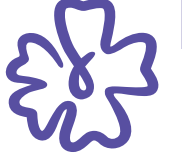


VOLUME: 6/1

OCAK 2018

ISSN 0094-0143



TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ

PANKREAS KANSERİ

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın Hekimlere Hediyesidir.

www.kanservakfi.com



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.*



KANSER GÜNDEMİ
Volume: 6/1, Ocak 2018

PANKREAS KANSERİ

**Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar
Anısına**

Kapak & Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

•

Basım Tarihi

Ağustos 2018

•

Basım Yeri

Ufuk Matbaa

Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71

•

Yazışma Adresi

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com

www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi

Dr. Metin Ertem

Editör

Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü

Dr. Salih Pekmezci

Dr. Kaya Sarıbeyoğlu

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Gülen Bülbül Doğusoy

Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı

Dr. Mustafa Kerem

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Çiğdem Akyol Beyoğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Dr. Şafak Emre Erbabacan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Dr. Mehmet Velidedeoğlu

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Salih Pekmezci

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Osman Şimşek

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Bülent Gürbüz

VKV Amerikan Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Serkan Zenger

VKV Amerikan Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Çağrı Bilgiç

VKV Amerikan Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Orhan Bilge

VKV Amerikan Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Selma Bozcan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Dr. Yusuf Erzin

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Dr. Zeynep Hande Turna

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Dr. Kaya Sarıbeyoğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Atakan Özkan

İstanbul Medicine Hospital

Dr. Ertuğrul Göksoy

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Kaya Sarıbeyoğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**Türkiye Kanslerle Savaş Vakfı
Bağış Hesapları**

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

İşbankası Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06

ÖNSÖZ

Kanser Gündemi 6. yılına girdi. Tematik, çok kapsamlı sayılar yayınlandı. Emegi geçen tüm yazarlara, sayı editörlerine müteşekkirimiz. Hepsi, gerçekten, konuyla ilgili hekimler için, bir başvuru kaynağı niteliğindedir. Dağıtımda, bu güzel sayıların hekimlerimize ulaşmasında, aynı ölçüde başarılı olduk mu, bilmiyoruz. Ancak, sözkonusu dergilere kanservakfi.com adresinden ulaşma imkanının da varolduğunu hatırlatmak isteriz.

Geçen yılın son sayısı önsözünde, derginin zamanında yayınlanması konusunda sorunlar olduğunu belirtmiştik. Bu sorunlar temel olarak, yazarların farklı kurumlardan olması, yazıları zamanında yetiştirememeleri dışında, ekonomik gerekçeler de söz konusuydu. Ve bu gerekçeler, giderek ağırlık kazandı. Dolayısıyla, bu sayıdan itibaren Kanser Gündemi'ni yılda 4 sayı yerine, 3 sayı olarak (Ocak, Mayıs, Eylül) yayınlamaya karar verdik.

Pankreas kanserleri, yazarların da bahsettiği gibi, kötü seyirli ve seyrek de rastlanmayan tümörlerdir. Bu sayıda yine, konunun uzmanı yazarların, aydınlatıcı, yol gösterici yazılarını bulacaksınız. Bir sonraki "sürenal tümörleri" sayısında buluşma dileğiyle.

Prof. Dr. Metin ERTEM
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Başkanı

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY
Editör

SAYI EDITÖRÜ ÖNSÖZÜ

Değerli okurlar,

Türkiye Kanselerle Savaş Vakfı'nın bilimsel süreli yayını organı Kanser Gündemi dergisinin "Pankreas Kanseri" özel sayısını dikkatinize sunmaktan büyük mutluluk duyuyoruz. Pankreas kanseri, son yıllarda üzerinde çok konuşulan tıbbi konulardan biri haline geldi. Tetkik olanaklarının artması ve gelişmesi, cerrahi ve anesteziadaki ilerlemeler ve de yeni onkolojik tedavi yaklaşımlarının başarıyla uygulanmaya başlanması pankreas kanserini artık tedavi edilebilir bir hastalık haline getirdi. Pankreas kanseri konusunda yüksek deneyimi olan merkezlerde multi-disipliner bir yaklaşımla hastalara en iyi tedavi seçeneklerini sunmak artık mümkün. Ne var ki pankreas kanserinin erken tanısı ve etkin tedavisi konusunda arzu edilen noktanın maalesef hala gerisindeyiz. Bu nedenle bilgilerimizi ve deneyimlerimizi paylaşmaya olan gereksinimimiz artarak sürüyor. Elinizde bulunan bu özel sayının önemli bir görevi de bilgilerin ve deneyimlerin paylaşılmasıyla birlikte farkındalıklarımızın da artması olacak. Ümit ederiz bu sayıda yer alan yazıları ilgiyle okuyacak ve günlük pratiğinizde yararlanacaksınız.

Pankreas kanseri özel sayısında her biri birbirinden değerli yazarlar, derin bilgi sahibi oldukları konuları ayrıntılarıyla kaleme aldılar ve deneyimlerini aktardılar. Bu sayının editörleri olarak hepsine ayrı ayrı içtenlikle teşekkür etmeyi bir borç biliyoruz.

Son olarak bize bu önemli görevi veren Kanser Gündemi dergisinin editörü Prof. Dr. Sabri Ergüney ile Türkiye Kanselerle Savaş Vakfı Başkanı Prof. Dr. Metin Ertem'e özel olarak teşekkür etmek istiyoruz.

Prof. Dr. Salih PEKMEZCİ

Prof. Dr. Kaya SARIBEYOĞLU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

Pankreas Tümörlerinde Histopatoloji ve Sitoloji	9
Prof. Dr. Gülen Bülbül Doğusoy <i>Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı</i>	
Kılavuzlar Eşliğinde Pankreas Kanserine Yaklaşım	22
Prof. Dr. Mustafa Kerem <i>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Anestezi ve Yoğun Bakımcı Gözüyle Pankreas Cerrahisi	29
Uzm. Dr. Çiğdem Akyol Beyoğlu, Doç. Dr. Şafak Emre Erbabacan <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı</i>	
Pankreas Kanseri Tanısında Laboratuvar İncelemeleri ve Girişimsel Yöntemler	37
Doç. Dr. Mehmet Velidedeoğlu <i>İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Pankreas Kanseri Cerrahisinde Teknik Özellikler ve Rezektabiliteyi Arttıran Yaklaşımlar	47
Prof. Dr. Salih Pekmezci, Doç. Dr. Osman Şimşek <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Pankreas Cerrahisinde Komplikasyon Yönetimi	57
Uzm. Dr. Bülent Gürbüz, Uzm. Dr. Serkan Zenger, Uzm. Dr. Çağrı Bilgiç, Prof. Dr. Orhan Bilge <i>VKV Amerikan Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği</i>	
Küratif Tedavi Edilemeyen Pankreas Kanserinde Ağrı, Sarılık, Kilo Kaybı Palyasyonu	67
Uzm. Dr. Selma Bozcan, Prof. Dr. Yusuf Erzin <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı</i>	
Pankreas Kanserinde Takip, Bakım ve Destekleyici Tedaviler	75
Prof. Dr. Zeynep Hande Turna <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı</i>	
Pankreasın Neoplastik Kistleri	78
Prof. Dr. Kaya Sarıbeyoğlu ⁽¹⁾ , Yrd. Doç. Dr. Atakan Özkan ⁽²⁾ <i>(1) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i> <i>(2) İstanbul Medicine Hospital</i>	
Pankreasın Nöroendokrin Tümörleri	83
Prof. Dr. Ertuğrul Göksoy, Prof. Dr. Kaya Sarıbeyoğlu <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
AJCC Kanseri Evreleme Atlası	87
Prof. Dr. Sabri Ergüney (Çeviri Editörü) <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Yazım Kuralları	101



PANKREAS TÜMÖRLERİNDE HİSTOPATOLOJİ VE SİTOLOJİ

Dr. Gülen Bülbül Doğusoy

Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı

Özet:

Pankreasın duktal tümörleri, çeşitlilik gösterir ve desmoplastik stromal yanıt ile karakterizedir. En önemli duktal tümör, pankreatobiliyer-tip adenokarsinom (PBAK) adı da verilen pankreatik duktal adenokarsinom (PDAK)'dur. PDAK'ların çoğu (%60-70) pankreasın baş kısmında yerleşir, çoğu soliterdir. Mikroskopik olarak, yoğun stroma içinde düzensiz ve karışık, genellikle küçük ve dağınık tubuler ve glandüler yapılar yapan atipik hücrelerden oluşur. PDAK'ı kesin ayırabilen bir immunohistokimyasal belirteç yoktur. Pankreas kanseri, 8. Baskı TNM sistemine göre evrelendirilir. Tümör çapı, yüksek grade, perinöral ve lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu sağkalım ile ters ilişkilidir. Pankreasın preinvaziv duktal neoplazileri Pankreatik intraepitelyal neoplazi ve intraduktal (papiller müsinöz/tubulopapiller) neoplazidir.

Abstract:

Pancreatic ductal tumours exhibit variations and characterized by desmoplastic stromal response. The most important ductal tumor is pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), also called pancreato-biliary-type adenocarcinoma (PBAC). Most PDAC's (60-70%) are located in the head of the pancreas, most are solitary. Microscopically, it is composed of atypical cells forming irregular and complex, usually small and scattered tubular and glandular structures in the dense stroma. There is no immunohistochemical marker that can precisely separate the PDAC. Pancreatic cancer is staged according to the 8th edition TNM system. Tumor diameter, high grade, perineural and lymphovascular invasion, lymph node involvement are inversely related to survival. Preinvasive ductal neoplasia of the pancreas are pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal (papillary mucinous / tubulopapillary) neoplasia.

DUKTAL TÜMÖRLER

Pankreas tümörlerinin çoğu duktal kökenlidir (Tablo 1). Pankreasın duktal tümörleri, çeşitlilik gösterir ve duktal farklılaşma, tubuler ve papiller yapılar, müsin yapımı (seröz tümörler hariç) ve/veya intraduktal büyüme ile karakterizedir. En önemli duktal tümör, *pankreatobiliyer-tip adenokarsinom* (PBAK) adı da verilen pankreatik duktal adenokarsinom (PDAK)'dur. Tümörün tipik özelliği, yoğun desmoplastik stromal yanıtıdır.

Sentroasiner/interkale kanal kökenli olduğuna inanılan, müsinöz olmayan hücrelerle karakterize, belirgin invazyon ve malignite potansiyeli olmayan, tek duktal tümör seröz kistadenomdur.⁽¹⁾

DUKTAL ADENOKARSİNOM

Makroskopik Bulgular

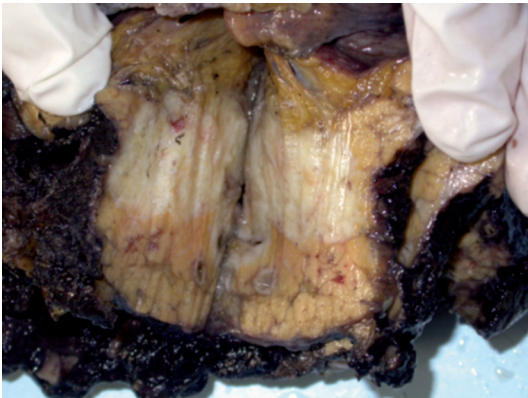
PDAK'ların çoğu (%60-70), pankreasın baş kısmında, geri kalanı gövdede (%5-15) veya kuyruқта (%10-15) yerleşir. Pankreas kanserlerinin çoğu soliterdir ama multifokal de olabilir.^(1,2)

Makroskopik incelemede PDAK'lar, bezin normal lobüler yapısının yerini alan genellikle belirsiz sınırlı,

skiröz, sert kitle (Resim 1) şeklinde görülür. Ortalama 2,5-3,5 cm boyuttadır.^(1, 2) Pankreas başı yerleşimliler safra kanalı veya pankreas kanalını invaze eder, kanalların proksimalini genişletir.^(1, 2) İleri karsinomlar Vater ampullasını veya duodenum duvarını invaze eder. Gövde ve kuyruktakiler pankreas kanalını tıkar, geri kalan parankimde duktus dilatasyonu, retansiyon kistleri ve parenkimin fibröz atrofisi gibi sekonder değişikliklere yol açar. Makroskopik olarak kronik pankreatitin invaziv PDAK'dan ayrımı genellikle zordur.⁽¹⁾ Bazı ender olgularda tüm organ tutulur, bunlar genellikle intraduktal neoplazilerden gelişmiş olanlardır.⁽²⁾ Kesit yüzü sarı-beyaz renklidir. Kanama ve nekroz nadirdir,⁽¹⁾ mikrokistler olabilir.^(1, 2)

TABLO 1 Pankreasın Primer Epitelial Tümörlerinin Histolojik Sınıflaması

Histoloji	Tümör Tipi
Benign	Seröz kistadenom (SCA)
Noninvaziv	Pankreatik intraepitelial neoplazi (PanIN)
	Intraduktal papiller müsinöz tümör (IPMN)
	Intraduktal tubulopapiller tümör (ITPN)
	Müsinöz kistik tümör (MKN)
Malign	Duktal adenokarsinom
	Medüller karsinom
	Osteoklast benzeri dev hücreli indifferansiyel karsinom
	IPMN ilişkili invaziv karsinom
	ITPN ilişkili invaziv karsinom
	MKN ilişkili invaziv karsinom
	Asiner hücreli karsinom (AHK)
	Asiner hücreli kistadenokarsinom
	Pankreatik nöroendokrin tümör (PanNET)
	Az Diferansiyel Nöroendokrin Karsinom
	Mikst karsinomlar
	Mikst asiner-nöroendokrin karsinom
	Mikst asiner- duktal karsinom
	Mikst asiner-duktal-nöroendokrin karsinom
	Mikst duktal-nöroendokrin karsinom
	Pantreatoblastom
	Solid psödopapiller tümör (SPN)



Resim 1: Belirsiz sınırlı, skiröz, sert kitle şeklinde görünen pankreas duktal adenokarsinomunun makroskopik görünümü

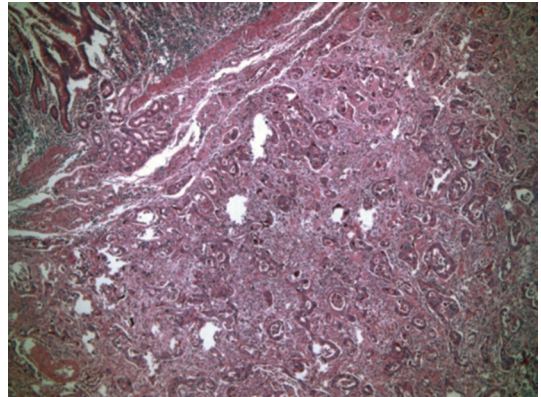
Mikroskopik Bulgular

Duktal karsinom genellikle yoğun stroma içinde düzensiz, genellikle küçük ve dağınık tubuler ve glandüler yapılar yapan atipik hücrelerden oluşur. (Resim 2)^(1, 2) Bir ya da iki tabakalı alçak (basık) küboidal hücrelerle döşelidir. Çekirdekler, normal duktal hücrelerinkinden daha büyüktür ve çekirdek/sitoplazma oranı artmıştır. Pleomorfizm, nükleol belirginliği ve seyrek olmakla birlikte mitotik figürler bulunur. Hücrelerde polarite kaybı vardır. Genellikle serbest müsin eşliğinde tam olmayan duktus yapıları (abortif gland oluşumu) karsinom için diagnostiktir.⁽²⁾ Alsiyan mavisi-PAS ile boyanan sialo ve sülfomüsin yaparlar.⁽¹⁾

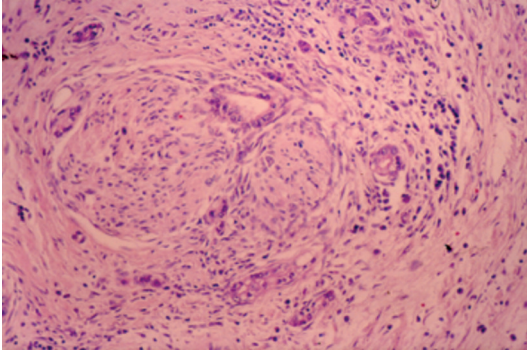
Çoğu PDAK iyi veya orta derecede diferansiyedir.^(1, 2) Az diferansiyel olanlarda müsin yapımı da azalır. Arada tümöral olmayan yapılar bulunabilir.⁽¹⁾ Kanser kanalları boyunca uzanabilir. (duktusların kanerizasyonu)⁽²⁾

Küçük damarlar içine, sinirler çevresine ve içine invazyon tanı esnasında çoğunlukla bulunabilir. Pankreas dışındaki sinirlere yayılım daha kısa sağkalım ile ilişkilidir.⁽²⁾ Lenfovasküler invazyon, bölgesel lenf nodları ve karaciğer, akciğer veya adrenal metastazlarına yol açar.⁽⁴⁾

Çevre yağ dokusu içinde mikroodaklar ve damar invazyonu bulunabilir.^(5, 6) Muskuler damarlara yakın komşuluktaki glandular da tanıda yardımcıdır.⁽¹⁾ Pankreas çevresindeki LN'ları genellikle metastatik odaklar içerir, tutulan LN'nun yeri kanserin lokalizasyonuna göre değişir. Çevre pankreatik parankimde sıklıkla intraduktal neoplazi (prekürsör lezyonlar), atrofi (tümör tarafından doğrudan sıkıştırılma veya kanal tıkanıklığı sonucunda), adacıklar ve nöroendokrin hücrelerin sayısında "göreceli" artış (adacık kümeleri) görülür.



Resim 2a: Yoğun stroma içinde düzensiz ve karışık, küçük ve dağınık tubuler ve glandüler yapılar yapan atipik hücrelerden oluşan duktal adenokarsinomun mikroskopik görünümü (H-E).



Resim 2b: Perinöral ve intranöral invazyon (H-E).

İmmünohistokimyasal ve Moleküler Özellikler

Bugün için PDAK' u, reaktif glandüler yapılardan ve ya pankreas dışındaki müsin yapan adenokarsinomlar (Ör. Safra yolu karsinomları)' dan kesin ayırabilen bir immünohistokimyasal belirteç yoktur ama bazıları nadiren tanıda ve primer tümörü metastatik hastalıktan ayırt etmede yararlı olabilir. Tümör hücreleri, normal pankreas hücreleri gibi, CK7, CK8, CK18, CK19, CK17, Cam5.2,⁽²⁾ MUC1, MUC3, MUC4, MUC5AC, MUC6, CA19-9, CA125, CEA(m),^(1, 2) B72.3,⁽¹⁾ DUPAN-2, TAG72, HER-2/neu ve p16 pozitif, buna karşılık MUC2 ve β -catenin^(1, 7-9) ve Vimentin negatiftir.⁽¹⁾ CK20 genellikle fokaldır.^(1, 2) Sialize MUC1 glikoprotein ekspresyonu (membranöz veya sitoplazmik) daha agresif hastalık için, MUC2, intraduktal papiller müsinöz tümör (IPMN) ve kolloid karsinomda daha yavaş seyir için belirteç olarak görülür. MUC4, sitolojik atipi ve yapısal bozuklukların artışı ile progresif olarak artar.^(7, 8, 11, 12) PDAKlar, nöroendokrin belirteçleri (Chromogranin A, synaptophysin) ve ekzokrin enzimleri (tripsin, kemotripsin, lipaz) eksprese etmez.⁽¹⁾

Pankreas karsinomunda kromozom anomalileri sıktır.⁽²⁾ Bildirilen değişiklikler gen kaybı ve artışları ile genel kromozomal instabilitedir.⁽¹⁾ Bunların en sık olanları 8q (%90 olguda), 17p (%90), 1p (%60) ve 9p (%85) kaybıdır. Duktal karsinomun çoğu diploid olmayıp; anrezektabdır ve daha kısa sağkalıma sahiptir. Her kanserde ortalama 5 düzine gen içi mutasyon toplandığı bulunmuştur.⁽¹⁾ Pankreas tümörlerinde kritik rol oynayan sürücü mutasyonlar, CDKN2A, TP53 ve SMAD4' dür. Karsinojenik yolda K-RAS ve HER-2/neu erken, p16 ve p53 ile SMAD4 (DPC4) değişiklikleri ise geç görülür. Özellikle kodon 12'deki K-RAS mutasyonları en yaygın olanıdır. (>%90)(1, 13-18) Kan, dışkı, pankreas sıvısından KRAS mutasyonu saptanabilir.⁽¹⁾ Kromozom 18q21.1'da bulunan büyüme faktörünün (TGF) dönüştürme sinyal yolundaki tümör süpressör geni SMAD4 (DPC4) (bir nükleer transkripsiyon faktörü) kötü gidişle

ilişkili PDAK' ların yaklaşık yarısında inaktiftir,^(14, 19) immünohistokimyasal ekspresyon kaybının, hem diğer karsinom tiplerinden hem de invaziv lezyonlardan ayırıcı tanıda pankreas kanserinin güçlü bir delili olarak kullanılabilceği savunulmuştur.⁽¹⁾ TGF α ve β , vasküler endotelial büyüme faktörü ve reseptörleri, metallothionein ve CD44v6⁽¹⁾ de eksprese olur. PDAK' dan aşırı eksprese oldukları için bazı moleküller, karsinomdan reaktif glandları ayırmada yardımcı immünohistokimyasal belirteçler olarak (örn, fascin, mesothelin, claudin-4 ve 18, prostat stem cell antigen, annexin A8, ADAM9, KOC, S100AP, S100A6, S100A4, S100A6 ve S100P) kullanılabilir.^(1, 20)

Pankreas kanserli hastaların %10 kadarında aile hikayesi vardır.⁽²¹⁾ Ayrıca bazı pankreas kanserleri, herediter pankreatit, ailesel atipik multipl mole melanom (FAMMM) (p16 ilişkili), BRCA2 akrabalığı, Peutz-Jeghers sendromu ve herediter nonpoliposis kolon kanser ailesi gibi genetik sendromlu hastalarda ortaya çıkar.^(20, 22)

Morfolojik Varyantlar

Köpüksü gland varyantı. Neoadjuvan tedavi alan olgularda da oldukça yaygındır.⁽²³⁾

Vakuollü/Kribriiform varyant. Genellikle vakuoller büyük, dev hücre boyutundadır. Belirgin olduğu zaman lipositlere benzeyebilir ve frozen kesitlerde, bölgesel lenf nodlarında lipogranülom veya dejenere yağ dokusu gibi yanlış tanıya yol açabilir. Vakuollerin bazıları targetoid görünüm oluşturabilen müsinöz materyal içerdiğinde, 'taşlı yüzük hücreli' kanser yanlış tanısı alır; ancak burda hücreler 'zayıf koheziv' tanımı için gerekli olan stromaya infiltre tek tek hücreler ya da kordonlar olarak değil, tipik olarak kribriiform yapı oluşturan kümeler halinde görülür. Özellikle karaciğerde metastatik lezyonlarda tanıda çok yararlı olabilir.⁽²⁴⁾

Büyük Duktus varyantı. İnfiltratif glandlar oldukça büyük ve iyi gelişmiş olabilir, böylece preinvaziv neoplazileri taklit edebilir veya Müsinöz kistik neoplazi (MKN) ile karıştırılabilir. Duktus sınırları tipik olarak düz ve dalgalı, lümeni sıkışmış veya epitel hücreleriyle dolu olan preinvaziv neoplazinin aksine, genellikle çok köşeli sınırlara ve geniş, açık lümen oluşumuna sahiptir. PDAK' ın bu varyantında bazı duktuslarda, papillalar varken, çoğunda epitel düz veya irregülerdir. Bazan kisti döşeyen epitel, invaziv karsinom glandları ile kolonizasyon (kanserezasyon) gösterir.⁽²⁵⁾

Az Diferansiye (Taşlı yüzük hücreli veya hücresiz) varyant. Sık değildir. Aslında pankreasta rastlanırsa daha çok ampulla kökenli olduğu düşünülmelidir.

Papiller Adenokarsinom Olarak Bilinen varyant.

