. Klimstra, and M.F. Brennan, *Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors*. *Ann Surg*, 1996. **223**(3): p. 273-9.
14. Brat, D.J., et al., *The structural basis of molecular genetic deletions. An integration of classical cytogenetic and molecular analyses in pancreatic adenocarcinoma*. *Am J Pathol*, 1997. **150**(2): p. 383-91.
15. Achille, A., et al., *Cancers of the papilla of vater: mutator phenotype is associated with good prognosis*. *Clin Cancer Res*, 1997. **3**(10): p. 1841-7.
16. Kayahara, M., et al., *Surgical strategy for carcinoma of the papilla of Vater on the basis of lymphatic spread and mode of recurrence*. *Surgery*, 1997. **121**(6): p. 611-7.
17. Ahn, D.H. and T. Bekaii-Saab, *Ampullary cancer: an overview*. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2014: p. 112-5.
18. Midwinter, M.J., et al., *Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours*. *Br J Surg*, 1999. **86**(2): p. 189-93.
19. Sohn, T.A., et al., *Adenocarcinoma of the duodenum: factors influencing long-term survival*. *J Gastrointest Surg*, 1998. **2**(1): p. 79-87.
20. Ocasio Quinones, G.A., M.Z. Khan Suheb, and A. Woolf, *Small Bowel Cancer*, in *StatPearls*. 2022: Treasure Island (FL).

21. Fang, Y. and X. Ding, *Current status of endoscopic diagnosis and treatment for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors*. Scand J Gastroenterol, 2021. **56**(5): p. 604-612.
22. Nakeeb, A., et al., *Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors*. Ann Surg, 1996. **224**(4): p. 463-73; discussion 473-5.
23. G. Hunter (editor); Raphael E. Pollock (editor); Dana K. Andersen (editor), D.L.D.e.J.B.M.e.T.R.B.e.L.S.K.e.F.C.B.e.J., *Schwartz's principles of surgery*. 2019: McGraw-Hill.
24. Tol, J.A., et al., *Impact of lymph node ratio on survival in patients with pancreatic and periampullary cancer*. Br J Surg, 2015. **102**(3): p. 237-45.
25. Talamini, M.A., et al., *Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience*. Ann Surg, 1997. **225**(5): p. 590-9; discussion 599-600.
26. Conlon, K.C., et al., *The value of minimal access surgery in the staging of patients with potentially resectable peripancreatic malignancy*. Ann Surg, 1996. **223**(2): p. 134-40.
27. John, T.G., et al., *Carcinoma of the pancreatic head and periampullary region. Tumor staging with laparoscopy and laparoscopic ultrasonography*. Ann Surg, 1995. **221**(2): p. 156-64.
28. Tsai, S., et al., *Multimodality Therapy in Patients With Borderline Resectable or Locally Advanced Pancreatic Cancer: Importance of Locoregional Therapies for a Systemic Disease*. J Oncol Pract, 2016. **12**(10): p. 915-923.
29. Vreeland, T.J. and M.H.G. Katz, *Timing of Pancreatic Resection and Patient Outcomes: Is There a Difference?* Surg Clin North Am, 2018. **98**(1): p. 57-71.

30. Esposito, I., et al., *Most pancreatic cancer resections are R1 resections*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(6): p. 1651-60.
31. Fatima, J., et al., *Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: implications of positive margin on survival*. Arch Surg, 2010. **145**(2): p. 167-72.
32. Verbeke, C.S., *Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet?* Histopathology, 2008. **52**(7): p. 787-96.
33. Tol, J.A., et al., *Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS)*. Surgery, 2014. **156**(3): p. 591-600.
34. Ducreux, M., et al., *Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2015. **26 Suppl 5**: p. v56-68.
35. Farnell, M.B., D.M. Nagorney, and M.G. Sarr, *The Mayo clinic approach to the surgical treatment of adenocarcinoma of the pancreas*. Surg Clin North Am, 2001. **81**(3): p. 611-23.
36. JOHN L. CAMERON, M., FACS, CORINNE SANDONE, MA, CMI, *ATLAS OF GASTROINTESTINAL SURGERY VOLUME ONE SECOND EDITION*. 2 ed, ed. B.D. Inc. Vol. 1. 2007.
37. Albores-Saavedra, J., et al., *Cancers of the ampulla of vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program*. J Surg Oncol, 2009. **100**(7): p. 598-605.
38. Sugimoto, K., et al., *Proposal of new classification for stage III colon cancer based on the lymph node ratio: analysis of 4,172 patients from multi-institutional database in Japan*. Ann Surg Oncol, 2015. **22**(2): p. 528-34.

39. Slidell, M.B., et al., *Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(1): p. 165-74.
40. Pawlik, T.M., et al., *Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer*. Surgery, 2007. **141**(5): p. 610-8.
41. Farid, S.G., et al., *Prognostic value of the lymph node ratio after resection of periampullary carcinomas*. HPB (Oxford), 2014. **16**(6): p. 582-91.
42. Olakowski, M., E. Grudzinska, and S. Mrowiec, *Pancreaticojejunostomy-a review of modern techniques*. Langenbecks Arch Surg, 2020. **405**(1): p. 13-22.
43. Saluja, S.S., et al., *Impact of lymph node staging systems in predicting outcome in patients with ampullary cancer*. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg, 2020. **24**(4): p. 484-495.
44. He, C., et al., *Surgical management of periampullary adenocarcinoma: defining an optimal prognostic lymph node stratification schema*. J Cancer, 2018. **9**(9): p. 1667-1679.
45. Sakata, J., et al., *Assessment of the nodal status in ampullary carcinoma: the number of positive lymph nodes versus the lymph node ratio*. World J Surg, 2011. **35**(9): p. 2118-24.
46. Lee, S.R., et al., *Lymph node ratio predicts local recurrence for periampullary tumours*. ANZ J Surg, 2014. **84**(5): p. 353-8.
47. Hurtuk, M.G., et al., *Does lymph node ratio impact survival in resected periampullary malignancies?* Am J Surg, 2009. **197**(3): p. 348-52.

48. Hatzaras, I., et al., *Predictors of survival in periampullary cancers following pancreaticoduodenectomy*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(4): p. 991-7.
49. Jarufe, N.P., et al., *Favourable prognostic factors in a large UK experience of adenocarcinoma of the head of the pancreas and periampullary region*. Dig Surg, 2004. **21**(3): p. 202-9.
50. Choi, S.B., et al., *Surgical outcomes and prognostic factors for ampulla of Vater cancer*. Scand J Surg, 2011. **100**(2): p. 92-8.
51. Doecker, M.P., et al., *Clinicopathologic and survival analysis of resected ampullary adenocarcinoma*. J Surg Oncol, 2016. **114**(2): p. 170-5.
52. Shamseddine, A.I., et al., *Lymph node ratio is an independent prognostic factor after resection of periampullary malignancies: data from a tertiary referral center in the middle East*. Am J Clin Oncol, 2014. **37**(1): p. 13-8.
53. Falconi, M., et al., *Prognostic relevance of lymph node ratio and number of resected nodes after curative resection of ampulla of Vater carcinoma*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(11): p. 3178-86.
54. Kang, H.J., et al., *Increased number of metastatic lymph nodes in adenocarcinoma of the ampulla of Vater as a prognostic factor: a proposal of new nodal classification*. Surgery, 2014. **155**(1): p. 74-84.
55. van der Geest, L.G., et al., *Volume-outcome relationships in pancreatoduodenectomy for cancer*. HPB (Oxford), 2016. **18**(4): p. 317-24.