Bu olgular günümüzde çoğunlukla pankreatobiliyer-tip IPMN'ler veya büyük duktus adenokarsinomu olgularıdır. Ayrıca ampüller veya ana safra kanalı karsinomları da genellikle papilla oluşumundan zengindir ve ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.⁽²⁾

Cerrahi Materyalde Ayırıcı Tanı

Duktal adenokarsinomun kronik pankreatit ve daha iyi prognoza sahip olan intraduktal ve diğer pankreatik tümörlerden ayırt edilmesi patologlar için önemli bir problemdir. Kronik inflamasyon ve fibrozis duktal adenokarsinom ile birlikte görülebilir,^(1,2,10) ana kanalı tıkanan herhangi bir tümör, aynı bulgulara yol açar.⁽¹⁾ Otoimmün pankreatit (OİP) de PDAK ile karışabilir. OİP'de duktuslar çevresinde konsantrik dizilen IgG4 pozitif yoğun plazma hücresi infiltrasyonu, storiform yapıda stroma ve venülit karakteristiktir.⁽¹⁾

En önemli ayırım benign invaziv olmayan kanallarla olandır.⁽²⁶⁾ Bunları ayıran immunhistokimyasal belirleyiciler yoktur.⁽²⁶⁾ Lobüler yapının korunması, organoid yapı ve iyi sınırlı nodül formasyonu, benign lezyonlar lehinedir. İnvaziv karsinomlar ne kadar iyi tubul yapsa da genellikle gelişigüzel dağılım ve sınır düzensizlikleri gösterirler.^(1,26) İnvaziv kanallar sıklıkla ait olmadıkları yerde bulunurlar. Örneğin interlobar bölgede küçük-orta çaplı kanalların bulunması, orta çaplı/kalın duvarlı kan damarlarına komşu kanalların varlığı, perinöral invazyon, kanalların ince düz kas hücreleri tarafından çevrilmiş olması (bu vasküler invazyonun belirtisidir), yağ dokusu içinde (herhangi bir asini ve adacık ile ilişkili olmayan), duodenum kas yapısı içinde (majör ve minör ampulla bölgesinden uzakta) kanalların görülmesi gibi özelliklerin hepsi adenokarsinoma aittir.^(1,5,26-28)

İnvaziv olmayan glandlardaki sıkışmış lümen ve ondüle kontur görünümüne karşın invaziv karsinomlarda açılı kontür ve sıklıkla açık, yuvarlak lümen oluşumu görülür. İntroluminal debris, duktusun parsiyel rüptürü ve duktal yapı içinde vakuolizasyon da adenokarsinomların özelliklerindedir. Ancak enzimatik sekresyonların (korpora amilasea benzeri) bulunması daha çok benign oluşumlarda görülmektedir.

PDAK ve benign durumlardaki stromal değişiklikler birbirine çok benzer. Özellikle vakuolizasyon gösteren mikzoid bazofilik veya granülasyon dokusu tipi değişiklikler içermeyen hücreden fakir stromanın zemininde tek tek dağılmış hiperkromatik, yük vagonu şeklindeki çekirdekler genellikle adenokarsinomun göstergesidir.⁽²⁶⁾ ²⁷⁾ Reaktif glandlar ve düşük dereceli PanIN, CEA, B72.3, CA125 gibi glikoproteinler, p53, mesothelin, claudin-4, S100A4 negatiftir.⁽¹⁾

Diğer Benzer Tubuler Adenokarsinomlardan Ayırıcı Tanı

PDAK'lar safra yolu ve safra kesesi kanserlerine morfolojik olarak çok benzer, bu nedenle PBAK'lar grubunun bir parçasıdır. PBAK'lar ayrıca üst gastrointestinal sistem karsinomlarına da morfolojik ve immunhistokimyasal olarak önemli ölçüde benzer.⁽²⁹⁾ İntestinal benzeri bulgular, zayıf koheziv hücresel patern ve berrak hücre paterni, gastrik karsinomlarda, aksine köpüksü glandlar, vakuollenme ve geniş kanal yapıları ise PBAK'larda daha sıktır.

Over karsinomları da pankreas kanserleriyle örtüşen bulgulara sahip olabilir. PBAK'lar overe metastaz yaptığında multiloküler kistik transformasyona uğrar ve kisti döşeyen epitel de tek sıra olduğundan 'primer müsinoz kistadenom' yanlış tanısını alabilir. Ayırım için; bilateral over tutulumu, relatif olarak küçük olması (<8 cm), kompleks yapısal görünüm olmaması (epitelde gruplaşma veya papilla yoktur) ama sitolojik atipinin belirginliği gibi bulgular pankreatobiliyer metastazlar yönündedir. Üstelik kistler arası stromadaki glandlar PBAK'ların özelliklerindedir. Omental veya peritoneal biyopsilerde, tam spesifik olmamakla birlikte WT1, PAX8, SMAD4 pozitifliği overi, MUC5AC ve CK20, az oranda olsa da CDX2 PBAK'ları destekler.^(29,30)

Özellikle, karaciğerdeki metastatik intestinal adenokarsinomlar PBAK'larla karışabilir. Kolon kökenini düşündüren bulgular; yoğun bazofilik, psödostratifikasyonlu çekirdeğin daha kolumnar görünümü, dallanmış daha büyük glandüler ünitler ve intraluminal nekrotik materyal (kirlili nekroz)'dir. PBAK'ların vakuollü paterni ayırıcı tanıda faydalı olabilir. İmmunhistokimyada CK7/MUC1/MUC5AC/MUC6 pozitifliği PBAK, CK20/CDX2/MUC2 profili intestinal tümörler yönündedir.⁽²⁹⁾

Benzer şekilde akciğerdeki pankreatobiliyer metastazlar, sıklıkla primer müsinoz adenokarsinomları taklit eder. Özellikle alveolar boşluklar arası glandlarda köpüksü gland sitolojisi ve değişen derecede sitolojik atipi varsa tanı için yardımcıdır.⁽²⁾

Cerrahi Patolojinin Raporlanması, Frozen, Evreleme ve Prognostik Değerlendirme

Birçok derecelendirme sistemi önerilmiştir. Klopel'in 4 parametreyi- tubuler pattern, müsün üretimi, mitotik aktivite ve nükleer atipi- değerlendiren sistemini Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kabul etmiş^(1,31) ancak günlük uygulamalarda nadiren kullanılmaktadır. Aksine Amerikan Birleşik Kanser Komitesinin / tümör-nod-metastaz (AJCC/TNM) evreleme sistemi sadece tubul ya-

pım oranını kullanır; %95 iyi, %50-95 arası orta derecede ve %50'den az tubul formasyonu kötü diferansiyasyon olarak belirlenir. Son zamanlarda Gleason'un prostat için belirlediği evrelemeye benzer bir evreleme sistemi önerilmiştir.⁽³²⁾ Günlük uygulamada bunların birleştirilmiş hali kullanılır. Pankreas kanseri, 8. Baskı TNM sistemine göre evrelendirilir. (Tablo 2)⁽⁴⁾ Tanı anında pek çok pankreas kanseri pankreas parankimi dışına yayılmıştır. Baş kısmı yerleşimlilik sıklıkla duodenum ve Vater ampullasına (ülsere yol açar), pankreas içi ortak safra kanalına (stenoza yol açar) ve peripankreatik veya retroperitoneal yağ dokusuna yayılır. Gövde ve kuyruk yerleşimliliklerde ve geç dönemde dalak, mide, sol adrenal, kolon ve periton invazyonu saptanabilir. Peripankreatik lenf nodları dışında, baş yerleşimlilikler, superior mezenterik arter, ortak hepatic arter ve hepatoduodenal LN zincirlerine de yayılır, çölyak, paraaortik gibi LN'larına yayılım daha sonradır. Gövde ve kuyruk yerleşimlilikler, superior ve inferior korpus ve kuyruk LN gruplarına, dalak hilusu LN'larına ve hatta lenfatik kanallarla plevra ve akciğerlere gider. Hematojen yayılım azalan sırayla karaciğer, akciğerler, kemikler ve adrenalere. Overlere giderse kistik, büyük ve bilateraldir, over yüzeyini ve hilusu tutar.^(1, 33, 34)

Pankreatikoduodenektomi materyalinde safra kanalı, pankreas parankimal (pankreas kanalı sınırı, pankreas boyun sınırı veya distal pankreas rezeksiyon sınırı), unsinat (retroperitoneal, süperior mezenter arter sınırı, mezopankreatik, posterior-inferior, derin ve radyal sınır), proksimal (mide veya duodenal) ve distal (duodenal) cerrahi sınırlar değerlendirilir. Total pankreatektomide distal pankreas hariç tüm sınırlar örneklenir. Çoğu lokal nüks unsinat sınır bölgesinde pankreas yatağında ortaya çıkar. Bu alan boyanıp dik olarak örneklenir. Tümörün sınıra en yakın olduğu mikroskopik mesafe verilir. Unsinat sürecin yanındaki düzgün yüzeyli alan vasküler oluk veya yatak olarak bilinir, burdan süperior mezenterik ve portal venler geçer. Bu alan, posterior ve anterior yüzey gerçek cerrahi sınır değildir ancak tutulumu sağkalımı azalttığından değerlendirilmesi de bildirilmiştir.^(4, 35-37)

AJCC/ Uluslararası Kanser Kontrol Birliğinin (UICC) T kategorisi, tümör çapına dayanır.⁽³³⁾ İPMN, İTPN, MKN ile ilişkili invaziv karsinomda invaziv komponentin çapına göre (genellikle küçük olup iyi gişlidir, minimal invaziv denir) verilir. T1 (T1a, T1b ve T1c) alt kategorisi, küçük invaziv tümörleri kapsar. T4, tümörü pek çok orguda anrezektabl yapar, bu nedenle patolojik değil, radyolojik veya endoskopik bulgularla saptanır. Pankreasın kapsülü olmadığı ve fibrozis ile kronik pankreatitin ayırımı zor olduğundan ekstrapankrea-

tik yayılımı saptamak kolay değildir. Bu nedenle T kategorisinde yer almaz. Tümörün 'pankreas arkası'na yayılması T3 olarak tanımlanır, Amerikan Patologlar Birliği (CAP) protokolünde 'peripankreatik yumuşak doku'nun tutulumu olarak yorumlanmıştır.⁽³⁸⁾ Sadece T1-T2 olarak sınıflandırılmış olguları içine alan bir çalışmada 'portakal soyma yöntemi' ile peripankreatik yağ doku incelenmiş ve vakaların %90'ında karsinom hücre grupları bulunmuştur.⁽³⁹⁾ Karsinom hücrelerinin duodenum kas yapısına yayılması duodenum tutulumu için yeterli kabul edilir. Ortak safra yolu (OSY, koledok) tutulumu için değişik yorumlar vardır.⁽²⁾ İntraoperatif tanı (frozen kesitle) sadece OSY ve/veya pankreas distal/proksimal cerrahi sınır için istenir. Nodal tutulum, olumsuz prognozla ilişkilidir. Bu nedenle mümkün olduğu kadar çok LN ayıklamak gerekir. N0 evresi diyet için minimum sayı 12 LN'dur. Toplam pozitif LN sayısı ve LN oranı da güçlü prognostik faktörlerdir. Yeni sınıflamada 1-3, 4 ve üstü diye LN sayısı ayrılmıştır. Bölgesel LN'larının anatomik ayrımı gereksizdir. Ancak cerrah ayırıp yollarsa, o şekilde raporlanır. Peritona ekilme ve asit sıvısında mikroskopik tümör hücresi varlığı M1 kategorisine girer (Tablo 2). Evreleme için başka prognostik faktör gerekmez.⁽⁴⁾

Tablo 2: AJCC TNM'e göre Primer Tümör

Primer Tümör (T)

Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör saptanamadı
Tis	İn situ karsinom Bu yüksek dereceli pankreatik intraepitelial neoplaziyi (PanIn-3), yüksek derece displazili intraduktal papiller müsinöz neoplazi, yüksek derece displazili intraduktal tubulopapiller neoplazi, yüksek derece displazili müsinöz kistik neoplazi Tümör en büyük boyutu ≤2 cm
T1	Tümör en büyük boyutu ≤0.5 cm
T1a	Tümör en büyük boyutu ≤0.5 cm ile <1 cm arası
T1b	Tümör en büyük boyutu 1-2 cm
T1c	Tümör en büyük boyutu >2 cm ile ≤4 cm arası
T2	Tümör en büyük boyutu >4 cm
T3	Tümör çapa bakmadan çölyaks aks, süperior mezenterik arteri ve/veya ana hepatic arteri tutar
T4	

Bölgesel Lenf Nodları (N)

N Kategorisi	N Kriterleri
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodları yok
N1	1-3 Bölgesel lenf nodlarında metastaz
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf nodlarında metastaz

Uzak Metastaz (M)

M Kategorisi	M Kriterleri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz

Rezeksiyonun tamlığı: Unsinat sürecin sınırına tümör 1 mm veya daha yakınsa pozitif kabul edilir. Bu sı-

nırın pozitifliği ile inkomplet rezeksiyon sağkalım avantajı sağlamaz. TNM'de olmamakla birlikte rezeksiyon durumu; R0: makro ve mikroskopik negatif sınırlarla komplet rezeksiyon, R1: makroskopik negatif ama mikroskopik pozitif sınır, R2: makroskopik ve mikroskopik pozitif sınırlarla rezeksiyon.

Yüksek grade, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, muskuler damarların tutulumu sağkalım ile ters ilişkilidir. Bu nedenle patoloji raporlarında belirtilmelidir. Perinöral ve lenfovasküler invazyon neoadjuvan tedavi sonrası da önemli prognostik faktörlerdir. (Tablo 3)^(4, 5)

TABLO 3: Pankreasın Ekzokrin Tümörlerinde Prognoz ile İlişkili Patolojik Prognostik Faktörler

İnvazyon
Tümör tipi
Tümör derecesi
Tümör boyutu ve lokal yayılım (duodenum, yumuşak doku, mide, dalak vb.)
Lokalizasyon
Multisentrisite
Anjiolenfatik invazyon
Perinöral invazyon
Rezeksiyon sınır durumu
Lenf nodu metastazi
Uzak metastaz
Anrezekeabilite
Total pankreatektomi

Neoadjuvan tedavi sonrası değerlendirme

Cerrahi öncesi tedavi görmüş tümörler belirgin skleroz ve hücrelerde vakuolizasyon, köpüksü hücre değişiklikleri gibi sitolojik değişiklikler gösterir, stromada tek tek dağılmış hiperkromatik hücreler bulunur. Kan damarları da sıklıkla reaktif değişiklikler gösterir. Bazı olgularda rezidüel karsinomu bulmak için fazla örneklem gerekebilir. Neoadjuvan tedavi ile komplet remisyon PDAK'da oldukça nadirdir, böyle bir tanı için tümörün mikroskopik olarak incelenmesi ve orijinal biyopsi materyalinin yeniden değerlendirilmesi gerekir.

Tedavi sonrası değerlendirme için birkaç şema önerilmiştir: Ishikawa ve arkadaşları, Evans ve arkadaşları (40)'nın sistemleri vardır. CAP ise dört aşamalı derecelendirme önermiştir: Derece 0: hiç canlı tümör hücresi yok (patolojik komplet yanıt); Derece I: belirgin yanıt (minimal rezidüel kanser, tek tek veya küçük gruplar halinde kanser hücreleri); Derece II: orta derecede yanıt (rezidüel kanser hücrelerinin fibrozisten fazla olması); ve Derece III: zayıf yanıt veya yanıt olmaması (yaygın rezidüel kanser bulunması).⁽³⁸⁾ Wang ve arkadaşları'nın önerdiği sistemin uygulanması daha kolaydır: Yanıt grup 1: patolojik tam yanıt olan (CAP Derece 0) ve minimal rezidüel tümör olanları (<%5 canlı rezidüel tümör, CAP Derece I) içerir; Yanıt grup 2: %5 veya daha fazla canlı

rezidüel tümörü olan hastalardan oluşur. Yanıt grup 1 daha iyi sağkalım ile ilişkili olarak görülür.⁽⁴¹⁾

DİĞER İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM TİPLERİ

Malign pankreas tümörlerinin %1-5'ini oluşturur.

Kolloid (Müsinöz) Karsinom

Tümörler oldukça büyük çaplarda olabilir (<12 cm), iyi sınırlı, nodüler müsin gölcükleri ile karakterizedir. Çoğu intestinal tip IPMN zemininde veya MKN ile ilişkili ortaya çıkar.^(1, 42) (Resim 3)

Adenoskuamöz ve Skuamöz Karsinomlar

PDAK'larda az oranda skuamöz diferansiyasyon odakları bulunabilir.^(1, 43) Sıradan PDAK'tan daha agresiftir, rezeksiyona rağmen sonuç birkaç ay içinde ölümdür.^(1, 43)

Pankreasın saf skuamöz hücreli karsinomları çok nadirdir. Dikkatli histolojik incelemede glandüler komponent seçilebilir. Pankreasın ionize radyasyona maruz kalması predispozan bir faktör olabilir.⁽²⁾

Medüller Karsinom

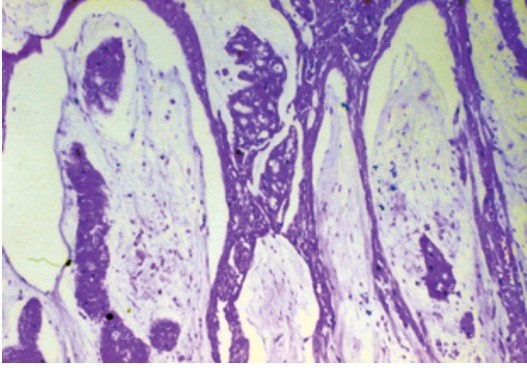
İtici sınırlı nodüler patern, gland içermeyen sinsisyal büyüme ve değişen miktarlarda inflamatuvar infiltratla tanımlanan medüller karsinom pankreasta da görülebilir. Daha genç hastalardır ve mikrosatellit instabilite ile güçlü birliktelik, daha iyi prognoz görülür.^(1, 2, 44)

İndiferansiye Karsinom

Bazı PDAK'larda duktal diferansiyasyonun özellikleri minimal olabilir. İğsi hücreli (sarkomatoid) karsinom, anaplastik dev hücreli karsinom ve karsinosarkom gibi çeşitli histolojik varyantları vardır. İndiferansiye karsinomlar E-cadherin protein ekspresyon kaybıyla karakterizedir.^(1, 2) Prognoz çok kötüdür ve ortalama sağkalım süresi sadece 5 aydır.^(1, 2, 17)

Osteoklast benzeri dev hücreli indiferansiye karsinom

Aralarında değişik oranda osteoklast benzeri dev hücrelerin dağılık izlendiği, ovoid-iğsi şekilli son derece pleomorfik mononükleer hücrelerle karakterizedir. Bu mononükleer hücreler malign, onların salgısına bağlı ortama gelen dev hücreler ise benign veya tümöraldir. Ancak dev hücreli tümörün kökeni de sıklıkla PDAK'tır.^(1, 45)



Resim 3: Nodüler müsin gölcükleri ile karakterize Müsinöz karsinom (H-E)

PREİNVAZİV DUKTAL NEOPLAZİLER

Pankreasın preinvaziv duktal neoplazileri iki grupta incelenir:

1. *Pankreatik intraepitelyal neoplazi* (PanIN, displazinin insidental ve mikroskopik formları)
2. İntraduktal neoplazi. DSÖ tanımlamasına göre 1 cm'den büyük/ klinik ve makroskopik bulgu veren tümöral intraepitelyal lezyonlar. İntraduktal papiller müsinöz neoplazi (IPMN)^(1, 46, 47) ve İntraduktal tubulopapiller neoplazi (ITPN)'yi içerir.⁽⁴⁷⁾

PANKREATİK İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ

PanIN'de dörtlü sınıflama sistemi vardır. İnvaziv PDAK'la ilişkili ya da öncü intraduktal lezyonları temsil ettiği inanılmaktadır.^(1, 2, 46, 47)

1. *PanIN-1A*: bazalde yerleşmiş küçük çekirdekli müsin üreten yüksek kolumnar hücrelerden oluşan düz epitel. Hücreler pek sitolojik atipi içermez ancak neoplastik lezyonlardaki moleküler değişiklikleri içerir.
2. *PanIN-1B*: belli belirsiz papiller, mikropapiller yapılar veya bazalde psödostratifye yapılanma dışında PanIN-1A'ya benzer lezyonlardır.
3. *PanIN-2*: fokal ya da hafif nükleer anormallikler içeren düz veya papiller proliferasyonlar.
4. *PanIN-3*: baskın olarak papiller ya da mikropapiller, kribriform yapılar ve luminal nekroz da izlenebilen lezyonlar. Sitolojik olarak belirgin atipi ve mitoz izlenir.

Bu lezyonlarda, *K-RAS* onkogen aktivasyonu, *BRAF* ve *GNAS* gen mutasyonları gibi PDAK'dakine benzer genetik değişiklikler görülür.^(2, 49) PanINlerde "displazi" derecesi arttıkça Ki-67 proliferasyon indeksinin de arttığı görülmüştür.⁽²⁾

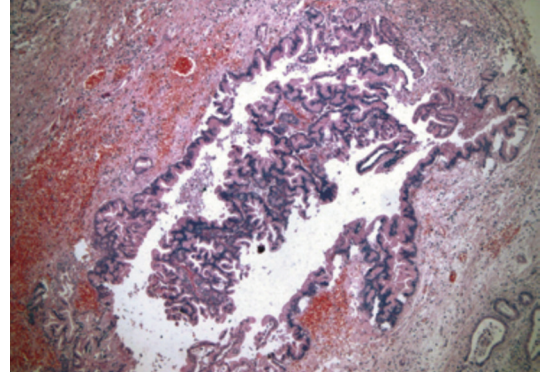
PanIN-1 ve PanIN-2'ye, 50 yaşı geçmiş kişilerin yarısından fazlasında rastlanabilir. PanIN-3 ise invaziv

PDAK bulunmayan pankreasta nadir olduğundan PanIN-3 görüldüğünde PDAK için detaylı incelenmelidir.^(2, 50)

İNTRADUKTAL PAPİLLER MÜSİNÖZ NEOPLAZİ

IPMN iki gruba ayrılır:^(1, 46)

1. Yan dal-duktus tipi, esasen pankreas başı, unsinat yerleşimli olup, ana pankreatik duktus dilatasyonu bulunsa bile minimaldir. En sık saptanan "insidentalomarlardan" biridir.
2. Ana duktus tipi ise ana duktusun genellikle en az 7 mm genişlemesi ve eşlik eden nodularite ile karakterize lezyondur. Yaygın olup, tüm pankreas dokusunu tutabilir.^(51, 52) Pankreatit ile ilişkilidir.⁽⁵⁴⁾(Resim 4)



Resim 4: Papiller ya da mikropapiller, kribriform yapılar oluşturan ana duktus tipi intraduktal papiller müsinöz neoplazi.

Multifokalite IPMN'lerde sıktır.⁽⁵³⁾ Pankreatit ile ilişkili olma eğilimindedir. Ancak hangisinin diğeri için risk faktörü oluşturduğu bilinmemektedir.⁽⁵⁴⁾ Radyolojik olarak papillanın duodenal lumene doğru belirginleşmesi, bazı olgularda müsin akması IPMN için neredeyse patognomoniktir.⁽²⁾

Yan dal duktus tipi IPMN'lerde tipik olarak epitel gastrik foveolar tiptedir ve düşük dereceli displazi içermektedir. Bu nedenle kompleks olmayan (mural nodül içermeyen), 3 cm'den küçük ve takiplerde değişiklik göstermeyen kistler için izlem uygulanır.^(2, 46) Genç hastalarda, yakın takibin zorluğu, yaşam boyu artmış risk ve erken yaşlarda sonuçlarının iyi olması nedeniyle cerrahi tedaviyi savunanlar da vardır. Ana duktus tipi IPMN'de ise in situ ya da invaziv karsinom gelişme insidansı yüksek olduğundan mümkünse rezeksiyon önerilir. Pankreası geniş alanda tutmuş ana duktus tipi IPMN'lerde total pankreatektomi düşünülmesi gerekebilir.^(2, 54) Bu durum uzun vadede dalgalı diyabet gelişmesi ile hastalık progresyonu arasında zorlayıcı bir dengedir. Rezeke edilmiş invaziv olmayan IPMN'lerin prognozu oldukça iyidir.⁽²⁾

Makroskopik Özellikler

Yan dal tipi IPMN multilokuler kistik lezyon şeklindedir. Kist duvarı tipik olarak ince, yüzey düzgün ve parlak veya çıkıntılı papiller yapıdadır. Ana duktus IPMN'leri genellikle yumuşak, krem rengi, kolay parçalanabilir granüler nodüller barındıran çok sayıda kist ve arada sklerotik stromadan oluşur. Ana duktus tıkanmıştır ve kistler çoğu zaman mukus ile doludur. İnvazyon alanları mevcutsa sert jelatinöz veya skiröz alanlar şeklinde izlenebilir.⁽²⁾ Bununla birlikte fibrozis ile invazyonu birbirinden ayırmak güçtür.⁽¹⁾

Mikroskopik Özellikler

Tümör, içinde değişen oranda papilla (Resim 4) yapıları içeren genişlemiş duktuslardan oluşur. İntraluminal ve pek çok hücre apikal münin içerir.⁽¹⁾ Ana duktus olgularında intestinal, pankreatobilier veya onkositik hücreler izlenebilir. İntestinal tip IPMN'lerde tipik olarak villöz bir yapı izlenirken, pankreatobilier ve onkositik tip olanlarda kompleks dallanan ve birbirleriyle birleşen papiller yapılar görülür. Gastrik tipte olanlar ise nisbeten daha basit yapıda olup kist duvarında ve tabanında sıklıkla pilor benzeri glanduler yapılar içerirler. *İntraduktal onkositik papiller neoplazi* olarak adlandırılan onkositik tipte ise ince fibrovasküler odak içeren kompleks dallanan papilla yapıları görülür. Hücreler geniş asidofilik sitoplazmalıdır. Sitolojik ve yapısal atipinin derecesine göre invaziv olmayan IPMN; düşük dereceli displazi (eskiden adenom denilen), orta derecede displazi (borderline) ve yüksek dereceli displazi (in situ karsinom ile sinonim) şeklinde sınıflandırılır. Kriterleri PanIN gibidir.^(1,2,51-54)

İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi ile İlişkili İnvaziv Karsinom

Tümör gelişme sıklığı yan dal duktus tipi IPMN'lerde %15, ana duktus tipinde ise %30'dan fazla olarak tahmin edilmektedir.^(2,52,54) IPMN'de gelişen invaziv karsinomlar tubuler veya kolloid tiptir. Tubuler karsinomlar aslında sıradan PDAK'lerden ayırt edilemez ve immunfenotip ve prognoz açısından PDAK'lere benzer.^(2,54) Karsinom gelişirse, tubuler (pankreatobilier) tipte olanlar agresif davranış gösterir ama IPMN zemini olmayan geleneksel tip PDAK'lardan daha iyi gidişlidir.⁽²⁾ Gastrik tipte invaziv karsinom gelişme sıklığı %15'tir.^(2,52,54) İntestinal tip IPMN'lerin üçte birinde (daha yüksek) invazyon görülür, tipik olarak koloidal tipte olup, kendini sınırlayan klinik gidişe ve daha iyi prognoza sahiptir.⁽²⁾ Kolloid tipte büyük invaziv karsinomla birlikte LN metastazi ve/veya perinöral invazyon gösteren çoğu hasta 10 yılı aşkın süre yaşamaktadır. Onkositik tümörler de

invazyon gelişirse genellikle küçük bir odakta izlenir ve yavaş seyirlidir.⁽²⁾

Bazı çalışmalarda "minimal invazyon" içeren olguların da çok iyi prognoza sahip olduğu bulunmuştur.⁽²⁾ Bu nedenle başka bir evreleme protokolü önerilmiştir.⁽⁴⁶⁾

İmmunhistokimyasal ve Moleküler Özellikler

İmmunhistokimyasal olarak IPMN'ler PDAK'ler için tanımlanmış duktal belirteçleri eksprese ederler. SMAD4 (DPC4) PDAK'lardaki orandan (1/2) daha fazla ve siklooksijenaz-2 (COX-2) de yüksek oranda eksprese edilir.⁽²⁾ MUC5AC tipten bağımsız olarak çoğu IPMN'de gözlenir. İntestinal tip IPMN'lerde intestinal farklılaşma belirteçleri olan CDX2 ve MUC2 eksprese olur.⁽¹¹⁾ MUC4 belirgin olarak fazladır.⁽²⁾ Luminal membranöz boyanma şeklinde MUC1 ekspresyonu, pankreatobilier tipte oldukça sık, gastrik ya da intestinal tipte nadiren saptanır.⁽²⁾ MUC6 herhangi bir tipte papilla tabanında ve kistik komponentte gözlenir. PDAK'daki kadar yüksek olmasa da K-RAS, yaklaşık yarısında GNAS mutasyonu da saptanmıştır ama onkositik lezyonlarda ikisi de nadirdir. RNF4 geni, olguların %75'inde mutasyona uğrar. GNAS ve RNF4 klasik PDAK'da değişikliğe uğramamıştır.⁽²⁾

Ayrııcı Tanı

IPMN'leri, bağımsız, raslantısal PanIN'lerden ayırmak olanaksız olabilir.^(2,11) Cerrahi sınır kesitinde bu durumla karşılaşırsa displazi varlığı ve derecesi belirlenmeli ve raporlarda, cerrahi sınırlarda "İnvaziv ya da yüksek dereceli displazi yoktur. Düşük veya orta dereceli müsinöz epitel, PanIN-1/2 veya düşük-orta dereceli IPMN vardır" şeklinde bildirilmelidir. Bazı çalışmalar cerrahi sınır pozitifliğinin malign davranış riskini artırdığını ortaya koymuştur.⁽²⁾ Multilokuler kistik lezyon oluşturan IPMN'ler, müsinöz kistik neoplazi (MKN)'lerden ayırt edilemeyebilir ama pankreasın kuyruğunda ve perimenopozal bir kadında, over tipi stroma artık MKN için tanısaldır. Aynı zamanda gerçek intestinal fenotip (villöz adenom paterni) yanı sıra kolloid karsinom da gerçekte MKN'lerde görülmez.

Cerrahi Patoloji Raporlanması

IPMN'lerde boyut ve yayılım gibi invaziv ve noninvaziv komponent bulguları (eğer mevcutsa) ayrı ayrı raporlanmalıdır. İnvaziv komponent diğer kanserlerdeki gibi evrelendirilmelidir. Bu hastalarda invazyon çok küçük olduğundan, AJCC'nin alt evrelerinde pT1 kategorisi ne girer^(2,4) (Tablo 2). Yamasal odaklar şeklindeki invaziv karsinomun boyutu için 'mikroskopik olarak ölçülmüştür' şeklinde bir yorum yapılmalıdır.⁽⁴⁶⁾

İNTRADUKTAL TUBULOPAPİLLER NEOPLAZİ

Yeni tanımlanan bu tümör, IPMN'nin *müsinöz olmayan ve tubul oluşturan* formudur.^(2,47,56) Çoğu olguda nodüller tümörle dolu kistik duktuslar olmakla birlikte kistik yapılanma IPMN'de olduğu kadar belirgin değildir. Baskın olarak baş kısmını tutsa da bezin herhangi bir bölümünde de izlenebilir. Genel olarak tümörler büyük boyuttadır (ortalama 7 cm, 15 cm'ye kadar büyüyebilir). Mitotik aktivite genellikle yüksektir.^(2,46)

MÜSİNÖZ KİSTİK NEOPLAZİ ve MÜSİNÖZ KİSTADENOKARSİNOM

Müsinöz kistik neoplazi (MKN), perimenopozal dönemdeki kadınlarda (ortalama: 48 yaş; olguların %97'si kadın) görülen, mevcut duktal sistemle ilişkisiz, de novo özellikte duktuslar (kistler) ve progesteron reseptörü pozitif over tipi stromanın bulunduğu tümörlerdir.^(1,2)

Makroskopik Özellikler

MKN'ler tipik olarak pankreas kuyruk ya da gövdesinde yerleşimli, kalın duvarlı multiloküler kistik oluşumlardır. Dış yüzeyde düzgün, parlak (bazen şeffaf) iyi gelişmiş kapsül bulunur. İçinde kalın mukoid içerik ve (varsa) iç yüzde papiller çıkıntılar saptanabilir. Çoğu olguda duktal sistemle belirgin bağlantı saptanmaması, MKN'nin IPMN'den ayrımını sağlar.⁽²⁾

Mikroskopik Özellikler

Bu tümörde büyük pankreatik duktuslardakine (ve kolon) benzer kolumnar epitelle birlikte kendine özgü şişkin iğsi hücrelerden oluşan karakteristik over tipi stroma görülmesi koşuldur.⁽²⁾ Düşük, orta ve yüksek dereceli/in situ karsinom olarak tanımlanan değişken miktarda yapısal ve sitolojik atipi saptanabilir.^(1,2) Çap büyüdükçe, intrakistik papiller nodüller barındıran kompleks yapılar karsinom (invaziv ya da in situ) içerebilir.^(22,46) Düşük veya orta dereceli displazi (adenom veya borderline) barındıran gruplar total olarak çıkarıldıklarında kütle sonuçlanmaktadır.^(2,46) MKN'lerin %15'inde invaziv karsinom görülebilir. İnvaziv tümör tipik olarak büyük (>5 cm) ve belirgin papiller nodüller içeren daha kompleks lezyonlarda izlenir. IPMN'de sık görülen koloid tipte invazyon, MKN'de oldukça nadirdir.⁽²⁾

İmmünohistokimyasal ve Moleküler Özellikler

Epitelyal hücrelerde keratinler, B72.4, CA19-9, CEA, MUC5AC, MUC1 ve EMA pozitifken, over tipindeki stroma ise vimentin, düz kas aktin, h-kaldesmon, kalponin, progesteron reseptörü ve daha az oranda ös-

trojen reseptörü ve inhibitörle immünreaktiftir. MKN'de anöploid olması kötü prognoza işaret eder. K-ras onkogen mutasyonları belirgin invazyon gösteren olgularda saptanmış olup, p53 aşırı ekspresyonu kötü prognozun göstergesi olabilir. SMAD4 (DPC4) kaybı belirgin invazyon gösteren olguların bazılarında görülebilir.⁽²⁾

Klinik Gidiş

Düşük-orta dereceli olgularda prognoz mükemmeldir. Yüksek dereceli (veya CIS) olarak sınıflandırılan olguların prognozu da oldukça iyi olup, tahminen atlanmış odak, invazyon veya progresyon nedeniyle nüks ve metastaz riski mevcuttur. Tubuler tipte invaziv karsinom izlenen olgularda prognoz oldukça kötüdür.⁽²⁾

SİTOLOJİ

Duktal adenokarsinomdan alınan aspiratlar değişken sellülarite örnekleri verir. (Resim 5) EUS eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) bugünkü uygulamada kullanılan en yaygın ve esas tanı yöntemidir. Uygun sitolojik bulgular, yetersiz asiner hücreler ve tek hücreler, üç boyutlu kümeler, tabakalar şeklinde düzenlenmiş atipik duktal hücrelerin sayısında artıştan oluşur. EUS eşliğinde yapılan İİAB'de Gİ sistemden kontaminasyonlar problem olabilir. Ancak bunlar bal peteği şeklinde yapılar, farklı fırçamsı kenar ve goblet hücrelerinin varlığı ile PDAK'tan ayırt edilebilir. Tümör hücreleri düzensiz 'sarhoş' bal peteği tabakalar oluşturduğu zaman çekirdekler minimal büyümüştür ve hücreler palizadlaşma, hafif kalabalıklaşma ve üst üste binme gösterebilir. (Resim 5) Nükleer atipinin derecesi ve sellüler kohezyon karsinomun diferansiyasyon derecesine bağlı olarak değişir. Az diferansiyasyonlu tümörlerde daha büyük çekirdekler ve tek hücreler görülebilir. Çekirdek boyutunda 4:1'den daha büyük farklılıklar (4 kat anizonükleoz diye bilinen) tanı için çok yardımcıdır. İlâveten debris veya targetoid müsin içeren büyük intrasitoplazmik vakuollerin varlığı PDAK için diagnostiktir.^(2,58)

PDAK ve kronik pankreatitin ayırıcı tanısında İİAB, iğne kor biyopsi spesmeninden daha bilgi verici olabilir. Çünkü İİAB daha geniş bir alanı örnekleyebilir ve ayrıca adenokarsinomda tipik olarak aspiratın çoğu desmoplastik stroma değil epitelyal komponenttir. Komplikasyon oranları daha düşüktür. Bu nedenle günümüzde perkütan biyopsiler sadece seçilmiş hastalarda geçerlidir.

Kama ve kor biyopsilerde problemler; dokuların ezilmesi veya bozulması, yeterli dokunun elde edilememesi ve sıklıkla duktal karsinomu gizleyen kronik pankreatitin bulunmasıdır. Uygun olmayan lokalizasyonlar ve/veya iğnenin hatalı yerleşiminden dolayı lezyona isabet ettirilememesi, çok fazla vakum uygulanması (kanamaya,

materyalin dilüe olmasına sebep olur), çok uzun (bükülür hedeften sapar, işlem başarısız olur) ve 22 gauge'dan kalın iğne kullanma İİAB'de karşılaşılan güçlüklerdir. Normal hücre görünümünü yaymada tanımak gerekir: Asiner hücreler, küçük gruplar ve rozetler şeklinde düzenlenmiştir. Düzgün çekirdekli. Duktal hücreler daha küçük çekirdekli, kromatin daha yoğundur. Hücreler sıkıca paketlenmiş ve petek şeklinde düzenlenmiştir.^(2, 58)

Nöroendokrin /adacık hücreleri asiner ve duktal hücreler arasında olup, tipik olarak tek tabakadan oluşur. Belirgin tuz biber kromatin paterni karakteristiktir. Ayrıca rozet benzeri yapılar oluşturabilir ve granüller gösterir.

Kronik pankreatit varlığında epitel hücrelerinde tanımlanabilecek küçük değişiklikleri yanlış yorumlamak olasıdır. Aspirasyon sitolojisi diğer pankreas tümörlerinin tanınmasına izin vermiş, histokimyasal, ultrastrüktürel, biobelirteç ve DNA çalışmaları için hücre sağlamıştır.

IPMN tanısında İİAB'nin yeri tartışmalıdır. Tümör yayılımı riski ihmal edilebilir düzeydedir ve komplikasyon oranı oldukça düşüktür. Yaymaların zemininde bol miktarda, kalın, visköz mukus görülür. Yaymalar hipo ya da hipersellüler olabilir, izole tek tek hücreler ya da gevşek koheziv neoplastik hücre grupları içerebilir. Hafif orta derecede pleomorfizm gösteren müsin üreten kolumnar hücrelerden oluşan papiller yapılar ya da tabakalar görülebilir. Goblet hücrelerine sıklıkla rastlanır. Sitolojik bulgular genellikle sınırlıdır ancak klinik ve radyolojik bulgularla birleştirildiğinde IPMN için tanısaldır.^(2, 58-60)

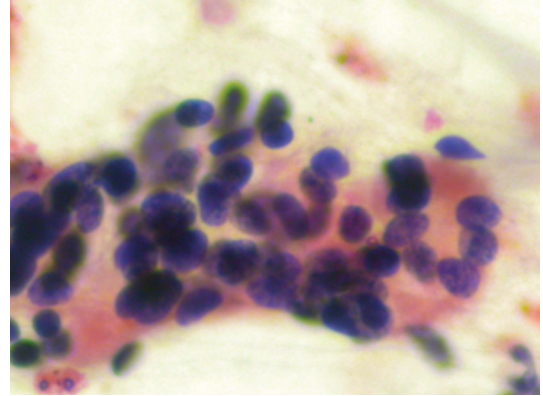
Yoğun, yapışkan müsin varlığı örnek asellüler olsa bile anlamlıdır. IPMN, MKN'den over stroması aspiratlarda bulunmaması nedeniyle sitolojik düzeyde ayrılmaz. Böyle olgular için *neoplastik müsinöz* kist tanısı yeterli olup, sitolojik atipinin varlığı değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- (1) Hruban RH, Boffetta P, Hiraoka N, et al. *Pancreas In Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al, eds. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2010: 281–321.*
- (2) Mills S. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, 6th ed, 2015, Philadelphia,*
- (3) Hruban R, Pitman MB, Klimstra DS. *Tumors of the Pancreas. AFIP Atlas of Tumor Pathology.*

dir. Displazi derecesini ve invazyon varlığını ayırmak oldukça belirgin malign özellikler yok ise imkânsız olabilir. Böyle belirsiz olgular için *yüksek dereceli atipi* tanısı verilir, in situ ya da invaziv karsinom olasılığından bahsedilmesi gerekir.^(2, 58, 60)

Müsinöz adenokarsinomun aspiratlarını yoğun müsin nedeni ile preparat üzerine ince şekilde yaymak güçtür. Mikroskopik incelemede büyük mukus gölcükleri vardır ve bazı preparatlar asellüler olabilir. Diğer smearler ise malign epitelyal hücre grupları içerir. Bazı vakalarda aspiratlarda müsin içinde yüzen hücrelerle, müsin göllerinin nodüler natürü farkedilebilir.^(1, 60)



Resim 5: Duktal adenokarsinomdan alınan aspiratta hücresel atipi

Kist Sıvısı Analizi

MUC ile yapılan preoperatif kist sıvısı analizi IPMN alt tiplemesi için yararlıdır. Çeşitli kanserle ilişkili kromozom bozukluklarını değerlendirmek için DNA içeriği, heterozigosite kaybı ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) çalışmaları vardır. Bu testler diğer bulgularla birlikte malignite potansiyelini belirlemeye yardımcı olsa da tek başına tanısaldıkları yönünde yeterli kanıt yoktur.⁽²⁾

Washington, DC: American Registry of Pathology, 2007.

- (4) Amin MB. *AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. Chicago, IL, 337-347.*
- (5) Bandyopadhyay S, Basturk O, Coban I, et al. *Isolated solitary ducts (naked ducts) in adipose tissue: a specific but underappreciated finding of pancreatic adenocarcinoma and one of the potential reasons of understaging and high recurrence rate. Am J Surg Pathol 2009; 33(3): 425–429.*

- (6) Hong SM, Goggins M, Wolfgang CL, et al. Vascular invasion in infiltrating ductal adenocarcinoma of the pancreas can mimic pancreatic intraepithelial neoplasia: a histopathologic study of 209 cases. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(2): 235–241.
- (7) Chhieng DC, Benson E, Eltoum I, et al. MUC1 and MUC2 expression in pancreatic ductal carcinoma obtained by fine-needle aspiration. *Cancer* 2003; 99 (6): 365–371.
- (8) Chu PG, Schwarz RE, Lau SK, et al. Immunohistochemical staining in the diagnosis of pancreatobiliary and ampulla of Vater adenocarcinoma: application of CDX2, CK17, MUC1, and MUC2. *Am J Surg Pathol* 2005; 29 (3): 359–367.
- (9) Goldstein NS, Bassi D. Cytokeratins 7, 17, and 20 reactivity in pancreatic and ampulla of Vater adenocarcinomas. Percentage of positivity and distribution is affected by the cut-point threshold. *Am J Clin Pathol* 2001; 115 (5): 695–702.
- (10) Cao D, Maitra A, Saavedra JA, et al. Expression of novel markers of pancreatic ductal adenocarcinoma in pancreatic nonductal neoplasms: additional evidence of different genetic pathways. *Mod Pathol* 2005; 18 (6): 752–761.
- (11) Adsay NV, Merati K, Andea A, et al. The dichotomy in the preinvasive neoplasia to invasive carcinoma sequence in the pancreas: differential expression of MUC1 and MUC2 supports the existence of two separate pathways of carcinogenesis. *Mod Pathol* 2002; 15 (10): 1087–1095.
- (12) Swartz MJ, Batra SK, Varshney GC, et al. MUC4 expression increases progressively in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2002; 117 (5): 791–796.
- (13) Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 (2): 342–346.
- (14) Talar-Wojnarowska R, Malecka-Panas E. Molecular pathogenesis of pancreatic adenocarcinoma: potential clinical implications. *Med Sci Monit* 2006; 12 (9): RA186–RA193.
- (15) Yan L, McFaul C, Howes N, et al. Molecular analysis to detect pancreatic ductal adenocarcinoma in high-risk groups. *Gastroenterology* 2005; 128 (7): 2124–2130. 281.
- (16) Niedergethmann M, Rexin M, Hildenbrand R, et al. Prognostic implications of routine, immunohistochemical, and molecular staging in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1578–1587. 282.
- (17) Paal E, Thompson LD, Frommelt RA, et al. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 35 anaplastic carcinomas of the pancreas with a review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 2001; 5 (3): 129–140. 284.
- (18) Lüttges J, Thompson LD, Menke MA, et al. The K-ras mutation pattern in pancreatic ductal adenocarcinoma usually is identical to that in associated normal, hyperplastic, and metaplastic ductal epithelium. *Cancer* 1999; 85 (8): 1703–1710. 285.
- (19) Tascilar M, Skimmer HG, Rosty C, et al. The SMAD4 protein and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7 (12): 4115–4121.
- (20) Iacobuzio-Donahue CA, Velculescu VE, Wolfgang CL, et al. Genetic basis of pancreas cancer development and progression: insights from whole-exome and whole-genome sequencing. *Clin Cancer Res* 2012; 18(16): 4257–4265.
- (21) Bartsch DK, Kress R, Sina-Frey M, et al. Prevalence of familial pancreatic cancer in Germany. *Int J Cancer* 2004; 110 (6): 902–906.
- (22) Lynch HT, Brand RE, Hogg D, et al. Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole melanomapancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanomapancreatic carcinoma syndrome. *Cancer* 2002; 94 (1): 84–96.
- (23) Adsay V, Logani S, Sarkar F, et al. Foamy gland pattern of pancreatic ductal adenocarcinoma: a deceptively benign-appearing variant. *Am J Surg Pathol* 2000; 24 (4): 493–504.
- (24) Dursun N, Feng J, Basturk O, et al. Vacuolated cell pattern of pancreatobiliary adenocarcinoma: a clinicopathological analysis of 24 cases of a poorly recognized distinctive morphologic variant important in the differential diagnosis. *Virchows Arch* 2010; 457 (6): 643–649.
- (25) Bagci P, Andea AA, Basturk O, et al. Large duct type invasive adenocarcinoma of the pancreas with microcystic and papillary patterns: a potential microscopic mimic of non-invasive ductal neoplasia. *Mod Pathol* 2012; 25 (3): 439–448.
- (26) Adsay NV, Bandyopadhyay S, Basturk O, et al. Chronic pancreatitis or pancreatic ductal adeno-

- carcinoma? *Semin Diagn Pathol* 2004; 21 (4): 268–276.
- (27) Kloppel G, Adsay NV. Chronic pancreatitis and the differential diagnosis versus pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133 (3): 382–387.
- (28) Adsay VN, Bandyopadhyay S, Basturk O. Duct adjacent to a thick-walled medium-sized muscular vessel in the pancreas is often indicative of invasive adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006; 30 (9): 1203–1205.
- (29) Basturk O, Farris AN, Adsay NV. Immunohistology of pancreas, gallbladder extrahepatic bile ducts, ampulla and liver. In Dabbs D, ed. *Diagnostic Immunohistochemistry*. Philadelphia, PA: Elsevier, 2013.
- (30) Ali-Fehmi R, Basturk O, Cheng JD. Immunohistochemistry as a helpful adjunct in the differential diagnosis of intraabdominal carcinomatosis originating from the pancreas versus ovary. *Mod Pathol* 2005; 18 (1): 273A.
- (31) Luttges J, Schemm S, Vogel I, et al. The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation. *J Pathol* 2000; 191 (2): 154–161.
- (32) Adsay NV, Basturk O, Bonnett M, et al. A proposal for a new and more practical grading scheme for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29 (6): 724–733.
- (33) Adsay NV, Bagci P, Tajiri T, Oliva I, Ohike N, Balci S, Gonzalez RS, Basturk O, Jang KT, Roa JC. Pathologic staging of pancreatic, ampullary, biliary, and gallbladder cancers: pitfalls and practical limitations of the current AJCC/UICC TNM staging system and opportunities for improvement. *Semin Diagn Pathol* 2012 Aug; 29 (3): 127–41. doi: 0.1053/j.semmp.2012.08.010.
- (34) Basturk O, Saka B, Balci S, et al. Substaging of lymph node status in resected pancreatic ductal adenocarcinoma has strong prognostic correlations: proposal for a revised classification for TNM Staging. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec; 22 Suppl 3: S1187-95. doi: 10.1245/s10434-015-4861-0. Epub 2015 Sep 11.
- (35) Adsay V, Basturk O, Saka B, et al. Whipple made simple for surgical pathologists: orientation, dissection, and sampling of pancreaticoduodenectomy specimens for a more practical and accurate evaluation of pancreatic, distal common bile duct, and ampullary tumors. 2014; 38 (4): 480–493.
- (36) Maksymov V, Hogan M, Khalifa MA. An anatomical-based mapping analysis of the pancreaticoduodenectomy retroperitoneal margin highlights the urgent need for standardized assessment. *HPB (Oxford)* 2013; 15 (3): 218–223.
- (37) Schlitter AM, Esposito I. Definition of microscopic tumor clearance (r0) in pancreatic cancer resections. *Cancers (Basel)* 2010; 2 (4): 2001–2010.
- (38) Washington K, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/PancreasExo_13protocol_3201.pdf. Published 2013. Accessed November 11, 2013.
- (39) Adsay NV, Basturk O, Altinel D, et al. The number of lymph nodes identified in a simple pancreaticoduodenectomy specimen: comparison of conventional vs orange-peeling approach in pathologic assessment. *Mod Pathol* 2009; 22 (1): 107–112.
- (40) Zhao Q, Rashid A, Gong Y, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant therapy in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a better prognosis. *Ann Diagn Pathol* 2012; 16 (1): 29–37.
- (41) Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, et al. Histologic grading of the extent of residual carcinoma following neoadjuvant chemoradiation in pancreatic ductal adenocarcinoma: a predictor for patient outcome. *Cancer* 2012; 118 (12): 3182–3190. 39
- (42) Adsay NV, Merati K, Nassar H, et al. Pathogenesis of colloid (pure mucinous) carcinoma of exocrine organs: coupling of gel-forming mucin (MUC2) production with altered cell polarity and abnormal cell-stroma interaction may be the key factor in the morphogenesis and indolent behavior of colloid carcinoma in the breast and pancreas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27 (5): 571–578.
- (43) Simone CG, Zuluaga Toro T, Chan E, et al. Characteristics and outcomes of adenosquamous carcinoma of the pancreas. *Gastrointest Cancer Res* 2013; 6 (3): 75–79.
- (44) Wilentz RE, Goggins M, Redston M, et al. Genetic, immunohistochemical, and clinical features of medullary carcinoma of the pancreas: a newly

- described and characterized entity. Am J Pathol* 2000; 156 (5): 1641–1651.
- (45) Dhall D, Klimstra DS. *The cellular composition of osteoclastlike giant cellcontaining tumors of the pancreatobiliary tree. Am J Surg Pathol* 2008; 32 (2): 335–337; author response 337.
- (46) Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, et al. *International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. Pancreatology* 2012; 12 (3): 183–197. 409
- (47) Yamaguchi H, Kuboki Y, Hatori T, et al. *The discrete nature and distinguishing molecular features of pancreatic intraductal tubulopapillary neoplasms and intraductal papillary mucinous neoplasms of the gastric type, pyloric gland variant. J Pathol* 2013; 231 (3): 335–341.
- (48) Murphy SJ, Hart SN, Lima JF, et al. *Genetic alterations associated with progression from pancreatic intraepithelial neoplasia to invasive pancreatic tumor. Gastroenterology* 2013; 145 (5): 1098.e1–1109.e1.
- (49) Feldmann G, Beaty R, Hruban RH, et al. *Molecular genetics of pancreatic intraepithelial neoplasia. J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14 (3): 224–232. 42
- (50) Hruban RH, Takaori K, Canto M, et al. *Clinical importance of precursor lesions in the pancreas. J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14 (3): 255–263.
- (51) Kim KW, Park SH, Pyo J, et al. *Imaging features to distinguish malignant and benign branch-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta-analysis. Ann Surg* 2014; 259 (1): 72–81.
- (52) Shimizu Y, Yamaue H, Maguchi H, et al. *Predictors of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: analysis of 310 pancreatic resection patients at multiple high-volume centers. Pancreas* 2013; 42 (5): 883–888.
- (53) Matthaei H, Norris AL, Tsiatis AC, et al. *Clinicopathological characteristics and molecular analyses of multifocal intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Ann Surg* 2012; 255 (2): 326–333.
- (54) Schnelldorfer T, Sarr MG, Nagorney DM, et al. *Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Arch Surg* 2008; 143 (7): 639–646; discussion 646.
- (55) Larghi A, Panic N, Capurso G, et al. *Prevalence and risk factors of extrapancreatic malignancies in a large cohort of patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. Ann Oncol* 2013; 24 (7): 1907–1911.
- (56) Kasugai H, Tajiri T, Takehara Y, et al. *Intraductal tubulopapillary neoplasms of the pancreas: case report and review of the literature. J Nippon Med Sch* 2013; 80 (3): 224–229.
- (57) Yamao K, Yanagisawa A, Takahashi K, et al. *Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: a multiinstitutional study of the Japan pancreas society. Pancreas* 2011; 40 (1): 67–71.
- (58) Khashab MA, Kim K, Lennon AM, et al. *Should we do EUS/FNA on patients with pancreatic cysts? The incremental diagnostic yield of EUS over CT/MRI for prediction of cystic neoplasms. Pancreas* 2013; 42 (4): 717–721.
- (59) Pitman MB, Centeno BA, Daglilar ES, et al. *Cytological criteria of high-grade epithelial atypia in the cyst fluid of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. Cancer Cytopathol* 2014; 122 (1): 40–47.
- (60) Genevay M, Mino-Kenudson M, Yaeger K, et al. *Cytology adds value to imaging studies for risk assessment of malignancy in pancreatic mucinous cysts. Ann Surg* 2011; 254 (6): 977–983.



KILAVUZLAR EŞLİĞİNDE PANKREAS KANSERİNE YAKLAŞIM

Dr. Mustafa Kerem

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Pankreas kanserinin tedavi ve yönetiminde kullanabileceğimiz çok iyi dizayn edilen ve sık olarak güncellenen tedavi kılavuzları mevcuttur: National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology, American Society of Clinical Oncology ve Japan Pancreas Society Guidelines. Kılavuzların tamamı mümkün olduğunca kanıt dayalı ve güçlü randomize kontrollü çalışmalar (PRÇ) kullanmaya dikkat etmektedirler. Kılavuzlar pankreas kanser tedavisinin Cerrahi, Radyoloji, Medikal/Radyasyon Onkolojisi, Patoloji, Nükleer Tıp ve Klinik Diyetisyenin bulunduğu bir takım tarafından yapılması gerekliliğini vurgulamaktadırlar. Burada tüm kılavuzların ortak olarak kabul ettikleri görüşler özetlenecek ve farklılıklar vurgulanacaktır.

Abstract:

Well-designed and frequently updated treatment guidelines are available for treatment and management of pancreatic cancer: the National Comprehensive Cancer Network, the European Society for Medical Oncology, the American Society of Clinical Oncology and Japan Pancreas Society Guidelines. The guidelines all take care to use evidence-based and strong randomized controlled trials (PRQs) whenever possible. Guidelines emphasize the need for pancreatic cancer treatment by a team of Surgical, Radiology, Medical / Radiation Oncology, Pathology, Nuclear Medicine and Clinical Dietitians. Here, the opinions that all the guides agree on will be summarized and the differences highlighted.

“Bütün kılavuzlarda ortak bir tema vardır. Amaç, kalitesi yüksek ve maliyet etkinlik açısından verimli tedavi ve bakım süreci sunmaktır. Klinik çalışmalar standart tedavileri kapsamalı ve bütün evrelerde önerilmelidir”

Ramesh K. Ramanathan, MD, Mayo Clinic

Pankreas kanseri tanısı alan hastalardaki 5 yıllık sağ kalım %5 oranında kalmaya inatla devam etmektedir. Küratif tedavi amacıyla cerrahi yapılabilirlik oranı %20 olmasına rağmen, cerrahi sonrası 5 yıllık sağ kalım oranları %20-%30 civarlarındadır. Diğer kanser türlerinde insidans ve mortalite oranlarını düşürebilmemize rağmen, pankreas kanseri bunların dışında kalmıştır. 2020 yıllarına geldiğimizde kansere bağlı ölümler açısından

dördüncü sıradan ikiye düşecek ve meme ve kolorektal kanserleriyle yer değiştireceği beklenmektedir.⁽¹⁾

Pankreas kanserinde hala “terapötik nihilizm” devam etmektedir. Gerçek şu ki cerrahi tedaviden fayda görebilecek önemli bir hasta grubu deneyimli ekiplere ve medikal/radyasyon onkolojisi ve gastroenterolojinin içinde bulunduğu multimodal yaklaşan merkezlere yönlendirilmemektedir. Metastatik hastalığı olanların bazıları optimal sistemik tedavi alamamakta veya aşırı tedavi uygulanabilmektedir. Semptomların tedavisi optimal değildir ve palyatif bakım servisleri az kullanılmaktadır. Çok az hasta (%5) klinik çalışmalara dahil edilebilmekte böylece günlük pratikte yansıyan bilgi birikim gücü çok yavaşlamaktadır.

Pankreas kanserinin tedavi ve yönetiminde kullanılabileceğimiz çok iyi dizayn edilen ve sık olarak güncellenen tedavi kılavuzları mevcuttur: National Comprehensive Cancer Network (www.NCCN.org), European Society for Medical Oncology (www.esmo.org), American Society of Clinical Oncology (www.asco.org) ve Japan Pancreas Society Guidelines. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28426492)⁽¹⁻⁴⁾ Hekimlerin hastalarına uygun tedavi seçeneği sunma konusunda yardımcı olmaktadır. Her bir hasta için tedavi farklı şekilde yapılandırılabilir. Kılavuzların tamamı mümkün olduğunca kanıta dayalı ve güçlü randomize kontrollü çalışmalar (PRÇ) kullanmaya dikkat etmektedirler. Kılavuzlar pankreas kanser tedavisinin Cerrahi, Radyoloji, Medikal/Radyasyon Onkolojisi, Patoloji, Nükleer Tıp ve Klinik Diyetisyenin bulunduğu bir takım tarafından yapılması gerekliliğini vurgulamaktadırlar.⁽¹⁻⁴⁾ Burada tüm kılavuzların ortak olarak kabul ettikleri görüşler özetlenecek ve farklılıklar vurgulanacaktır.

TANI, GÖRÜNTÜLEME VE EVRELEMENİN PRENSİPLERİ

Pankreas kanserinin tanı ve tedavisi yüksek volümlü, yüksek çözünürlük ve kalitede yapılan görüntüleme yöntemlerinin yapılabildiği, multidisipliner konsültasyonların mümkün olduğu merkezlerde gerçekleştirilmelidir. Rezeksiyonlar yıllık en az 15-20 pankreatik cerrahi yapılan kurumlarda yapılmalıdır.⁽¹⁻⁴⁾

Oldukça kaliteli pankreas protokollü görüntüleme (normal Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri olsa bile) mutlaka yapılmalıdır. Bu görüntüleme cerrahinin yapılacağı 4 hafta içinde, neoadjuvan kemoterapi sonrasında yeniden evrelemek için ve mümkünse stentleme öncesinde elde edilmelidir.⁽³⁾

Pankreasa yönelik görüntüleme multi dedektör bilgisayarlı tomografi (MDBT) veya kontrastlı MR ile yapılmalıdır. Kılavuzlar temel değerlendirmenin MDBT olduğu konusunda hemfikirlerdir.

MDBT anjiyografi oldukça ince ve submilimetrik, aksiyel kesitli, dual fazlı pankreatik protokolde olmalıdır. Pelvik veya torakal kesitlerin alınması kurumsal tercihlere bağlıdır. Multiplanar rekonstrüksiyon tümör-mezenterik vasküler yapıların arasındaki ilişkiyi ortaya koyduğu gibi, subsentimetrik tümör depositlerini tanımlamada yardımcı olur.⁽¹⁻⁴⁾

MR daha çok problem çözücü araç gibi kullanılır. Özellikle tam olarak tanımlanamayan, karaciğer lezyonlarında, MDBT'nin şüpheli olarak yorumladığı ekstrapankreatik tümör depositlerinin değerlendirilmesinde önem kazanır. MR'ın kullanımı kurumların tercihi, maliyet ve mevcudiyetine bağlıdır.⁽¹⁾

İdeal bir pankreas görüntüleme raporunda, tümörler mezenterik vasküler yapılar arasındaki ilişkiler çok ayrıntılı bir şekilde yazılmalı, lenf nodları, metastaz, tümör-yakın komşu ilişkisi not edilmelidir.

PET/CT (intravenöz iyotlu kontrast ajansız)'nin rolü hala açık değildir. Fonksiyonel PET kullanımı kurumların tercihlerine bağlıdır. MDBT'de yüksek şüpheli ekstrapankreatik lezyon olan hastalarda faydalı olabilir.

Endoskopik Ultrasonografi (EUS)'nin evrelemede rutin kullanımı yoktur.⁽¹⁾ Ancak ESMO ve Japon kılavuzu EUS'u rutin önermektedir. Seçilmiş olgularda BT'yi tamamlayıcı olarak kullanılabilir. EUS-biyopsi BT eşliğinde yapılan peruktan yapılan biyopsisine tercih edilmelidir. Çok daha güvenli ve peritoneal tümör ekilmesi diğer yöntemlere göre oldukça düşük potansiyele sahiptir. Malignite için biyopsi şartı Japon kılavuzlar hariç diğer kılavuzlarda önerilmemektedir.

Pankreas kanserinde en çok çalışılan, doğruluğu onaylanan, erken tanı ve takipte kullanılan tümör belirteci bir sialize Lewis kan grubu antijeni olan karbonhidrat antijen (CA)-19-9'dur. CA-19-9 sıklıkla pankreas ve hepatobiliyer malignitelerde yükselmesine karşın tümör spesifik değildir. Ancak CA-19-9 düzeylerinin çok yüksekliği inflamatuvar süreç ve malignite ayırımında faydalıdır. Tarama, evreleme, rezektabiliteyi belirlemede, kemoterapi cevabında ve prognozda önemli bir marker olarak kullanılmaktadır.

Özellikle 1000 U/mL'nin üzerinde olan (ESMO'ya göre 500'ün üzeri) hastalar radyolojik olarak rezeke edilebilir gibi görünmesine rağmen tümör davranışı açısından borderline sınıfta değerlendiren MD Anderson gibi merkezler vardır. Bu tür hastalarda tanısal laparoskopi önemli bir evreleme aracıdır. Neoadjuvan kemoterapi sonrası kontrollerde CA-19-9 düzeyinin 40 U/mL'nin altında olması rezeke edilebilir veya edilemeyen hastalarda artmış genel sağkalım ile birliktedir. Lewis antijen negatif hastalarda CA-19-9'un tespit edilemeyeceği akıld tutulmalıdır. Bunlara ilave olarak tıkanma sarılığında ve biliyer enfeksiyonlarda (kolanjit) yalancı pozitif olabileceği unutulmamalıdır. Tıkanma sarılıklı pankreas tümörlerinde serum bilirubin düzeylerinin normalleşmesinden sonra CA-19-9 düzeyini çalışmak daha doğru bilgiler verecektir. Cerrahi öncesi, sonrası ve adjuvan kemoterapi sonrası CA-19-9 takibi son derece önemlidir.

Evreleme laparoskopisi gövde ve kuyruk tümörlerinde, CA-19-9 düzeyi çok yüksek hastalarda, neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi planlanan, radyolojik olarak tanımlanamayan şüpheli ekstrapankreatik lezyonu olan hastalarda önerilmektedir.

Laparoskopi veya laparotomi sırasında yapılan peritoneal yıkama sitolojisinin pozitif olması NCCN'de M1 kabul edilmesine rağmen Japon Kılavuzunda bu konunun çok açık olmadığı vurgulanmaktadır. Bu durumda rezeksiyon yapılmalı ancak hasta M1 gibi adjuvan tedavisi almalıdır önerisi NCCN'de mevcuttur.

NCCN ve ESMO ya göre klinik ve radyolojik olarak pankreas tümürlü hastalar rezektable, borderline rezektable ve unrezektable/metastatik olarak evrelendirilir.^(1, 3) (Tablo 1) ASCO'nun son kılavuzunda ise pankreas kanserleri, potansiyel kürabl, lokal ileri ve metastatik hastalık olarak 3 şekilde değerlendirilmiştir. ASCO sınıflamasında rezeke edilebilir ve sınırda (borderline) rezeke edilebilir hastalar potansiyel kür edilebilir pankreas tümörleri olarak kabul edilmektedir.

Tablo 1. Görüntüleme yöntemlerine göre pankreas tümörlerinin sınıflandırılması^(1, 2)

Rezektabilite durumu	Arter	Ven
Rezektabl	Arteriyel temas yok, CA, SMA, CHA	MSV veya PV'de kontakt yok veya 180° düzensiz olmayan temas mevcut
Borderline Rezektabl	Baş ve unsinat tümörleri Solid tümör CA veya hepatik arter bifurkasyonuna uzanmayan, rezeksiyon ve rekonstrüksiyona izin veren CHA invazyonu veya teması Solid tümör 180° <SMA teması Solid tümörün diğer aksesuar arterlerle olan teması (aksesuar sağ hepatik a., replaced sağ hepatik a., replaced CHA) derecesi ve rekonstrüksiyona uygun olanlar Gövde ve kuyruk tümörleri Solid Tümörün 180° <CA teması Solid tümörün 180° >CA teması ancak aorta ve gastroduodenal a. invaze etmeyip Appleby ameliyatına izin verilebilmesi (ESMO bunu unrezektabl olarak kabul ediyor)	Solid tümörün PV veya SMV 180°>den fazla invazyonu,veya180° < irre-güler invazyon veya trombüsün olması: proksimal ve distal uygun bir şekilde rekonstrüksiyona izin vermesi Solid tümörün VCI'a invazyonu
Unrezektabl	Uzak metastaz (bölgesel olmayan lenf nodu metastazları dahil) Baş/unsinat tümörleri Solid tümörün 180°> CA kontaktı Solid tümörün 180° >SMA kontaktı Solid tümörün SMA'nın 1. jejunal a. ile teması Gövde ve kuyruk tümörleri Solid tümörün 180°> SMA veya CA teması Solid tümörün CA ve aorta invazyonun olması	Baş/unsinat tümörleri Rekonstrüksiyona izin vermeyen tümör invazyonu veya oklüzyonu (tümöre veya trombüse bağlı olabilir) Proksimal jejunal venleri içine alan SMV invazyonu Gövde ve kuyruk tümörleri Rekonstrüksiyona izin vermeyen tümör invazyonu veya oklüzyonu (tümöre veya trombüse bağlı olabilir)

CA: Çöliak arter, **CHA:** Common hepatik arter, **SMA:** Süperior mezenter arter, **PV:** Portal ven, **SMV:** Süperior mezenterik ven, **VCI:** Vena kava inferior

AYIRICI TANI

Kronik pankreatit ve otoimmün pankreatit bazen ayırıcı tanıda problem oluşturabilir. Görüntüleme yöntemleri, serum IgG4 düzeyleri, gerekirse EUS biyopsi tanıda yardımcı olur. 2-3 biyopsi denemesine rağmen serum IgG4 düzeyleri yüksek olan hastalarda kısa süreli steroid tedavisi sonrası tekrar yapılacak olan görüntüleme çalışmaları tanıda klinisyeni rahatlatılabilir. Cevap yok ise laparotomiyle biyopsi gerekebilir. Otoimmün pankreatit düşünülen hastalarda

HASTANIN PERFORMANSI

Bütün tedavi kılavuzlarda pankreas tümürlü hastaların klinik evrelemesi kadar majör abdominal cerrahiye tolere edilebilirliği vurgulanmaktadır. Bu konuda Eastern Cooperative Oncology Group Performans Status (ECOG PS) genel olarak kullanılmaktadır (Tablo 2). Performans durumu hem hastaların cerrahi tedavilerinde hem de cerrahi öncesi veya sonrası kemo/radyoterapi planlamasında önemlidir.

Tablo 2. Hastanın performansı değerlendirmek için kullandığımız ECOG PS⁽³⁾

Grade	ECOG PERFORMANS DURUMU
0	Tamamen aktif, hastalık öncesi tüm performansını kısıtlama olmaksızın yapabilmekte
1	Fiziksel durumunda kısıtlama var, ama destekle gezebilme, hafif şekilde işlerini halledilebilmekte
2	Kendi işlerini yapabilir ve gezebilir, ancak iş aktivitesinde çalışamaz, uyanıklık süresinin %50'sinde aktif
3	Kendi işlerini sınırlı bir şekilde yapabilir, uyanıklık süresinin %50'den fazlasını yataktaki geçirmekte
4	Tamamen başkasına bağlı, öz bakımını yapamamak, tam olarak yatak ve tekerlekli sandalyeye muhtaç
5	Ölüm

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Status

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Pankreas tümürlü hastaların sadece %5'i klinik çalışmalar dahil edilebilmektedir. Hangi evrede olursa olsun var olan çalışmalar anlatılmalı ve hastalar klinik çalışmalara dahil edilmelidir.

POTANSİYEL KÜR EDİLEBİLEN PANKREAS KANSERİ

-REZEKTABLE VE BORDERLINE REZEKTABLE-

Potansiyel Kür Edilebilir Primer Tümörlerde Rezeksiyon

Kriterleri sağlayan tüm hastalarda primer tümörün ve bölgesel lenf nodlarının rezeke edilmesi önerilmektedir (Tablo 1):

- Metastatik hastalık klinik bulguları olmamalı,
- Genel performans ve komorbidite durumunun majör abdominal cerrahiye uygun olmalı,
- Primer tümör ve mezenterik vasküler yapılar arasında ilişkinin olmadığı yüksek kaliteli görüntüleme yöntemleriyle gösterilen hastalar,
- CA 19-9 düzeyi (sarılığı olmayanlarda) düzeylerinin çok yüksek olmadığı hastalar

CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi rezeksiyon pankreas kanserinin tek küratif tedavi yöntemidir. Ancak hastaların %80'ninden fazlası tanı aldığı anda cerrahi şansını yitirmiştir. Günümüzde yoğun pankreas ameliyatı yapılan merkezlerde mortalite %5'in altındadır. Negatif cerrahi sınır, düşük tümör DNA içeriği, metastatik lenf nodunun olmaması uzun sağkalımı gösteren önemli prognostik faktörlerdir. Buna karşın cerrahi sınır pozitif olan hastalarla cerrahi yapılmayıp, kemoradyoterapi verilen hastalarda sağkalım benzerdir. Klinik sınıflamada rezeke edilebilir gruptaki hastaların cerrahisinde tartışma yoktur. Sınırdaki rezeke edilebilir gruptaki hastalarda ise muhtemel R1 oranı yüksekliği nedeniyle neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi onkolojik açıdan mantıklıdır. Ancak bu konuda güçlü randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Hastanın yaşı, performansı, komorbiditesi ve R0 yapılabilirliğine göre hastaya cerrahi önerilebilir.

Pankreas kanserlerinde primer cerrahi

Cerrahinin şekli ve genişliği tümörün yerleşim yeri ve büyüklüğüne göre farklılık göstermektedir. Gövde ve kuyruk tümörleri geç dönemde semptom verdiği için dolayı tanı konduğunda genelde ileri evdedir ve çok az bir oranı cerrahi rezeksiyona uygundur. Distal yerleşimli olanlarda distal pankreatektomi ve splenektomi yapılırken diffüz olan lezyonlarda total pankreatektomi gerekir. Baş ve unsinat yerleşimli hastalarda pankreatikoduodenektomi yapılır.

Cerrahi sırasında unrezeke olarak kabul edilen hastalarda daha önceden biyopsi yoksa, biyopsi alınmalıdır. Sarılığı varsa cerrahi biliyer bypass yapılması önerilmektedir. Yine çok kuvvetli öneri olmamasına rağmen (kategori 2b) gastrojejunostomi ve çöliak pleksus blokajı yapılabilir.

Sınırdaki rezeke edilebilir kabul edilen ancak tekrarlayan biyopsilere rağmen histopatolojik olarak kanser doğrulanmayan hastalarda intra-operatif biyopsi yapılmalıdır. Şayet bu hastalar intra-operatif değerlendirilirse rezektabl olarak kabul edilirlerse cerrahi sonrası adjuvant tedavi tavsiye edilmektedir. Ancak unrezeke olarak

rak değerlendirilirse lokal ileri veya metastatik hastalık olarak davranılmalıdır. Bu hastalara biliyer bypass, gastroenterostomi (kategori 2B, profilaktik gastrik bypass), çöliak pleksüs blokajı (Kategori 2B, ağrı yoksa) palyatif işlemler eklenebilir.

Pankreatikoduodenektomi (PD)

Amaç mikroskopik olarak tümörsüz cerrahi sınırlar edebilecek rezeksiyon (R0) sağlayabilmektir. Mikroskopik olarak tümör sınırına (R1) sahip olanlarda sağkalım anlamlı derecede kısadır. Cerrahi sınır negatifliğini sağlamak için dikkatli ve titiz perivasküler diseksiyon, gerektiğinde vasküler ve ekstrapankreatik organ rezeksiyonları yapılmalıdır. Pankreas başının medial diseksiyonu ideal bir onkolojik alma yöntemidir. SMA'nın anterior ve lateralinin adventisiasına kadar olan kısımların cerrahi olarak diseke edilmesi unsinatın ve radial sınırları optimum düzeyde spesimde kalmasını sağlar. Unsinat kısmı ve SMA arasındaki retroperitoneal bölgenin veya Japon kılavuzuna göre mezopankreasın stapler veya yal klemp ile kesilmesi %43 oranından dokunun kalmasına, suboptimal doku temizlenmesine neden olarak R1 oranlarını arttırmaktadır. "Elektrokoter veya diğer damar mühürleme cihazları bu aşamada cerraha yardımcı olmaktadır.

Pankreas boyun ve safra kanalından yapılan frozen çalışmasının sağkalıma katkıda olmadığı görülmüştür. PD yapılan 1399 hastada yapılan değerlendirmede frozen pozitifliği sonrası yapılan ek rezeksiyonların sağkalımı arttırdığı tespit edilmiştir. Ancak ESMO frozen çalışmasını önermektedir. Yapılacaksa cerrahi sınırdan 5 mm uzakta yapılmalı ve uzak yüzey çalışılmalıdır. Tümör tespit edilirse ilave 5 mm rezeksiyon yapılır.

En küçük şüphe durumunda venöz rezeksiyondan kaçınılmalıdır. Tümör ve desmoplastik reaksiyon ayırımı çok kolay yapılamayacağından ven rezeksiyonu gereklidir. Arter rezeksiyonları ile ilgili çok yoğun kanıt olmamasına rağmen seçilmiş olgularda yapılabilir.

Distal Pankreatektomi

Sol taraf rezeksiyonunda da R0 rezeksiyon amaçlanırsa dahi bu her zaman mümkün olmayabilir. R0 için pankreas birlikte dalak spesime dahil edilmelidir. Gerektiğinde vasküler ve ekstapankeatik organ rezeksiyonları yapılmalıdır. Çöliak, hepatik arter, SMA lenf nodları diseke edilmelidir. Çok radikal cerrahi yapılmasına rağmen R0 oranları %72-91 arasındadır.

Laparoskopik distal pankreatektomi onkolojik açıdan kabul edilebilir bir seçenek olarak kabul edilmektedir. Laparoskopik PD Japon kılavuzunda önerilmemekte, sa-

dece çalışma olduğunda değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. NCCN, ASCO ve ESMO'da bu konuya değinilmemiştir.

Portal Ven Rezeksiyonu

Pankreatik rezeksiyonlarda vasküler invazyon uzun süre tartışılmıştır. 1970'lerde venöz yapılarında içeren bölgesel rezeksiyon yüksek mortalite ve morbidite nedeniyle terk edilmiştir. Otolog ve sentetik vasküler greftler kullanıldı. 1990'larda morbidite ve mortalitede azalmalarla birlikte venöz rezeksiyonlar tekrar gündeme geldi. MD Anderson'dan bildirilen çalışmada venöz rezeksiyon ve rekonstrüksiyon yapılanlarda mortalite ve morbiditenin, yapılmayanlarla aynı olduğu gösterildi. Ek olarak uzun süreli sağkalımda standart PD ile aynı olduğu vurgulandı. Ancak bu görüş evrensel olarak kabul edilmedi. Ve tersini savunan yazılar 2000'li yıllara kadar devam etti. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise sağkalıma ciddi katkısı olduğu, R0 sağlanacağı düşünülen hastalarda ve deneyimli ellerde yapılması gerekliliği tüm kılavuzlarda yerini almıştır.

Pilor Koruyucu PD

Mide boşalımının düzenlenmesi ve daha iyi beslenme elde etmek teorileriyle ortaya çıkan Pilor koruyucu PD seçeneği tartışılmaya devam etmektedir. 8 adet RKÇ'dan elde edilen ve 512 hastayı içeren meta-analizde morbite, mortalite ve sağkalım açısından fark bulunmamasına rağmen, ameliyat süresi, intra-operatif kan kaybı, eritrosit transfüzyonu açısından pilor koruyucu PD, standart PD'ye göre üstün bulunmuştur. Ancak daha kaliteli RKÇ'lara ihtiyaç vardır.

Pankreatik Anastomoz

PD sonrası remnant pankreas jejunuma (PJ) veya mideye (PG) anastomoz edilebilir. Tartışmalar devam etmesine rağmen optimal yöntem tam olarak tanımlanmamıştır. PJ dukto-mukozal veya invajinasyon tarzında yapılabilir. Dar Wirsung kanalına sahip hastalarda stent uygulanması tartışılan diğer bir konudur. Anastomoz tekniği ve seçimi cerrahın tecrübesine bırakılmıştır. Anastomoz kaçaklarını önlemek için oktreotid kullanımı iki büyük randomize kontrollü çalışmada etkisiz bulunmuştur. Buna karşın Pasireotide çift kör RKÇ'da fistül oranını anlamlı derece azaltmıştır. Yumuşak pankreas ve dar pankreatik kanala sahip olan hastalarda uygulanabilir.

Lenfadenektomi

Genişletilmiş lenfadenektomi kılavuzların hiçbirinde önerilmemektedir. PD için yapılacak lenf nodu diseksiyonu standardına şu istasyonlar olmalıdır:

- Suprapilorik (5)
- İnfrapilorik (6)
- Ortak hepatik arterin anterosuperioru (8a)
- Safra kanalı (12b)
- Sistik kanal çevresi (12c)
- Pankreasın superior posterior (13a)
- Pankreas başının inferior (13a)
- SMA'nın sağ ve laterali (14a)
- Pankreas başının süperiorunun anterioru (17a)
- Pankreas başının inferior (17b)

Distal Pankreas için;

- Splenik hilus (10)
- Splenik arter boyunca (11)
- Pankreasın inferior sınırı

Standart LND 15'den fazla lenf nodu içermelidir. Metastatik / total lenf nodu sayısı patoloji raporunda belirtilmelidir.

Patoloji

British Royal College of Pathologist'e göre R1 (margin < 1 mm) olarak tanımlanmıştır. Cerrahi sınır şu bölgelerden çalışılmalıdır: anterior, posterior, medial, Süperior mezenterik, SMA, pankreas transeksiyonu, safra kanalı ve enterik kısım. Tümör bu 7 bölgede temiz olmalıdır.

Preoperatif Biliyer Drenaj

Rutin preoperative biliyer drenajın randomize kontrollü çalışmalarda yüksek komplikasyon oranına sahip olduğu gösterildi. Eğer kolanjit var, cerrahi 2 hafta içinde planlanılmayacak ve bilirubin düzeyleri 25 mg/dl'nin üzerinde ise endoskopik biliyer drenaj yapılmalıdır.^(1,2)

Preoperatif Tedavi ve Planlı Tümör Rezeksiyonu

Aşağıdaki kriterlerden birine sahip olan hastalarda preoperatif tedavi önerilmektedir.⁽³⁾(Tablo 2):

- Radyolojik olarak şüpheli ancak tanı alamayan ekstrapankreatik hastalık,
- Performans durumu veya komorbidite profili majör abdominal cerrahiye kaldıramayacak hastalar,
- Yüksek kaliteli radyolojik değerlendirmede tümör ve mezeneterik vasküler yapılar arasındaki ilişkinin primer rezeksiyon kriterlerinin dışında olması,
- CA 19-9 düzeyinin (sarılığ olmayan hastalarda) yaygın hastalık olduğunu göstermesi (>500 ng/dL)⁽²⁾

Preoperatif tedavi yukarıdaki kriterleri taşıyan tüm hastalara önerilmelidir.⁽¹⁻⁴⁾ Neoadjuvan tedavi verilen hastalara mutlaka klinik çalışma önerisi sunulmalıdır.⁽¹⁻³⁾

ESMO'ya göre hasta herhangi bir çalışma içinde değilse, kemoterapi (gemcitabin veya FOLFIRINOX), kemoradyasyon ve cerrahi sıralaması şeklinde olmalıdır.⁽²⁾

Rezektabl hastalara neoadjuvan kemoterapi sadece çalışmalar kapsamında yapılabilir. Rezektabl olup prognozu kötü olabilecek, belirgin CA 19-9 yüksekliği, bölgesel büyük lenf nodu/nodları, aşırı kilo kaybı, şiddetli ağrı ve primer tümörün büyük olması durumlarında neoadjuvan tedavi önerilebilir.⁽¹⁻⁴⁾

Adjuvan Tedavi

Preoperatif tedavi olmayan ve cerrahi yapılan bütün hastalara, cerrahi ve medikal kontrendikasyon yoksa 6 ay boyunca adjuvan tedavi olarak gemcitabin veya fluorourasil + folinik asit önerilmektedir. Sadece cerrahi yapılan ama adjuvan tedavi almayanlarda sağkalım oldukça azdır.⁽¹⁾

Adjuvan tedavi, cerrahiden sonraki 8 hafta içinde verilmelidir. Adjuvan tedavi için kombinasyon kemoterapilerini önerecek klinik kanıt yoktur. Klinik çalışmalara dahil edilen hastalara uygulanabilir.⁽²⁾

Preoperatif tedavi olmayan ve cerrahi yapılan ve mikroskobik olarak pozitif cerrahi sınırlara sahip olan ve/veya nod pozitif hastalara sistemik adjuvan kemoterapisinin 4-6 ay tamamlanmasından sonra adjuvan kemoradyoterapi önerilmektedir. Bu durumda adjuvan radyasyon tedavisinin faydaları ağırlık basmakla beraber, devam eden uluslararası randomize kontrollü çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

Preoperatif tedavi alan hastalarda adjuvan kemoterapinin yerinin gösteren randomize kontrollü çalışma yoktur. Kılavuzlar preoperatif dahil 6 ay kemoterapi önermektedirler.⁽³⁾

Takip Sıklığı

Randomize kontrollü çalışma kanıtları olmamasına rağmen, kılavuzlar potansiyel kürabl pankreatik tümörlü hastaları 2 yıl süreyle 3-6 aralıklarla takip etmeyi önermektedirler. BT ve CA19-9 düzeyleri kontrol edilir. İlaç toksisitesi ve rekürrens açısından değerlendirme yapılmalıdır.⁽¹⁻³⁾

Rezeksiyon sonrası nüks

Takipte nüks olan hastalara performansları iyi ise ikincil kemoterapi verilmelidir. Ancak bu hastalar sonuçta progresyon göstereceklerdir. Cerrahinin yeri yoktur. Sadece nüks zamanı çok uzun ise ve sadece pankreas sınırlı ise hastanın performansına göre yapılabilir, ancak bu konuda güçlü kanıtlar yoktur.⁽¹⁾

LOKAL İLERİ UNREZEKTEBL PANKREAS KANSERİ TEDAVİSİ

Pankreas kanseri tanısı alan hastaların %50'den fazlası bu gruptadırlar. Bu gruptaki hastaları metastatik hastalığa geçmeden tedavi etmeye çalışmak gerekir. Ancak bu çok az hastada mümkündür. Hastalığı kontrol altında tutabilmek ve hayat kalitelerini belirli bir noktanın üzerinde kalmasını sağlamak son derece önemlidir. Bütün hastalara MFBT çekilerek toraks ve abdomende ekstra-pankreatik hastalığın olmadığı doğrulanmalıdır. MFBT çalışmasında 180 dereceden daha fazla invazyon olan superior mezenterik arter, çöliak arter, hepatik arterin uzun tutulumu, rekonstrüksiyon yapılamayacak mezenteriko-portal venöz invazyonu olan hastalar lokal ileri unrezektebl pankreas kanseri olarak kabul edilmektedir.⁽³⁾

Başlangıç tedavisi

Başlangıç sistemik kemoterapi aşağıdaki kriterleri taşıyan tüm hastalara verilmelidir:

- Eastern Cooperative Oncology Group performans status (ECOG PS) 0 veya 1 olan
- Kabul edilebilir komorbid profile sahip olanlar
- Hastanın tedaviyi kabul etmesi
- Aggressive kemoterapiyi destek sistemlerinin olması

Bir protokolün değerine üstün olduğunu gösteren kanıt yoktur. Hekim hastanın durumuna göre belirleyebilir. Bazı durumlarda kemoradyoterapi veya stereotaktik radyasyon tedavisi hastanın ve hekimin seçimine göre ön planda düşünülebilir.^(1,3)

Radyoterapi

Eğer başlangıç tedavisinden sonra progresyon gösteren lokal ileri pankreas tümörü varsa ve sistemik yayılımının olduğuna dair bir kanıt yoksa kemoradyoterapi ve stereotaktik vücut radyasyon tedavisi aşağıdaki kriterleri taşıyan hastalara önerilebilir:

- ECOG PS 2'nin altında olanlar
- Birinci basamak kemoterapi tamamlandı veya progresyon nedeniyle kesilenler
- Yeterli komorbid profili olanlar
- Yeterli hepatik, renal ve hematolojik fonksiyonlara sahip olanlar
- Hastanın tercihi

Kemoradyoterapi ve stereotaktik vücut radyasyon tedavisi başlangıç tedavinin ilk 6 ayında cevap veren hastalara veya kemoterapiye bağlı kabul edilemez toksisite gelişen veya kemoterapi toksisitesine bağlı ağırlaşan performansı hastalara önerilebilir.

Başlangıç kemoterapi, kemoradyoterapi veya streotaktik vücut radyasyon tedavisi ile ilk 6 ayda stabil olan veya cevap veren hastalara alternatif monoterapi sunulabilir.⁽¹⁻³⁾

METASTATİK HASTALIK

Başlangıç tedavisi

FOLFIRINOX (Leucovorin, fluorourasil, irinotekan, oxaliplatin) veya Gemsitabin + Nonpartikül albümin-bound (NAB)-Pakliteksal protokolleri aşağıdaki kriterleri taşıyan tüm metastatik hastalığı olanlara verilmelidir:

- ECOG PS 0 veya 1 olan
- Tolere edilebilir komorbid profil
- Hasta tercihi
- Agressif medikal tedaviye destek sistemleri
- Kemoterapi portu takılabilirlik
- İnfüzyon pompası yönetim servislerinin varlığı

ECOG PS 2'den fazla olan hastalara gemsitabin monoterapisi veya kapasitabin/erlotinib kombinasyonları yapılabilir. ECOG PS 3'den fazla olan ve ciddi komorbid problemi olan hastalara hasta bazında destek tedavileri önerilir.^(1,3)

İkincil kemoterapi protokolleri

Gemsitabin+Nab Pakliteksal ECOG performans durumu 0 veya 1 olan hastalarda FOLFIRINOX alan hastalara ikincil kemoterapi olarak verilebilir.

Fluorourasil+oxaliplatin, irinotekan veya nanolipozomal irinotekan yine yukarıdaki protokoller uygulanan hastalara ikincil kemoterapi protokolü olarak önerilebilir.

Üçüncül kemoterapilerinin yerini olduğunu gösteren randomize kontrollü çalışmalar yoktur.^(1,3)

PALYATİF VE DESTEK TEDAVİSİNİN PRENSİPLERİ

AMAÇ: Hayat kalitesini arttırmak ve hastanın var olan şikayetlerini azaltmak.⁽¹⁻⁴⁾

KAYNAKLAR

- (1) *National Comprehensive Cancer Network* (www.NCCN.org),
- (2) *European Society for Medical Oncology* (www.esmo.org),

Biliyer Obstrüksiyon

- Endoskopik biliyer metal stent (tercih edilen)
- Perkütan biliyer stent
- Açık cerrahi bypass

Gastrik Çıkış Obstrüksiyonu

Performans durumu iyi ise

- Cerrahi gastrojejunostomi (açık veya laparoskopik) ve veya tüb jejunostomi
- Enteral stent

Performans durumu kötü

- Enteral stent
- Gastrik dekompresyon için perkütan endoskopik gastrotomi (PEG)

Ağrı

- Algoloji konsültasyonu
- Çöliak blokaj
- Perkütan: Floroskopi veya BT eşliğinde
- Endoskopik: EUS
- Kemoterapili veya kemoterapisiz palyatif radyoterapi eğer primer kemoterapinin bir parçası olarak verilmediyse

Ayrıca depresyon, malnütrisyon ve ekzokrin pankreas yetmezliği ile mücadele edilmelidir.⁽¹⁻³⁾

Sonuç

Pankreas kanserlerinde rezeksiyon halen tek küratif yöntemdir. Sınırdaki rezeke edilebilen ve bazı seçilmiş rezeke edilebilen hastalara neoadjuvan tedavi vermek sağ kalımı arttırabilmektedir. Cerrahi sonrası yardımcı tedaviler anlamlı olarak sağ kalıma katkı sağlamaktadırlar. Lokal ileri ve metastatik hastalıkta hastanın performansına göre adjuvan tedaviler verilmelidir. Hastalara mümkün olduğu kadar palyatif bakım ve destek tedavileri yapılmalıdır.⁽¹⁻⁴⁾

- (3) *American Society of Clinical Oncology* (www.asco.org)
- (4) *Japan Pancreas Society Guidelines* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28426492>).



ANESTEZİST VE YOĞUN BAKIMCI GÖZÜYLE PANKREAS CERRAHİSİ

Dr. Çiğdem Akyol Beyoğlu, Dr. Şafak Emre Erbabacan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Özet:

Pankreas kanseri sindirim sistemi kanserleri içinde en mortal olanıdır, tek tedavi yöntemi ise cerrahi rezeksiyondur. Pankreas kanseri teşhisi konulan hastaların büyük çoğunluğunda tümör ileri evdedir. Bu nedenle hastalarda tıkanma sarılığı, karaciğer yetersizliği, kanama-pıhtılaşma bozukluğu gibi durumlar anestezi ve cerrahiye daha kompleks hale getirmektedir. Multidisipliner bir yaklaşım ve iyi bir perioperatif bakımla hastaların en iyi koşullarda cerrahiye hazırlanması sağlanmalıdır. Anestezi hekimleri perioperatif dönemde hastaların preoperatif nütrisyon, yandaş hastalıklarının stabil hale getirilmesi, intraoperatif sıvı ve kan kayıplarının en uygun şekilde replase edilmesi, postoperatif enfeksiyon ve tromboembolizmden korunması sürecinde en doğru ve güncel yaklaşımı sergilemekle yükümlüdürler.

Abstract:

Pancreatic cancer is the most mortal in digestive system cancers, and the only treatment is surgical resection. In the vast majority of patients diagnosed with pancreatic cancer, the tumor progresses progressively. For this reason, obstructive jaundice, liver failure, hemorrhagic-clotting disorders make the anesthesia and surgery more complex. A multidisciplinary approach and good perioperative care should be provided to prepare patients for the best conditions. Anesthesiologists are required to demonstrate the most accurate and up-to-date approach in the perioperative period in terms of preoperative nutritional support, stabilization of comorbidities, optimal reconstruction of intraoperative fluid and blood loss, preservation of postoperative infection and thromboembolism.

Giriş:

Pankreas 2. lomber vertebra hizasında retroperitoneal yerleşimli, ekzokrin ve endokrin salgı fonksiyonları olan yaşamsal bir organdır. Ekzokrin salgısını (enzim, elektrolit, bikarbonat) Wirsung kanalı aracılığıyla duodenuma boşaltır. Endokrin salgısı ise (insülin, glukagon, somatostatin) Langerhans adacıkları, A ve D hücreleri tarafından üretilerek sistemik dolaşıma katılır. Pankreasın %90 oranında rezeksiyonu bile diyabete neden olmayabilir.

Günümüzde pankreasın benign (adenokarsinom ve nöroendokrin tümör) tümörleri, psödokistler, travma,

kronik pankreatit ve malign tümörleri sebebiyle distal ya da total pankreatektomi uygulanmaktadır.

Pankreas kanseri, kansere bağlı ölümler göz önüne alındığında Amerika Birleşik Devletleri'nde altıncı, Avrupa'da ise dördüncü sırada yer almaktadır.⁽¹⁾ Sindirim sistemi kanserleri arasında en mortal seyreden kanser türüdür ve beş yıllık beklenen sağ kalım oranı %5'tir. Bu kadar yüksek bir mortalite oranına sahip olmasının asıl nedeni tanı konan hastaların sadece %15'inin cerrahiye uygun olması ve tek gerçek tedavisinin cerrahi rezeksiyon olmasıdır.⁽²⁾

Cerrahisi teknik olarak zor ve patofizyolojik değişikliklere yol açabilecek major abdominal bir prosedür ol-

mak ile birlikte en sık mortalite nedeni cerrahi komplikasyonlar değil, sistemik komplikasyonlardır.⁽³⁾ Geç bulgu veren bir tümör olmasına bağlı olarak hastalar genellikle ileri dönemde hastaneye başvurlar. Bu başvuru sırasında hastalarda tıkanma sarılığı gibi hem cerrahi hem de anesteziyi etkileyecek sorunlar mevcut olabilir. Majör cerrahi sonrası sağ kalımın, preoperatif risk faktörleri ve intraoperatif istenmeyen olaylardan çok, erken postoperatif komplikasyonlar ile ilişkili olduğu gösterildiği için hastanın postoperatif dönemde de anestezi tarafından izlenmesi gerekliliği doğmuştur.⁽⁴⁾ Tüm bu nedenlerle anestezi hekimleri de perioperatif dönemde önemli bir rol oynar. Genel bakımın en uygun düzeyde verilebilmesi için hastalar cerrah, radyasyon onkologları, gastroenterologlar, girişimsel radyologlar ve anestezi hekimlerinin birlikte çalıştığı multidisipliner bir sağlık hizmeti alabilecekleri sağlık kuruluşlarında tedavi edilmelidir.

Pankreas kanseri tanısı alan hastaların büyük çoğunluğu 65 yaş üzeri, sigara içen diyabet hastalarıdır.⁽⁵⁾ Pankreas kanserine bağlı ölümlerin en sık nedeni halen venöz tromboembolizmdir.

Anestezi hekimleri, pankreas cerrahisi geçirecek hastaların preoperatif değerlendirmesinde, hasta seçiminde cerrahiye uygun hazırlıkta önemli bir rol üstlenmekle birlikte pankreas cerrahisi sonrası sağ kalım üzerine direkt etkileri vardır.

Preoperatif Değerlendirme ve Hazırlık

Pankreas tümör cerrahisi çoğu zaman elektif koşullarda yapılmakta ve hastaların uygun preoperatif hazırlığı için yeterli zaman bulunmaktadır. Hastaların optimum şartlarda ameliyata alınması anestezi idamesi açısından da önemlidir.

Cerrahi popülasyonun yaş ortalaması giderek artmaktadır.⁽⁶⁾ İleri yaş biyolojik rezervlerde progresif bir kayba yol açarak stres altında fizyolojik dengenin korunmasını güçleştirmektedir. Ek olarak ileri yaştaki hastalarda kronik sistemik hastalıklar da daha fazla oranda görülmektedir. Bu hastalarda dolaşım ve solunum sistemleri titizlikle incelenmelidir.

Kardiyovasküler Sistem

Yaşlı hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar en sık ve önemli postoperatif problemler arasındadır. Yaşlanma ile birlikte vasküler ve ventriküler kompliance azalır, hastalar diyastolik disfonksiyona ve kalp yetersizliğine yatkın hale gelirler.⁽⁷⁾ Diyastolik disfonksiyon, perioperatif hemodinamiyi ve sıvı şifetine yanıtı önemli ölçüde etkileyebilir. Kardiyovasküler hastalığı olan has-

talarda kolaylıkla hemodinamik instabilite gelişebilir ve bu hastalar çoğu zaman yüksek dolum basıncı ile yeterli bir kalp debisi oluşturabilirler. Bu tür hastalarda hızlı sıvı infüzyonunun yüklenmeye sebep olabileceği unutulmamalıdır.

Nair ve arkadaşları⁽⁸⁾ ileri yaştaki kardiyak hastalarda hemoglobin düzeylerinin 10 gr/dl'nin üzerinde tutulması gerektiğini bildirmişlerdir. Bu nedenle pankreas cerrahisi geçirecek kardiyak hastalarda var olan aneminin preoperatif dönemde düzeltilmesi önemlidir. Kardiyak sorunları mevcut olmayan genç hastalarda anemi eğer 8 mg/dl'nin altında değilse intraoperatif dönemde normalize edilebilir.

Kullanılan kardiyovasküler ilaçlar preoperatif dönemde kullanılmaya devam edilmelidir. ACE inhibitörleri dışında tüm kardiyak ilaçlar cerrahi sabahı alınmalıdır. ACE inhibitörlerinin anestezi indüksiyonu sırasında derin hipotansiyon oluşturabileceği unutulmamalı, devam kararı hastaya göre verilmelidir. Yüksek riskli kardiyak hastalarda beta blokerin preoperatif dönemde başlanmasının mortalite üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.⁽⁹⁾ Bununla birlikte dekompanze kalp yetersizliğinde beta blokerler dikkatli kullanılmalıdır. Herhangi bir nedenle preoperatif dönemde beta blokerin kesilmesi gerekliliği mevcut ise doz azaltarak kesilmelidir. Özellikle koroner arter hastalarında beta blokerlerin ani kesilmesi up regülasyona bağlı olarak çekilme semptomlarına yol açarak iskemiye neden olabilir.⁽¹⁰⁾

Elektif pankreas cerrahisi planlanan bir hastada kardiyolog tarafından yeni bir ilaç başlanmışsa doz ayarlanması ve etkinin izlenmesi için en az 1 ay kullanım gerekmektedir.⁽¹¹⁾ Eğer kanser sebebiyle beklemek uygun değilse anestezi ve cerrah birlikte cerrahi için en uygun süreyi tespit etmelidir.

Solunum Sistemi

Postoperatif dönemde sık görülen komplikasyonlardan biri solunum yetersizliğidir. Cerrahi sonrası insidansı %2 ile %5,6 arasında değişmektedir.⁽¹²⁾ İyi bir preoperatif muayene, olası postoperatif solunum yetersizliklerinin ön görülmesinde önemlidir. 65 yaş üzeri, sigara içen ve son 1 ay içinde pulmoner enfeksiyon geçirmiş olan hastalar postoperatif pulmoner komplikasyon için adaydırlar.⁽¹³⁾ Akciğer oskültasyonunda wheezing veya rallerin duyulması, uzamış ekspiryum da artmış riski göstermektedir. Akciğer rezeksiyonu geçirmiş hastalarda solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır. Arter kan gazında PaCO₂ değerleri 45 mmHg'nin üstünde olan hastalar da yüksek risklidirler. Kronik obstruktif akciğer hastalığı mevcut olan hastalar preoperatif dönemde bronkodilatör tedaviden yarar görebilirler.

Preoperatif Beslenme ve Diyabet

Pankreas kanseri tanısı almış hastalarda malnütrisyon prevalansı %35 ile %60 arasında değişmektedir ve varlığında postoperatif komplikasyon riski yüksektir.^(14, 15) Bu komplikasyonlar arasında yara iyileşmesinin gecikmesi, basınç ülserleri ve solunum sistemi komplikasyonları yer almaktadır.

Malnütrisyonun saptanmasında çeşitli tarama yöntemleri geliştirilmiştir.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Malnütrisyon saptanan hastalarda yüksek kalorili beslenme ürünleri ve vitaminler ile lüzum halinde enteral ve parenteral beslenme başlanmalıdır. İmmüno nutrisyon kavramının gelişmesi ile arginin, glutamin, omega 3 yağ asitleri ve nükleotidlerin de verilmesi ile inflamatuvar yanıtın azaltılması hedeflenmektedir.

Pankreas cerrahisi geçirecek hastalarda diyabet oranı yüksektir. Bu hastalarda hem kardiovasküler hem serebral iskemi ve özellikle tip I diyabetik hastalarda postoperatif komplikasyon riski artmıştır. Perioperatif dönemde anesteziistlerin hem hiperglisemi hem de hipoglisemiden kaçınması önemlidir.

Venöz Tromboemboli Profilaksisi ve Antikoagülan Kullanımı

Pankreas kanserine bağlı ölümlerin en sık nedeni venöz tromboembolizmdir. Pankreas cerrahisi geçirecek tüm hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (LMWH) ilk dozunun cerrahiden 12 saat önce uygulanması rutin olarak önerilmektedir. Farmakolojik profilaksiye ek olarak hastalarda pnömatik kompresyon cihazları kullanılabilir.⁽¹⁹⁾

Pankreas cerrahisi geçirecek hastalarda kardiyovasküler hastalık veya diğer nedenlerle aspirin kullanımı varsa, aspirinin preoperatif olarak kesilmesi önerilmektedir.⁽²⁰⁾ Wolf ve arkadaşları,⁽²⁰⁾ distal pankreatektomi uygulanan; perioperatif dönemde aspirin kullanan 82 hasta ile preoperatif aspirin kullanmayan veya aspirin tedavisi kesilen 240 hasta arasında intraoperatif kanama miktarı ve kan transfüzyonu ya da diğer major komplikasyonlar arasında anlamlı fark bulmadıklarını bildirmişlerdir.

Warfarin kullanan hastalarda ilacın kesilmesi ve başta protrombin zamanı olmak üzere koagülasyon testlerinin normal seviyelere gelmesi sağlanmalıdır.⁽²¹⁾ Normal düzeylere gerilemiş INR'si olan hastalarda rejyonel anestezi girişimleri güvenle uygulanabilir. Ancak obstrüksiyona bağlı olarak K vitamini eksiklikleri ve buna bağlı kanama diyatezi gelişebileceği için girişim öncesinde K vitamini replasmanı yapılması da gerekebilir.

INR yüksekliği olan hastalara INR düzeylerini 1.5'in altına çekmek adına profilaktik taze donmuş plazma

yaygın olarak kullanılmakla birlikte, bu yöntemin perioperatif dönemde kanamayı arttırdığına dair çalışmalar da mevcuttur.⁽²²⁾

Faktör Xa ve trombin inhibitörleri kullanan hastalarda nöroaksiyel ve derin periferik bloklar ile ilgili yeterli çalışma mevcut olmamakla birlikte Amerika Rejyonel Anestezi Derneği (ASRA) ve Avrupa Rejyonel Anestezi Derneği (ESRA) ilaçların türüne göre 24-120 saat kesildikten sonra girişim yapılmasını önermektedir.

Barsak Hazırlığı

Barsak hazırlığı yapılan ve yapılmayan hastalar arasındaki komplikasyonların karşılaştırıldığı bir derlemede her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir.⁽²³⁾ Buna rağmen barsak hazırlığı pek çok merkezde geleneksel olarak uygulanmaktadır. Günümüzde cerrahi öncesi 48 saat öncesinden hastalarda oral katı alımın durdurularak berrak sıvı alımının sağlanması mekanik barsak temizliğinin yerini almaktadır.⁽²⁴⁾ Mekanik barsak temizliği yapılan hastalarda sıvı ve elektrolit kayıplarına bağlı olarak değişiklikler izlenebilir. Arter kan gazı analizi ile metabolik durumun kontrolü genel anestezi öncesi bozuklukların düzeltilmesi için yararlı olabilir.

Preoperatif Antibiyotik Kullanımı

Pankreatikobiliyer cerrahi profilaksisinde 2. kuşak sefalosporinlerin preoperatif olarak başlanması ve intraoperatif dozunun ilk 30-60 dakika içinde tekrarlanması rutin olarak önerilmektedir. Preoperatif piperasilin/tazobaktam kullanımının postoperatif yara yeri enfeksiyonunu engellediği bildirilmiştir.^(25, 26) Enfeksiyon nedeni ile preoperatif dönemde herhangi bir antibiyotik başlanmış olan hastalarda cerrahi öncesi doz tekrarı yapılmalıdır.^(27, 28)

Günümüzde preoperatif risk tanımının hasta ve cerrahiden kaynaklanan değişkenlerden ötürü standardize edilmesi güçtür.⁽²⁹⁾ Genel cerrahi hastalarında risk değerlendirmesini standardize etmek için Copeland ve arkadaşlarının geliştirdiği⁽³⁰⁾ "Physiologic and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity" (POSSUM) Modeli kabul görmekle birlikte, modifiye POSSUM ya da POSSUM skorlama sistemlerinin kullanılmasının abartılmış bir risk ile ilişkili olduğu da söylenmektedir. Hastaların preoperatif dönemde en optimum şartlara getirilmesinin mortalite üzerinde etkisi unutulmamalıdır.⁽³¹⁾

İntraoperatif Dönem

Pankreas cerrahisinde intraoperatif ve postoperatif ağrı tedavisinde torakal epidural anestezi (TEA) sıklıkla kullanılmaktadır. Torakal epidural anestezi analjezik et-

kinliğinin yanında, postoperatif erken dönemde gastro-intestinal motilitenin iyileşmesine ve oral alımın başlamasına, erken mobilizasyon ve taburculuğa neden olmaktadır.⁽³²⁾ Postoperatif solunumsal ve tromboembolik komplikasyonların oluşma riski de TEA yöntemiyle azalmaktadır. Bu nedenle bir kontrendikasyon söz konusu olmadığı sürece pankreas cerrahisi geçirecek hastalarda epidural katater takılarak hem intraoperatif hem de postoperatif ağrı tedavisi sağlanmalıdır. Torakal epidural analjezinin istenmeyen yan etkilerinden biri hipotansiyondur. Sistemik hipotansiyon doku perfüzyonunda azalmaya neden olmaktadır. Ancak hipotansiyon epidural kateterin seviyesine, konsantrasyonuna, uygulanma hızına ve lokal anestezi miktarına bağlı olarak değişmektedir. Torakal epidural analjeziye bağlı hipotansiyon oluştuğunda sıvı yüklenmesi yerine vazopressörlerin kullanılması önerilmektedir.⁽³²⁾

Son yıllarda TEA'nin bazı onkolojik cerrahilerde uygulanmasının kanser rekürrensini engellemede de etkisi olabileceğine dair yayınlar yapılmıştır. Genel anesteziye ek olarak uygulanan rejyonel anestezinin opioid ve intravenöz anestezi kullanım miktarını azalttığı, cerrahiye nöroendokrin stres yanıtı baskıladığı ve böylece bu etkiyi gösterdiği düşünülmektedir.⁽³³⁾ Bazı meme ve kolorektal kanser türlerinde bu uygulamanın kanser rekürrensini engellediği düşünülmele birlikte, pankreas cerrahisinde TEA'nin kanser rekürrensi üzerine olan etkisi araştırmaya açık bir konudur.

Yara Yeri Enfeksiyonu

Postoperatif yara yeri enfeksiyonunun engellenmesinde anestezi hekimleri etkin rol oynamaktadırlar. Cerrahi insizyondan sonraki ilk 30-60 dakika içinde ilk antibiyotik dozunun yapılması önerilmektedir. Cerrahinin süresi, uygulanan antibiyotiğin yarılanma ömründen daha uzun sürerse ya da major kan kaybı gelişirse antibiyotik dozu tekrarlanmalıdır. Postoperatif enfeksiyonların önlenmesi için hipoterminin engellenmesi, normogliseminin sağlanması, hastanın hipoksi ve hiperoksiden korunması, metabolik asidozun engellenmesi ve hedefe yönelik sıvı tedavisi ile hastanın aşırı yüklenmesinden kaçınılması gerekmektedir.⁽³⁴⁾

İntraoperatif Hipotermi

Genel anestezi hipoterminin algılanmasını ve hipotermiye refleks olarak gelişen periferik vazokonstriktör yanıtı engelleyerek termoregülasyonu bozar. Buna ek olarak ameliyathanedeki soğuk ortam, hastaların çıplak olması, cerrahi sırasında açık abdominal organlardan ısı kaybı ve soğuk sıvıların intravenöz yoldan verilmesi hipotermiye katkıda bulunan faktörlerdir.

Hipoterminin engellenmesi, postoperatif cerrahi alan enfeksiyonlarının engellenmesi ve intraoperatif kanama-pıhtılaşma kaskadının korunması için gereklidir. Özellikle laparotomi ile yapılan pankreas cerrahilerinde ısı kaybı çok fazla olacağı için bu hastalarda istenmeyen hipoterminin engellenmesi daha da önem taşır. Hastalar preoperatif ve intraoperatif olarak sıcak hava üfleyen ısıtma sistemleri ile ısıtılmalı, intravenöz sıvılar ısıtma sisteminden ya da sıcak sudan geçirilerek verilmeli ve hastaların vücut sıcaklığı sürekli monitorize edilmelidir.

İntraoperatif Glukoz Kontrolü

Hiperglisemi postoperatif cerrahi enfeksiyon riskini, postoperatif mortalite ve morbiditeyi artırır. Günümüzde cerrahi hastalarında kan şekerinin sıkı kontrolü yerine 110-180 mg/dl arasında tutulması önerilmektedir. Gerektiğinde intraoperatif insülin infüzyonu başlanmalı ve postoperatif dönemde devam etmelidir. Kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerine çıkmasına izin verilmemelidir.⁽⁵⁾ Bu hastalarda özellikle cerrahi sırasında oluşabilecek dolaşım bozukluklarına bağlı olarak subkutan insülin dozlarının ayarlanmasında zorluk çekilebileceği unutulmamalıdır.

Kan ve Kan Ürünü Transfüzyonu

İntraoperatif eritrosit süspansiyonu transfüzyon eşiği konusunda farklı görüşler mevcuttur. İntraoperatif kan ve kan ürünü transfüzyonu postoperatif enfeksiyon riskini artırır, hastalarda allerjik reaksiyonlara, TRALI (transfusion related acute lung injury) ve TACO'ya (transfusion associated circulatory overload) sebep olabilir.⁽³⁵⁾

Gerekli olmadığı sürece perioperatif dönemde kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılmamalıdır. Buna istisnai bir durum kardiyak hastalığı olan cerrahi hasta grubudur. Bu popülasyonda Hb düzeyleri 10 gr/dl üzerinde tutulmalıdır. Avrupa Anestezi Derneği intraoperatif Hb düzeyinin kardiyak riski olmayan hastalarda 7-9 g/dl arasında tutulmasını önermektedir.⁽³⁶⁾ Bununla birlikte dernek her hastaya ve cerrahiye özgün transfüzyon kararı alınması gerektiğini vurgulamaktadır.⁽³⁶⁾ Kan transfüzyonuna hastanın serum laktat düzeyi, baz açığı ve santral venöz oksijen düzeyine göre karar verilmelidir.⁽³⁶⁾

Sıvı Yönetimi

İntraoperatif hipovolemi kardiyak, solunumsal ve barsak fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler. Doku ödeme yol açarak anastomoz kaçaklarına neden olabilir.⁽³⁷⁾ Hipovolemi ise hipoperfüzyona sebep olarak anastomozu etkiler. Bu nedenle doğru sıvı yönetimi anastomoz başarısı üzerine direkt etkilidir.

Günümüzde ERAS protokolleri intraoperatif restriktif sıvı uygulanmasını önermektedir.⁽³⁴⁾ Hedefe yönelik sıvı tedavisi ise anestezi hekimleri tarafından sıkça kullanılan, doku oksijenlenmesini ve mikrosirkülasyonu koruduğu gösterilmiş olan bir yöntemdir.⁽³⁸⁾ Santral ven basıncı düzeyinin ise kan volümünü göstermekte yetersiz olduğu bilinmektedir. Stroke volüm varyasyonu (SVV) ve pulse pressure varyasyonu (PPV) gibi dinamik parametrelerin kullanılması önerilmektedir.⁽⁵⁾

Kolloidlerin major abdominal cerrahide kullanılması tartışmalı bir konudur. Kolloid transfüzyonu interstisyel ekstrasvazasyona, doku ödeme ve akut böbrek hasarına (AKİ) sebep olmaktadır. Kolloidlerle ilgili yapılmış çalışmalar yoğun bakımda yatan kritik hastalarda yapılmış olup, intraoperatif olarak kullanımlarının AKİ (acute kidney injury) ve postoperatif mortalite üzerine olan etkileri halen bilinmemektedir.

Pankreas cerrahisinde sıvı kayıpları primer kristalloidler ile yerine konulmalı, kan ve plazma kayıpları ise gereğinde uygun kan ve kan ürünleri ile replase edilmelidir. Yeterli sıvı tedavisine ve kan replasmanına rağmen hipotansiyonun var olduğu durumlarda inotrop desteği kaçınılmaz olabilir. Bu gibi durumlarda ilk tercih noradrenalin infüzyonu olmalıdır.

Mekanik Ventilasyon

Pankreas cerrahisinde akut akciğer hasarını önlemek için koruyucu mekanik ventilasyon stratejisi uygulanmalıdır. Bu yöntem tidal volümlerin 8 ml/kg altında, PEEP: 6-12 cm H₂O arasında uygulanmasını ve gereğinde "recruitment" manevralarını içerir. İntraoperatif dönemde atelektazilerin oluşumunun engellenmesi ana amaç olmalıdır. Böylelikle postoperatif solunum yetersizliği ve pulmoner enfeksiyon riski azalmaktadır.

Postoperatif Dönem ve Yoğun Bakım

Majör cerrahiler sonrası mortalite açısından en kritik dönem erken postoperatif dönemdir. Bu dönemde gelişebilecek komplikasyonların azaltılması mortaliteyi direkt olarak azaltır.

Pankreas kanser cerrahileri 2 saat ile 8 saat arasında sürebilen cerrahilerdir. Kısa süren ve sıvı şiftilerinin ve kanamanın az olduğu cerrahilerden sonra hastalar güvenle ekstübe edilebilir. Bu hastalarda dikkat edilmesi gereken en önemli konuların başında efektif ağrı tedavisi gelmektedir. Postoperatif ağrının engellenmesi hem cerrahi stresin etkisinin daha az olmasına hem de solunumun daha etkili yapılması ve atelektazilerin oluşumunun engellenmesine neden olacaktır. Hastalar normotermi

sağlanmadan ekstübe edilmemelidirler. Hipotermik hastalar postoperatif solunum yetersizliği ve residuel nöromusküler blok açısından risk altındadırlar. Anestezi derlenme ünitesinde kısa süreli non invazif mekanik ventilasyon desteği uygulanması özellikle KOAH'lı hastalarda hipoksinin gelişmesini engelleyebilir.⁽³⁹⁾

Uzun süren, sıvı şiftinin, kanamanın fazla olduğu, derin hipotermi eşlik ettiği ve metabolik durumun etkilendiği cerrahilerde hasta ameliyat sonrası bakım ünitesi veya yoğun bakıma alınarak ekstübasyon burada planlanmalıdır. Kardiyak hastalarda "weaning" aneminin tedavisinden sonra başlamalıdır. Tüm hastalarda normotermi hızla sağlanmalıdır. Yüksek doz inotrop ihtiyacı olan hastalarda weaning geciktirilmelidir. Düşük doz inotrop alan veya doz azaltılması mümkün olan hastalarda weaninge başlanabilir.⁽⁴⁰⁾

Yoğun bakıma alınan hastalarda özellikle ilk 24 saat içinde postoperatif hemoraji izlenebilecek bir komplikasyondur. Drenlerden kanamanın izlenmesi, hipotansiyon, abdominal distansiyon ve idrar çıkışının azalması uyarıcı olmalı ve hızlı bir cerrahi konsültasyon sağlanmalıdır.⁽⁴¹⁾ Cerrahi eksplorasyon kanamanın yerini tespiti açısından gerekli olabileceği için anestezi ekibinin gerekli hazırlıkları hızla yapması gerekir.

ERAS protokollerinin pankreas cerrahi sonrasında mortalite ve morbidite üzerine pozitif etkili olduğu gösterilmiştir.⁽⁴²⁾ Erken oral alım, cerrahi dren ve nasogastrik tüplerin erken çıkartılması, erken mobilizasyon ana amaçlar olmalıdır.

Malnutrisyon nedeniyle preoperatif dönemde nutrisyonel destek alan hastalara destek devam postoperatif dönemde etmelidir. İlk tercih her zaman oral yol olmalıysa da entübe hastalarda enteral yol kullanılabilir.⁽⁴³⁾ Gecikmiş gastrik boşalma (GGB) pankreas cerrahisi sonrası %19-57 oranında izlenebilir.⁽⁴⁴⁾ GBB, hastanın postoperatif nutrisyonel durumunu direkt etkileyerek başka komplikasyonların oluşmasına da neden olabilir. Bu nedenle hastaya yeterli kalorinin sağlandığından emin olunmalıdır. Parenteral yoldan mümkün olduğu kadar kaçınılması gerekse de hipokalorik beslenmeyi engellemek adına kullanılabilir.

Sonuç

Pankreatoduodenal cerrahi genel cerrahinin en komplice ameliyatlarından birisidir. Anestezistler ve yoğun bakım hekimleri preoperatif ve postoperatif dönemde de etkin rol üstlenerek perioperatif bakım açısından cerrahlar ve onkologlar ile ekip olarak çalışarak mortalite morbiditeyi azaltabilirler.

KAYNAKLAR

- (1) Michaud DS. *Epidemiology of pancreatic cancer*. *Minerva Chir*. 2004; 59: 99-111
- (2) Kedra B, Popiela T, Sierzega M, Precht A. *Prognostic factors of long-term survival after resective procedures for pancreatic cancer*. *Hepatogastroenterology*. 2001; 48: 1762-1766.
- (3) Marandola M, Cilli T, Alessandri F, Tellan G, Carronna R, Chirletti P, Delogu G. *Perioperative management in patients undergoing pancreatic surgery: the anesthesiologist's point of view*. *Transplant Proc* 2008; 40: 1195-1199.
- (4) Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ; *Participants in the VA National Surgical Quality Improvement Program*. *Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications*. *Ann Surg*. 2005; 24: 326-341
- (5) De Pietri L, Montalti R, Begliomini B. *Anaesthetic perioperative management of patients with pancreatic cancer*. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 2304-2320.
- (6) Dimick JB, Cowan JA, Upchurch GR, Colletti LM. *Hospital volume and surgical outcomes for elderly patients with colorectal cancer in the United States*. *J Surg Res*. 2003; 114: 50-56
- (7) Hollingsworth KG, Blamire AM, Keavney BD, Macgowan GA. *Left ventricular torsion, energetics, and diastolic function in normal human aging*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302: 885-892
- (8) Nair D, Shlipak MG, Angeja B, Liu HH, Schiller NB, Whooley MA. *Association of anemia with diastolic dysfunction among patients with coronary artery disease in the Heart and Soul Study*. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 332-336.
- (9) Friedell ML, Van Way CW, Freyberg RW, Almenoff PL. *β -Blockade and Operative Mortality in Noncardiac Surgery: Harmful or Helpful?* *JAMA Surg*. 2015; 150: 658-63
- (10) Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, Lacchetti C, Leung TW, Darling E, Bryant DM, et al. *Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review*. *JAMA*. 2005; 294: 2203-2209
- (11) Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenek B, Hennerici MG, Iung B, Kelm M, Kjeldsen KP, Kristensen SD, Lopez-Sendon J, Pelosi P, Philippe F, Pierard L, Ponikowski P, Schmid JP, Sellevold OF, Sicari R, Van den Berghe G, Vermassen F. *Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery*. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2769-2812
- (12) Johnson RG, Arozullah AM, Neumayer L, Henderson WG, Hosokawa P, Khuri SF. *Multivariable predictors of postoperative respiratory failure after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study*. *J Am Coll Surg*. 2007; 204: 1188-1198
- (13) Canet J, Gallart L. *Predicting postoperative pulmonary complications in the general population*. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013; 26: 107-115
- (14) Mourão F, Amado D, Ravasco P, Vidal PM, Camilo ME. *Nutritional risk and status assessment in surgical patients: a challenge amidst plenty*. *Nutr Hosp*. 2004; 19: 83-88.
- (15) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. *J Chronic Dis*. 1987; 40: 373-383.
- (16) White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M. *Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition)* *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012; 36: 275-283.
- (17) Cooper C, Brierley ER, Burden ST. *Improving adherence to a care plan generated from the Malnutrition Universal Screening Tool*. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67: 174-179.
- (18) Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, King C, Elia M. *Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults*. *Br J Nutr*. 2004; 92: 799-808.
- (19) Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, Samama CM. *Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physi-*

- cians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141: 227S–277S*
- (20) Wolf AM, Pucci MJ, Gabale SD, et al. Safety of perioperative aspirin therapy in pancreatic operations. *Surgery* 2014; 155: 39.
- (21) Safiyya I, R. Vasantha K, Ganapati H, Marutheesh M. Perioperative Considerations and Management of Patients Receiving Anticoagulants *Anesth Essays Res. 2017; 11: 10–16*
- (22) Jia Q., Brown MJ, Clifford L, Wilson GA, Truty MJ, Stubbs JR, Schroeder DR, Hanson AC, Gajic O, Kor DJ. Prophylactic Plasma Transfusion for Surgical Patients With Abnormal Preoperative Coagulation Tests: A Propensity-Adjusted Cohort Study. *Lancet Haematol. 2016; 3: 139–148.*
- (23) Lavu H, Kennedy EP, Mazo R, et al. Preoperative mechanical bowel preparation does not offer a benefit for patients who undergo pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2010; 148: 278.
- (24) Kazanjian KK, Reber HA, Hines OJ. Resection of pancreatic neuroendocrine tumors: results of 70 cases. *Arch Surg* 2006; 141: 765.
- (25) Donald GW, Sunjaya D, Lu X, et al. Perioperative antibiotics for surgical site infection in pancreaticoduodenectomy: does the SCIP-approved regimen provide adequate coverage? *Surgery* 2013; 154: 190.
- (26) Elliott IA, Chan C, Russell TA, et al. Distinction of Risk Factors for Superficial vs Organ-Space Surgical Site Infections After Pancreatic Surgery. *JAMA Surg* 2017; 152: 1023.
- (27) Fry DE. Surgical site infections and the surgical care improvement project (SCIP): evolution of national quality measures. *Surg Infect (Larchmt)* 2008; 9: 579.
- (28) Bratzler DW, Houck PM, Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup, et al. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1706.
- (29) Ackland GL, Edwards M. Defining higher-risk surgery. *Curr Opin Crit Care. 2010; 16: 339–346*
- (30) Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg. 1991; 78: 355–360*
- (31) Zhang Y, Fu L, Zhang ZD, Li ZJ, Liu XB, Hu WM, Mai G, Yan LI, Zeng Y, Tian BL. Evaluation of POSSUM in predicting post-operative morbidity in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *J Int Med Res. 2009; 37: 1859–1867*
- (32) Clemente A, Carli F. The physiological effects of thoracic epidural anesthesia and analgesia on the cardiovascular, respiratory and gastrointestinal systems. *Minerva Anestesiol* 2008; 74: 549-563
- (33) Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth* 2010; 105: 106-115
- (34) di Sebastiano P, Festa L, De Bonis A, Ciuffreda A, Valvano MR, Andriulli A, di Mola FF. A modified fast-track program for pancreatic surgery: a prospective single-center experience. *Langenbecks Arch Surg. 2011; 396: 345–351.*
- (35) Jia Q., Brown MJ, Clifford L, Wilson GA, Truty MJ, Stubbs JR, Schroeder DR, Hanson AC, Gajic O, Kor DJ. Prophylactic Plasma Transfusion for Surgical Patients With Abnormal Preoperative Coagulation Tests: A Propensity-Adjusted Cohort Study. *Lancet Haematol. 2016; 3: 139–148.*
- (36) Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, Fries D, Görlinger K, Haas T, Imberger G, Jacob M, Lancé M, Llau J, Mallett S, Meier J, Rahe-Meyer N, Samama CM, Smith A, Solomon C, Van der Linden P, Wikkelsø AJ, Wouters P, Wyffels P. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 270-382
- (37) Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1812-1818
- (38) Rollins KE, Lobo DN. Intraoperative Goal-directed Fluid Therapy in Elective Major Abdominal Surgery A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg* 2016; 263: 465–476
- (39) Yağlıoğlu H, Köksal GM, Erbabacan E, Ekici B. Comparison and Evaluation of the Effects of Administration of Postoperative Non-Invasive Mechanical Ventilation Methods (CPAP and BIPAP) on Respiratory Mechanics and Gas Exchange in Patients Undergoing Abdominal Surgery. *Turk J Anaesthesiol Reanim. 2015; 43: 246-52*
- (40) Lermite J, Garfield, MJ. Weaning from mechanical ventilation. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, 2005, 5: 113–117*

- (41) *Sampliner JE. Postoperative care of the pancreatic surgical patient Surgical Clinics, 2001; 8: 637 – 645.*
- (42) *Kagedan DJ, Ahmed M, Devitt KS, Wei AC. Enhanced recovery after pancreatic surgery: a systematic review of the evidence. HPB (Oxford). 2015; 17: 11-16*
- (43) *Weimann A, Braga M, Harsanyi L. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. ClinNutr. 2006; 25: 224-244.*
- (44) *Moritz N Wente, Claudio Bassi, Christos Der-ve-nis, Abe Fingerhut, Dirk J et al. Delayed gastric emptying (DGE) afterpancreatic surgery: A suggesteddefinition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) Surgery. 2007; 142: 761-768.*



PANKREAS KANSERİ TANISINDA LABORATUVAR İNCELEMELERİ VE GİRİŞİMSSEL YÖNTEMLER

Dr. Mehmet Velidedeoğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Pankreas kanserinin erken teşhisi için birtakım biyomarkerler gerekmektedir. Karbonhidrat antijen (CA) 19-9, Karsinoembryonik antijen (CEA), CA 125, k-ras, BRCA2, p53, MUC1 ve miRNA gibi tümör markerleri mevcuttur. En sık kullanılanı CA 19-9'dur. Postoperatif takiplerde CA 19-9'un yükselmesi rekürren hastalık belirtisi olabilir. ERCP, peroral pankreatoskopi, EUS-İİAB, ve konfokal laser endoskopi girişimsel yöntemlerdendir. Pankreatoskopi İPMN'lerin tanısında kullanışlıdır. EUS'un tanısız duyarlılığı yüksek olup biyopsi avantajı sağlar. Diğer görüntüleme yöntemleriyle rezektabl olduğu düşünülen pankreas kanserlerinde rutin EUS-İİAB yapılması gerekliliği halen tartışmalıdır. Evreleme Laparoskopisi (SL), BT kesitlerinde rezektabl olduğu düşünülmesine rağmen unrezektabilité açısından yüksek risk taşıyan hastalarda evreleme amacıyla yapılır ve okkült metastazları saptayabilir.

Abstract:

A set of biomarkers are required for early detection of pancreatic cancer. The tumor markers such as Carbohydrate antigen (CA) 19-9, Carcinoembryonic antigen (CEA), CA 125, k-ras, BRCA2, p53, MUC1 ve miRNA are available. CA 19-9 is the most preferable one. Elevation of CA 19-9 levels during postoperative period may be a sign for tumor recurrence. ERCP, Peroral pancreatoscopy, EUS-FNA and confocal laser endoscopy are examples of interventional procedures. Pancreatoscopy is usefull for assessment of IPMN. The diagnostic sensitivity of EUS is high and it has the advantage of obtaining biopsy. The need for routine EUS-FNA in pancreas cancer patients considering to have resectable diseases according to the other imaging modalities, still remains contraversal. Staging laparoscopy is used in order to stage pancreatic cancer in patients at high-risk of unresectable disease despite CT evidence of resectable disease and it may detect occult metastasis as well.

Pankreas kanseri % 5'in altındaki 5 yıllık sağ kalım oranları ve tedavi edilmediğinde ortalama 6 ay gibi kısa yaşam süresi beklentisiyle kötü prognoza sahip kanserlerden biridir. Kür için tek şans olan erken tanı ile birlikte adjuvan kemoterapinin kombine edildiği radikal cerrahi yaklaşımlar dahi ancak ortalama %20'ye ulaşabilen 5 yıllık sağ kalım oranları sağlayabilmektedir.⁽¹⁾ Tanı anında pankreasa sınırlı kitlesi olup ameliyat edilip adjuvan KT alan hastalarda dahi ortalama yaşam süresi 20 ay civarındadır. Daha erken evrede daha küçük tümörlerin sağ kalım oranlarının daha yüksek olduğu görülmek-

tedir. Ancak erken evrede hastalar nonspesifik bulgularla başvurmaktadır ve erken tanı için de uygun testler bugün için henüz mevcut değildir.⁽²⁾ Görüntüleme erken evre lezyonları doğru bir şekilde tespit edememekte, lezyonların benign-malign ayırımında halen sorunlar devam etmektedir. Bu nedenle pankreas kanserinin erken teşhisi için birtakım biyomarkerler gerekmektedir.

Pankreas kanseri görülme insidansı düşük olduğu için, toplum tabanlı genel bir tarama önerilmemektedir. Uluslararası pankreas kanseri tarama konseyi ailesel

pankreas kanseri öyküsü olan ya da mutasyon taşıyıcıları (BRCA2, PALB2, p16, STK11, ATM, PRSS1 genlerinde germline mutasyonu olanlar, Lynch Sendromu ya da Peutz- Jeghers Sendromu olan kişilerin pankreas kanseri yönünden taranmasını önermektedir.⁽³⁾

Tümör markerleri, tümör hücrelerinin varlığına yanıt olarak üretilen moleküllerdir. Karbonhidrat antijen (CA) 19-9, CA 72-4, CA 50, CA 242, Karsinoembroyonik antijen (CEA), CA 125 gibi tümör markerleri mevcut olup genomik, epigenetik ve proteomik tekniklerle tespit edilen yeni markerler tanımlanmıştır. Bunlar içerisinde CEACAM1 (Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (biliary glycoprotein), Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1), Fibrinogen gama, SPan1 Sialylated plazma proteaz C1, DUPAN-2, alpha4GnT, PAM4, pancreatic juice DNA methylation, fekal K-Ras, N83 glycosylation of antitripsin, N83 glycolysylation of 1-antitripsin, Apolipoprotein A1, transithretin, apolipoprotein E, gelsolin, lumican, metalloproteinaz 1 doku inhibitörü, HSP27, HSP70, PGK1, HMGB1, DJ-1 gibi değişik markerlar tanımlanmıştır. Ayrıca tanıda, sitokin ve kemokin düzeyleri (C3, C5, CD40, CD40 ligand faktör B, GLP-1/IFN-gama, IgM, IL-10,-11,-12,-13,-16,-18, integrin-alfa-11, prokatepsin W, TGF-β1, TGF-α, VEGF gibi), farklı miRNA düzeyi, otoantikolarlar (anti-MUC1 IgG antikor, anti-ENO1/2, anti-CTDSP1; anti-MAPK9 ve anti-NR2E3 yer almaktadır.⁽⁴⁾ Ancak hiç biri için yaygın bir şekilde tarama testi olarak kullanılması için elde tutarlı deliller mevcut değildir.⁽⁵⁾

Pankreas kanseri şüphesi ile poliklinikte tekik edilen bir hastada başlangıç kan testleri olarak total bilirubin, direk bilirubin, ALP, AST, ALT, Protrombin zamanı/İNR ve albumin değerleri bakılır.

Pankreas kanseri tanısında en sık kullanılan serum markerleri CA-19-9, CEA ve daha az tercih edilen CA-125'tir.

CA 19-9 (The carbohydrate antigen 19-9)

Klinikte en sık kullanılan ve en çok üzerine araştırma yapılmış olan biyomarker CA 19-9 olmasına karşın erken tanıda ne de prognozu belirlemede duyarlılığı (%70-92) ve özgüllüğü (%68-92) olması yeterli düzeyde değildir.^(6,7) NCCN de CA 19-9 düzeylerindeki artış derecesinin pankreas kanserini pankreasın enflamatuar hastalıklarından ayırmada kullanışlı olabileceğini belirtmekte, ancak yanlış pozitif bulguların benign biliyer hastalıkta olabileceğini, yanlış negatif bulguların da Lewis a-negatif genotipe sahip hastalarda olabileceği açısından uyarılmaktadır.⁽⁸⁾ Akut ve kronik pankreatit, karaciğer sirozu, kolanjit ve obstruktif sarılık CA 19-9 düzeylerinde artışa yol açabilir.^(9,10) Ulusal klinik Biyokim-

ya Akademisi (NACB; USA)⁽¹¹⁾ pankreas kanseri tanısı için CA 19-9 ölçümünü önermemektedir, eğer tanı amaçlı kullanıldıysa, BT ya da EUS gibi diğer tanı yöntemlerinin sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmesi tavsiye edilmekte, doğru yorumlanmış CA 19-9 sonuçlarının, ERCP, laparaskopi ya da EUS eşliğinde ince iğne aspirasyonu biyopsisi gibi daha ileri invazif testlere rehberlik edebileceğini vurgulamaktadır.

CA 19-9 küçük tümörlerde sınırlı duyarlılığa sahiptir.^(6,10) Steinberg ve ark.⁽¹⁰⁾ 3 cm'den küçük pankreas tümörü olan hastaların sadece % 50'sinde CA 19-9 yüksekliği saptamıştır. CA 19-9'un spesifitesi düşüktür. Pankreas kanseri ve diğer benign pankreatobiliyer kanserler dışındaki kanserlerde de sıklıkla yüksek bulunur.^(10,12) Hem ilk tanı anında hem de postoperatif dönemdeki yüksek değerler uzun dönem kötü prognoz göstergesidir.^(13,14) Bilirubin değerlerinin normal olduğu hastalardaki 1000 kU/l'nin üzerindeki artmış CA 19-9 düzeylerinin ileri evre hastalık olduğunu güçlü bir şekilde gösterdiği, ve preoperatif görüntülemelerde tümör operabl olarak gözükse de önce laparaskopi ile operabilitenin değerlendirilmesi gerektiği önerilmektedir.^(15,16)

Potansiyel küratif cerrahi geçiren hastalar ve ileri evre hastalığı nedeniyle KT alan hastaların takibinde 3 ayda bir CA 19-9 takibi yapılması faydalıdır. Takiplerde CA 19-9'un yükselmesi reküren hastalıkta radyolojik olarak rekürensine ortaya çıkmasından daha önce ortaya çıkar, ancak progresyon görüntüleme ya da biopsi ile doğrulanmalıdır.⁽¹⁷⁾ NACB,⁽¹¹⁾ özellikle palyatif tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde görüntülemelere ilaveten CA 19-9'un da seri bakılmasını tavsiye etmektedir. Buna karşın ASCO klavuzlarında tedaviye yanıtı takip etmede tek başına seri CA 19-9 takibinin faydalı olduğuna dair güncel verilerin yetersiz olduğu görülmektedir.⁽¹⁷⁾ ASCO, refrakter pankreas kanseri için salvaj KT alan hastalarda salvaj KT'nin daha ilk küründe bile CA 19-9 progresyonunun, hastalısız ve genel sağkalm açısından negatif prognostik faktör olduğunu ve böyle bir durumda hastaya daha fazla fayda sağlamayacağı düşünülerek KT'nin kesilebileceğini önermektedir. Genel görüş olarak asemptomatik hastaların taramasında yeteri kadar doğru sonuç vermese de benign pankreas k-hastalıklarının malign olanlardan ayırtetmede CA 19-9 bugün için tek en kullanışlı kan testi olma özelliğini korumaktadır. Lokalize hastalıkta da neoadjuvan tedavi sonrası CA 19-9 düzeylerinde azalma tedaviye yanıt ve iyileşmiş sağkalmı orantılıdır.⁽¹⁸⁾

CEA

Meme, mide ve kolorektal kanserde de yükseldiği için, pankreas duktal kanseri tanısında CEA bakılması

uygulanabilir değildir. Ancak pankreasın müsinöz kistik lezyonlarında kist sıvısında CEA düzeyi ölçümü mevcut markerler içerisinde tanısal doğruluğu en kuvvetli testtir.⁽¹⁹⁾ Ancak CEA benign kistleri malign olanlardan ayırtedemez.⁽¹⁹⁾ Pankreas kanseri tanısında tek başına CA 19-9'a kıyasla beraberinde CEA'nın da birlikte ölçümünün duyarlılığı %37'e düşürse de özgüllüğü %84'e çıkardığı bulunmuştur.⁽²⁰⁾ Yine CA 19-9 ve CA 125 kombinasyonunun tanıda duyarlılığı artırdığı görülmüştür.⁽²¹⁾ Pankreatit, karaciğer sirozu gibi enfeksiyonlarda ve pankreas kanseri olmayan sigara içicilerde de içmeyenlere göre yanlış pozitif olarak CEA seviyeleri yüksek bulunabilir.⁽²²⁾ CEA İPMN'nin tanısı ve takibinde en sık kullanılan biomarkerdir.⁽²³⁾

Doku bazlı markerler

BRCA2 (The Breast Cancer Type 2)

BRCA2 germline mutasyonu taşıyıcılarının pankreas kanseri açısından normal popülasyona göre tahminen 10 kat risk içerdiği belirtilmiştir.⁽²⁴⁾

K-ras

K-ras mutasyonu pankreas duktal kanserlerinin yaklaşık %90'ında mevcuttur, mutant K-ras geni, pankreas kanserli hastaların pankreas sıvısında, kanında ve dışkı-sında tespit edilmiş olup rölatif olarak karsinogenezisin erken evrelerinde rol oynuyor gibi gözükmektedir. Bu sıvılardaki tanı koyma gücü duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olduğu için kısıtlıdır, hatta pankreatitte de görülebilmektedir, o yüzden tanı amaçlı kullanılmamaktadır.^(25,26)

PSCA (Prostat stem cell antigen)

Pankreas kanserli hastaların çoğunda PSCA overekspresyonu görülmektedir. Benign-malign pankreas dokusu ayırımında işe yarayabilir.⁽²⁷⁾

p16(INK4A)

Daha iyi sağ kalımla orantılı olduğu bulunmuştur.⁽²⁸⁾ P16(INK4A) metilasyonu, endoskopik olarak benign pankreas hastalıklarını malignlerde ayırt etmede tanısal bir marker olabilir, ancak klinik kullanımda uygulanabilirliği yoktur.

p53 tümör süpresor geni

Hastaların yaklaşık %50-70'inde bulunur.⁽²⁶⁾ İleri evrede ortaya çıkar. Birbirine çelişen çalışmalar mevcuttur. Aberran p53 ekspresyonu olan hastalarda hastaliksız sağ-kalım oranının daha kötü olduğu tespit edilmiştir.⁽²⁹⁾ Başka bir çalışmada ise sağ kalımla herhangi bir ilişkisi gösterilememiştir.⁽³⁰⁾

Müsinler, MUC1, MUC 16(CA 125)

CA 125 analizi MU16'nın, CA 15-3 analizi de MUC1'in ölçülmesini sağlar. MUC1 ve 4 pankreas kanseri oluşumunda rol alır.⁽³¹⁾ Musin1 (MUC1) pankreas duktal kanseri yada periampüller adenokanserinin farklı alt tiplerinin birbirinden ayırtetmede faydalı bir biyomarker olarak sunulmuştur. R0 ve R1 rezeksiyon uygulanan Whipple operasyonu yapılan hastalarda MUC1 ekspresyonunun tekbaşına bağımsız bir kötü prognoz göstergesi olduğu görülmüştür.⁽³²⁾

MUC 16 olarak da bilinen Ca 125 pankreas kanserinde de yükselir. Luo ve ark. Ca 125'in pankreas kanserinin rezektabilitesini Ca 19-9'dan daha iyi tahmin ettiğini, çok yüksek Ca 125 değerlerinin unrezektabl bir pankreas kanserini işaret ediyor olabileceğini savunmuştur.⁽³³⁾

mikro RNA lar (miRNA)

Bazı çalışmalarda %93 doğrulukla pankreas kanserinde miRNA overekspresyonu gösterilerek kronik pankreatitten ayırt edilebilmiştir.⁽³⁴⁾ Pankreatik intraepitelyal neoplazi (PanIN) lezyonlarının gelişiminde aberran miRNA üretimi erken dönemde görülen bir olaydır.⁽³⁵⁾ Prognoz tahmininde de işe yarayabilir.⁽³⁴⁾

MIC-1 (Macrophage inhibitory cytokine-1)

Diğer benign hastalıklar ve sağlıklı kontrol grubunu pankreas kanserli hastalardan ayırmada CA 19-9'a göre daha duyarlı (%71'e %59) ama özgüllüğü daha düşük bulunmuştur.⁽³⁶⁾ Başka bir çalışmada da serum MIC-1 değerinin rezektabl pankreas kanserli hastaların kontrol grubundan ayırt edilmesinde CA 19-9'a üstün olduğu görülmüştür.⁽³⁷⁾ Ancak örneklem sayısı sınırlı olduğu için MIC-1 için tanısal bir değer biçilemez.

Dışkıda Bakılan Markerler

Metilasyona uğramış BMP3 (mBMP3)

Pankreas duktal kanserli hastalarda kontrol grubuna göre %51 duyarlılık, %90 özgüllük değerleriyle anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. mBMP3'ün CA 19-9'un tamamlayıcısı olabileceği savunulmuştur.⁽³⁸⁾

PANKREAS KANSERİ TANISINDA GİRİŞİMSEL YÖNTEMLER

ERCP (Endoskopik Retrograt Kolanjiopankreatografi)

ERCP, pankreas kanalı ya da safra kanalı darlığı ya da dilatasyonunu saptayarak pankreas kanserinin yerleşim yerini indirek olarak tespit edebilir. Tanısal doğruluğu %90'dır.⁽³⁹⁾ Striktür ve tıkanıklık gibi patolojileri

değerlendirmek amacıyla safra ağacı ve pankreas kanalları kontrast enjeksiyonuyla floroskopi altında eş zamanlı görüntülenebilir. Forseps biopsi ya da fırça sitoloji yöntemleriyle doku örnekleme imkânı tanır. Yine de maligniteyi saptamadaki duyarlılığı EUS-rehberliğinde biyopsiyi saptamadaki duyarlılığı EUS-rehberliğinde biyopsiyi saptamada bariz düşüktür. ERCP'de bu oran %50 civarında, EUS'da %92 bulunmuştur.^(40, 41) İnvazif bir prosedür olması nedeniyle ERCP'nin rolü pankreas kanserinden şüphelenilen olgularda esas olarak biliyer sistemin tümörle obstruksiyonu olan ve stentleme gereken hastalar için tıropotik amaçlıdır.⁽⁴²⁾ Yine de kolanjit tablosu dahi olsa, potansiyel olarak rezektabl gözükten hastalarda dahi her zaman preoperatif stentleme gerekli değildir. Eğer stentlenecekse, rezektabiliteyi değerlendirmek için BT çekilmeden önce yapılmamalıdır, çünkü stent, pankreas başında artefakt oluşturarak lezyonu maskeleyebilir, ya da stentin takılmasına bağlı travma tümörden ayırılması zor enflamatuvar değişikliklere yol açabilir.⁽⁴²⁾

Preoperatif değerlendirme için ERCP yapılmasının avantajlarından bir tanesi sarılıklı hastada biliyer drenajı sağlamasıdır. Aynı zamanda işlem sırasında sitoloji için biliyer sitriktürler tespit edilebilir. Tabii ki ERCP sonrası pankreatit riski işlemin dezavantajıdır.⁽⁴³⁾ Biliyer drenaj, ameliyat olacak hastalarda, hasta eğer neoadjuvan KT alacaksa, inatçı kaşıntı ya da cerrahi gecikecekse düşünülebilir. Operabl olmayan hastalarda da sarılık ve inatçı kaşıntıyı gidererek yaşam kalitesini artırdığı için palyasyon amaçlı dekompresyon yapılabilir. Hatta bazı KT rejimlerinde bilirubinlerin aşırı yüksek olması toksisiteye yol açabileceği için bunun önlenmesi için de dekompresyon faydalı olacaktır.⁽⁴⁴⁾

Lokal ileri evre pankreas kanserli hastalar için tercih edilen kendiliğinden genişleyebilen kaplı ya da kapsız metal stentler (SEMSs) plastik stentlere nazaran daha uzun ömürlüdürler. Lokal ileri hastalarda metal ya da plastik stent tercihi beklenen yaşam süresine göre karar verilir. Endoskopik stent yerleştirilmesi başarısız olursa perkütan ya da cerrahi yöntemlere başvurulur. Plastik stentlerde bakteriyel kolonizasyon ve biyofilm oluşumu önemli tıkanma sebebiyken, kaplı olmayan SEMS'lerde tümörün olduğu seviyede mesh aralıkları içerisinde lümen içine doku büyümesi tıkanıklığa neden olur. Parsiyel ya da tam kaplı SEMS'lerde ise stent migrasyonu, stentin bittiği seviyede aşırı doku büyümesi ya da gıda debrisleri tıkanıklık sebebidir. Rezektabl hastalıkta stent yerleştirilmesi enfeksiyon, apse gelişimi pankreatik fistül ve yara yeri enfeksiyonuna davetiye çıkarır.⁽⁴⁵⁾

PERORAL PANKREATOSKOPİ (POP)

Pankreatoskopi kullanılarak ERCP sırasında pankreatik kanalın direk vizüalize edilmesi mümkündür. Pankreatoskopide pankreatik kanal görüntülemek ve di-

rek pankreatik kanalda striktürlerin görüldüğü yerlerden nokta biopsiler almak amacıyla minyatür bir endoskop kullanılır.⁽⁴⁶⁾ Pankreas kanserinde POP bulguları düzensiz sınırlı, kaba düzensiz mukoza, eritem, aşınma, tümör damarları, parmaklı uzantılar, çıkıntılar, ve nerdeyse lümeni tıkayan infiltratif görünüm şeklinde sayılabilir.⁽⁴⁷⁾ POP çok küçük pankreatik lezyonları dahi ultra ince fiberoskopiyle birlikte tespit etme özelliğine sahiptir. Malignite derecesi de dahil İPMN'lerin kesin tanısını koyabilir.⁽⁴⁷⁾ Ana pankreas kanalının iştirak ettiği İPMN'lerin tanısında çok kullanışlıdır, intraduktal tümör yayılımını göstermek için de kullanılır.⁽⁴⁸⁾ Ancak yine de İPMN tanısında rutin kullanılmamaktadır, çünkü ultra ince fiberoskop (baby scope) frajildir, bozulduğunda tamiri çok pahalıdır, irigasyon kanalı yoktur ve manevra kabiliyeti sınırlıdır. Spy Scope olarak tanıtılan Spyglass Direk görüntüleme sisteminde ise disposabl bir kateter (Spy Scope) mevcuttur. Kendine ait ayrı irigasyon kanalı bulunmaktadır. Sahip olduğu mini forseps ile malignite tespitinde yeterli doku örneği alınabilir.⁽⁴⁹⁾ Klasik ERCP ile birlikte kullanılabilir. Pankreas patolojilerinin tanısında noninvazif görüntülemeler ya da EUS yetersiz kaldığında POP yapılması düşünülmelidir.⁽⁴⁸⁾

İntraduktal ultrason (İDUS), İPMN lezyonlarının yaygınlığını preoperatif tespit etmede kıymetlidir. İDUS'un POP ile kombine edilmesi tanısız gücü artıracaktır.⁽⁴⁸⁾ Genel tanısız değerlendirmeden sonra sarılık nedeniyle ERCP yapılan hastalar biyopsi ile doğrulanmış pankreas kanseri tanısı almış olabilir. Ama yine de çoğu hastada tanı biyopsi ile konulmaz. Görüntülemelerde pankreas kanserinden şüphelenildiğinde bir sonraki basamak biyopsiden ziyade hastalığın yaygınlığı ve rezektabiliteyi değerlendirmek amacıyla evreleme işlemidir. Evreleme işlemi tamamlandıktan sonra rezektabl gözükten hastalar için cerrahiden önce tanıyı ispatlamak için biyopsiyeye gerek duyulmaz. Ancak EUS, ERCP ya da MRCP'de otoimmün pankreatiti düşündürecek multifokal biliyer striktürlerin görüldüğü ya da kronik pankreatiti düşündürecek diffüz pankreatik duktal değişikliklerin izlendiği, çok genç yaş, kronik alkol kullanımı, diğer otoimmün hastalık öyküsü nedeniyle kronik ya da otoimmün pankreatit düşünülen hastalarda preoperatif biyopsi alınması önerilmektedir.⁽⁵⁰⁾

PERKÜTAN BİYOPSİ

Perkütan İİAB

Pankreastaki bir kitlenin ince iğne aspirasyon biyopsisi USG ya da BT rehberliğinde yapılabilir. Perkütan İİAB nin tümör hücrelerinin biyopsi traktu boyunca ya da intraperitoneal disseminasyonuna yol açabileceğine dair bir görüş olsa da bu risk çok düşük ya da yoktur. Rezektabl kitlelerde İİAB yapılmaması uygun olan yaklaşımdır.⁽⁵¹⁾

EUS rehberliğinde ince aspirasyonu (EUS-İİA) ve ince iğne biyopsisi (EUS-İİB)

Ultrason (US), ucuz, kolay ulaşılabilir, tekrarlanabilir ve noninvazif olması gibi avantajları edeniyle tarama için her zaman ilk görüntüleme tercihi olsa da pankreasın retroperitoneal yerleşimi ve barsak gazlarının görüntü kalitesini bozması nedeniyle özellikle 2 cm'in altındaki tümörlerde tanısız duyarlılığı düşük kalmaktadır. Bu yüzden hem %98 gibi yüksek duyarlılığa sahip olması hem de pankreas dokusundan çok ince bir iğne kullanılarak biyopsi alma imkânı tanıdığı için son yıllarda Endoskopik ultrason (EUS) primer görüntüleme tercihi olmuştur.⁽⁵²⁾ EUS'ta duodenum, mide gövdesi, fundusu ya da pankreas baş, gövde ya da kuyruğuna yakın mide lokalizasyonuna ilerletilen endoskopik ultrason probu ile kütle görüntülenir. EUS rehberliğinde farklı girişimler yapılabilir.⁽⁵³⁾ (Şekil 1) Radyal ve lineer olmak üzere 2 çeşit ekoendoskop vardır. İkisinin de skopun ucunda ultrason probu mevcuttur. Radyal skop tanı amaçlı kullanılırken, lineer skop ERCP ye benzer bir şekilde çalışma kanalı ve elevatorü olup hem tanı hem de tıroptik amaçlı kullanılır.

- 1) EUS rehberliğinde ince iğne aspirasyonu (EUS-İİA)
- 2) EUS rehberliğinde ince iğne biyopsisi (EUS-İİB)
- 3) EUS rehberliğinde pankreatik sıvı koleksiyonu drenajı
- 4) EUS rehberliğinde çölyak plexus nörolizisi ve bloğu (EUS-CPN, EUS-CPB)
- 5) EUS rehberliğinde biliyer drenaj
- 6) EUS rehberliğinde safra kesesi drenajı
- 7) EUS rehberliğinde pankreatik kanal drenajı
- 8) EUS rehberliğinde ölçüm kateteri yerleştirilmesi
- 9) EUS rehberliğinde karın içi ve pelviste yer alan apselerin drenajı
- 10) EUS rehberliğinde tümör ablasyonu
- 11) EUS rehberliğinde vasküler yapıların araştırılması
- 12) EUS rehberliğinde KT ve brakioterapi
- 13) EUS rehberliğinde anastomoz yapılması
- 14) EUS rehberliğinde karaciğer biyopsisi
- 15) EUS rehberliğinde portal basınç ölçümü

Şekil 1. EUS rehberliğinde girişimsel yöntemler

Pankreas' taki kitlelerde EUS-İİB, EUS-İİA'dan daha üstün değildir, ancak EUS-İİA tanısız değilse ve histolojik tanı gerekiyorsa o zaman tercih edilir.⁽⁵⁴⁾ Özellikle İİAB, benign dokuların malignlerden ayrılmasına olanak sağlayarak pankreas kanseri saptama oranlarında nerdeyse % 100'e çıkacak bir iyileşme sağlamıştır. Ancak EUS eşliğinde İİAB yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir, ya da biopsi iğnesinin kattettiği yol boyunca tümör ekimi, kanama ve pankreas kaçağı gibi komplikasyonlar görülebilir. Tümör ekimi ihtimali lezyon lokalizasyonuna göre değişmektedir. Pankreasın başında ye alan lezyonlarda biopsi için genellikle transduodenal rota izlenir. Bu mesafe intraperitoneal boşluktan geçmemekte ve Whipple sırasında çıkarılmaktadır. Ancak gövde ya da kuyrukta yer alan lezyonlarda, aspirasyon traktı mide

duvarıyla distal pankreas arasındaki intraperitoneal boşluktan geçer. Bu yüzden distal pankreasın rezektabl gözüken adenokanserlerinde EUS İİAB mümkünse yapılmamalıdır.⁽⁵⁵⁾ Distal pankreatektomi planlanan EUS-İİAB yapılmış hastalarda kanser hücrelerinin implantasyonuna bağlı rekürensisi önlemek amacıyla aspirasyon traktı etrafındaki mide duvarının da wedge rezeksiyonunun yapılması önerilir.

1 cm'den küçük İPMN ve diğer pankreas lezyonlarını US, BT ya da MRI'dan daha iyi gösterir, ayrıca lenf nodu metastazı ve vasküler invazyonu saptamada duyarlılığı yine diğer modalitelere göre daha fazladır. Kontrastlı EUS, EUSelastografi ve hibrit görüntüleme yöntemleri EUS'un lezyonları yakalama ve daha iyi biyopsi alma kalitesini belirgin artırmıştır.⁽⁵⁶⁾ BT ve MRI pankreatik kistik lezyonların neoplastik- nonneoplastik ayrımını yapmada yetersiz kalmaktadır, EUS ise pankreas kistik lezyonlarının septa ve mural nodül şeklinde iç yapılarını ayrıntılı bir şekilde tarif edebilmekte, endoskopistin benign, malign ve enflamatuvar kist ayrımını yapabilmesini sağlamakta, İİAB imkanıyla kistik sıvının hem biyokimyasal hem de sitolojik analizini temin etmektedir.⁽⁵⁷⁾

Diğer görüntüleme yöntemleriyle rezektabl olduğu düşünülen bir pankreas kanserlerinde rutin EUS-İİAB yapılması gerekliliği halen tartışmalıdır.⁽⁵⁸⁾ Diğer yandan peroperatif unrezektabl çıkan olgularda preoperatif EUS-İİAB yapılması intraoperatif biyopsi yapılmasına gerek bırakmayarak ameliyat süresinin uzamasını önleyecektir. Ayrıca günümüzde operabl pankreas duktal kanserlerinde bile artan oranda neoadjuvan KT tedavileri tercih edilmeye başlamıştır. Neoadjuvan sonrası Whipple planlanan hastalarda uygun kemoradyoterapi rejimlerini belirlemek için adenokarsinom tanısını koymak, bu yüzden de biyopsi yapmak gerekmektedir. İİAB spesimenleri yetersiz ya da non-diagnostik ise deneyimli uzman varsa EUS rehberliğinde kalın iğne biyopsisi düşünülebilir. Bazı merkezlerde kontrendike değilse (hefede ulaşılamıyor, biopsiye engel olan yapışıklıkların varlığı, düzeltilemeyen koagulopati ya da trombositopeni, koopere olamayan hasta) mideden ulaşılabilen solid pankreas mas lezyonlarında İİAB yerine kalın iğne biyopsisi tercih edilebilir.⁽⁵⁹⁾

Konfokal laser endoskopi (KLE)

Kromoendoskopi ve konvansiyonel magnifikasyon endoskopisi, mukozal yapıya bakarak histolojiyi tahmin etmeye çalışan yöntemlerdir. KLE de aslında endoskopi sırasında aynı anda optik biyopsiye izin vererek insan gastrointestinal mukozasının intravital mikroskopisine olanak sağlar.⁽⁶⁰⁾ KLE, pankreas kistlerinin tanısında da

değerlidir. Konfokal miniprob (pCLE) endoskopun biyopsi kanalından ilerletilebilen bir aparat olup optik biyopsi görüntüleri histopatoloji sonuçlarıyla birleştirilerek pCLE sonucu elde edilmiş olur. KLE'ye benzer prensiplerle mikroprob tabanlı KLE, pankreatik kistik lezyonların EUS rehberliğinde aspire edilmesiyle kombine edilerek iğneli KLE (nCLE) geliştirilmiştir ve bu prosedür sadece pankreasın kistik lezyonlarında değil, fokal kütlelerinin tanısında da değerli bir yöntem olmaya adaydır.⁽⁶¹⁾

Tanısız Laparoskopisi, Evreleme Laparoskopisi, Laparoskopik Ultrason

Evreleme Laparoskopisi (SL), BT kesitlerinde rezektabl olduğu düşünülmese rağmen unrezektabilitate açısından yüksek risk taşıyan hastalarda pankreas kanserini evreleme amacıyla yapılan minimal invazif bir yöntem olup, %15-51 vakada okkült metastazları saptayabilir.⁽⁶²⁾ Laparoskopik ultrasonun eşlik ettiği (LUS) veya eşlik etmediği evreleme laparoskopisi (SL), peritoneal kavite, karaciğer, lenf nodları, ve ilgili vasküler yapıları direk olarak değerlendirme imkanı tanır.

Modern BT'nin duyarlılığının artmasına paralel laparoskopide metastatik hastalık bulma oranları gün geçtikçe azaldığı için bazı yazarlar rutin olarak SL kullanımına karşı çıkmaktadır. Bunun için günümüzde heniz bir standart kriter yoktur. Yine de yüksek çözünürlüklü BT kesitlerine rağmen SL'de hastaların %11'inde okkült uzak metastaz oranları bildirilmiştir.⁽⁶³⁾ Hatta bir meta analizde LUS ya da SL'in HPB cerrahisi yapılacak hastalarda rutin kullanılmasının gereksiz laparotomileri %50 azaltacağı ve morbiditeyi düşüreceği savunulmuştur.⁽⁶⁴⁾ Ancak standart laparoskopinin bu metastazların

çoğunu kaçırdığı ve hastaların büyük çoğunluğunun bu yüzden gereksiz laparotomiye gittiği bulunmuştur.⁽⁶³⁾ Standart SL'in bu metastazların %88'ini kaçırdığı, laparotomide bu oranın ise %36 gibi daha düşük olduğu bulunmuştur. Bunun nedeni ise radyolojik olarak okkült peritoneal metastazların çoğunun, posterior karaciğer yüzeyi, küçük omentum, duodenum ve proksimal jejunumun mezenteri gibi standart laparoskopinin ulaşamayacağı lokalizasyonlarda olması şeklinde açıklanmıştır ve bu handikapı önlemek için genişletilmiş SL tekniği ile karaciğer posterior yüzeyi, küçük kurvatura, duodenum mobilizasyonu, ve proksimal jejunum mezenterinin değerlendirilmesi önerilmiştir.⁽⁶³⁾ SL, laparotomiye kıyasla 3 mm'in altındaki metastatik depozitleri yakalamada daha duyarlı olsa da, damar invazyonu, lenf nodu metastazı ve intrahepatik metastazı saptamadaki başarısı daha zayıftır.⁽⁶⁵⁾ BT'de rezektabl gözükken hastalarda gereksiz laparotomiye önlemek için unrezektabilitate tahmin ederek SL yapılacak hastaları seçmede elde iki marker tümör çapı ve CA 19-9 yükseklidir. Hatta CA-19'un 473'ün üstündeki değerlerinin unrezektabil hastalık açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. CA 19-9 değeri 150 U/mL'den yüksek olan veya tümör çapı 3 cm'den büyük olan hastalar SL için aday olabilirler.⁽⁶⁶⁾ SI kullanım endikasyonları şekil 2'de belirtilmiştir.⁽⁶⁷⁾

- 1) 3 cm'den büyük pankreas başı tümörleri
- 2) Pankreas gövde ve kuyruk tümörleri
- 3) BT'de şüpheli bulguların olması
- 4) CA 19-9> 100 U/ml

Şekil 2. Amerikan Hepatopankreatobilyer Derneği'nin konsensus raporunda rezektabl gözükken pankreas kanserli hastalarda SL kullanım endikasyonları

KAYNAKLAR

- (1) *Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clinical pharmacology and therapeutics. 2001; 69(3): 89-95.*
- (2) *Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. Nature reviews Clinical oncology. 2010; 7(3): 163-72.*
- (3) *Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. Gut. 2013; 62(3): 339-47.*
- (4) *V G. Pankreas Kanseri: Patogenez ve tanı. Güncel Gastroenteroloji. 2014; 18(4).*
- (5) *Bussom S, Saif MW. Methods and rationale for the early detection of pancreatic cancer. Highlights from the "2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium". Orlando, FL, USA. January 22-24, 2010. JOP: Journal of the pancreas. 2010; 11(2): 128-30.*
- (6) *Pleskow DK, Berger HJ, Gyves J, Allen E, McLean A, Podolsky DK. Evaluation of a serologic marker, CA19-9, in the diagnosis of pancreatic cancer. Annals of internal medicine. 1989; 110(9): 704-9.*

- (7) Cwik G, Wallner G, Skoczylas T, Ciechanski A, Zinkiewicz K. Cancer antigens 19-9 and 125 in the differential diagnosis of pancreatic mass lesions. *Archives of surgery*. 2006; 141(10): 968-73; discussion 74.
- (8) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. VI , http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf (10 March 2009, date last accessed). 2008.
- (9) Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2007; 33(3): 266-70.
- (10) Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *The American journal of gastroenterology*. 1990; 85(4): 350-5.
- (11) Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW, Ch'ng SL, Hammond E, Hayes DF, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. *Clinical chemistry*. 2008; 54(8): e1-e10.
- (12) Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1999; 10 Suppl 4: 145-9.
- (13) Maisey NR, Norman AR, Hill A, Massey A, Oates J, Cunningham D. CA19-9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: the implication for clinical trials. *British journal of cancer*. 2005; 93(7): 740-3.
- (14) Humphris JL, Chang DK, Johns AL, Scarlett CJ, Pajic M, Jones MD, et al. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012; 23(7): 1713-22.
- (15) Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez-delCastillo C, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006; 24(18): 2897-902.
- (16) Karachristos A, Scarmeas N, Hoffman JP. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2005; 9(9): 1286-92.
- (17) Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006; 24(33): 5313-27.
- (18) Tsai S, Mahmoud A, George B, Kelly TR, Ritch PS, Erickson B, et al. Association of decline in serum Ca19-9 after neoadjuvant therapy with improved survival among borderline resectable pancreatic cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(15_suppl): e15082-e.
- (19) Brugge WR1 LK, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, del Castillo CF, Warshaw AL. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. 2004; 126(5): 1330-6.
- (20) Gattani AM, Mandeli J, Bruckner HW. Tumor markers in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer*. 1996; 78(1): 57-62.
- (21) O'Brien DP, Sandanayake NS, Jenkinson C, Gentry-Maharaj A, Apostolidou S, Fourkala EO, et al. Serum CA19-9 is significantly upregulated up to 2 years before diagnosis with pancreatic cancer: implications for early disease detection. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015; 21(3): 622-31.
- (22) Brody JR, Witkiewicz AK, Yeo CJ. The past, present, and future of biomarkers: a need for molecular beacons for the clinical management of pancreatic cancer. *Advances in surgery*. 2011; 45: 301-21.
- (23) Sandblom G, Granroth S, Rasmussen IC. TPS, CA 19-9, VEGF-A, and CEA as diagnostic and prognostic factors in patients with mass lesions in the pancreatic head. *Upsala journal of medical sciences*. 2008; 113(1): 57-64.
- (24) Naderi A, Couch FJ. BRCA2 and pancreatic cancer. *International journal of gastrointestinal cancer*. 2002; 31(1-3): 99-106.
- (25) Berndt C, Haubold K, Wenger F, Brux B, Muller J, Bendzko P, et al. K-ras mutations in stools and tissue samples from patients with malignant and

- nonmalignant pancreatic diseases. Clinical chemistry. 1998; 44(10): 2103-7.*
- (26) Garcea G, Neal CP, Pattenden CJ, Steward WP, Berry DP. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer: a systematic review. *European journal of cancer. 2005; 41(15): 2213-36.*
- (27) Oliveira-Cunha M, Byers RJ, Siriwardena AK. Poly(A) RT-PCR measurement of diagnostic genes in pancreatic juice in pancreatic cancer. *British journal of cancer. 2011; 104(3): 514-9.*
- (28) Chang DT, Chapman CH, Norton JA, Visser B, Fisher GA, Kunz P, et al. Expression of p16(INK4A) but not hypoxia markers or poly adenosine diphosphate-ribose polymerase is associated with improved survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer. 2010; 116(22): 5179-87.*
- (29) Lynch HT, Brand RE, Hogg D, Deters CA, Fusaro RM, Lynch JF, et al. Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome. *Cancer. 2002; 94(1): 84-96.*
- (30) Ottenhof NA, Morsink FH, Ten Kate F, van Noordden CJ, Offerhaus GJ. Multivariate analysis of immunohistochemical evaluation of protein expression in pancreatic ductal adenocarcinoma reveals prognostic significance for persistent Smad4 expression only. *Cellular oncology. 2012; 35(2): 119-26.*
- (31) Moniaux N, Andrianifahanana M, Brand RE, Barra SK. Multiple roles of mucins in pancreatic cancer, a lethal and challenging malignancy. *British journal of cancer. 2004; 91(9): 1633-8.*
- (32) Westgaard A, Schjolberg AR, Cvancarova M, Eide TJ, Clausen OP, Gladhaug IP. Differentiation markers in pancreatic head adenocarcinomas: MUC1 and MUC4 expression indicates poor prognosis in pancreatobiliary differentiated tumors. *Histopathology. 2009; 54(3): 337-47.*
- (33) Luo G, Xiao Z, Long J, Liu Z, Liu L, Liu C, et al. CA125 is superior to CA19-9 in predicting the resectability of pancreatic cancer. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2013; 17(12): 2092-8.*
- (34) Bloomston M, Frankel WL, Petrocca F, Volinia S, Alder H, Hagan JP, et al. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. *Jama. 2007; 297(17): 1901-8.*
- (35) Xue Y, Abou Tayoun AN, Abo KM, Pipas JM, Gordon SR, Gardner TB, et al. MicroRNAs as diagnostic markers for pancreatic ductal adenocarcinoma and its precursor, pancreatic intraepithelial neoplasm. *Cancer genetics. 2013; 206(6): 217-21.*
- (36) Koopmann J, Buckhaults P, Brown DA, Zahurak ML, Sato N, Fukushima N, et al. Serum macrophage inhibitory cytokine 1 as a marker of pancreatic and other periampullary cancers. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2004; 10(7): 2386-92.*
- (37) Koopmann J, Rosenzweig CN, Zhang Z, Canto MI, Brown DA, Hunter M, et al. Serum markers in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma: macrophage inhibitory cytokine 1 versus CA19-9. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2006; 12(2): 442-6.*
- (38) Kisiel JB, Yab TC, Taylor WR, Chari ST, Petersen GM, Mahoney DW, et al. Stool DNA testing for the detection of pancreatic cancer: assessment of methylation marker candidates. *Cancer. 2012; 118(10): 2623-31.*
- (39) Salehimarzijarani B, Dadvar Z, Mousavi M, Mirsattari D, Zali MR, Mohammad Alizadeh AH. Risk factors for post-ERCP cholangitis in patients with pancreatic cancer from a single referral center in Iran. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2012; 13(4): 1539-41.*
- (40) Glasbrenner B, Ardan M, Boeck W, Preclik G, Moller P, Adler G. Prospective evaluation of brush cytology of biliary strictures during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy. 1999; 31(9): 712-7.*
- (41) Rajman I. Endoscopic methods for the diagnosis of pancreatobiliary neoplasms. *Up to date 2018 version. 2018.*
- (42) Adler DG. Endoscopic stenting for malign pancreatobiliary obstruction. *Up to Date. 2018.*
- (43) Testoni PA. Unresolved issues about post-ERCP pancreatitis: an overview. *JOP: Journal of the pancreas. 2002; 3(6): 156-61.*
- (44) Lawrence C, Howell DA, Conklin DE, Stefan AM, Martin RF. Delayed pancreaticoduodenectomy

- for cancer patients with prior ERCP-placed, non-foreshortening, self-expanding metal stents: a positive outcome. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006; 63(6): 804-7.
- (45) Boulay BR, Parepally M. Managing malignant biliary obstruction in pancreas cancer: choosing the appropriate strategy. *World journal of gastroenterology*. 2014; 20(28): 9345-53.
- (46) Kawai K, Nakajima M, Akasaka Y, Shimamoto K, Murakami K. [A new endoscopic method: the peroral choledochopancreatotomy (author's transl)]. *Leber, Magen, Darm*. 1976; 6(2): 121-4.
- (47) Yamao K, Ohashi K, Nakamura T, Suzuki T, Sawaki A, Hara K, et al. Efficacy of peroral pancreatoscopy in the diagnosis of pancreatic diseases. *Gastrointestinal endoscopy*. 2003; 57(2): 205-9.
- (48) Nagayoshi Y, Aso T, Ohtsuka T, Kono H, Ideno N, Igarashi H, et al. Peroral pancreatoscopy using the SpyGlass system for the assessment of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2014; 21(6): 410-7.
- (49) Ramchandani M, Reddy DN, Gupta R, Lakhtakia S, Tandan M, Darisetty S, et al. Role of single-operator peroral cholangioscopy in the diagnosis of indeterminate biliary lesions: a single-center, prospective study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011; 74(3): 511-9.
- (50) Castillo CF-d. Clinical manifestations and staging of exocrine pancreatic cancer. *Up to date 2018 version*. 2018.
- (51) DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S, Castrucci M, Mellone R, Staudacher C, et al. Pancreatic cancer versus chronic pancreatitis: diagnosis with CA 19-9 assessment, US, CT, and CT-guided fine-needle biopsy. *Radiology*. 1991; 178(1): 95-9.
- (52) DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, McGreevy K, Howard T, Imperiale TF, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Annals of internal medicine*. 2004; 141(10): 753-63.
- (53) Han J, Chang KJ. Endoscopic Ultrasound-Guided Direct Intervention for Solid Pancreatic Tumors. *Clinical endoscopy*. 2017; 50(2): 126-37.
- (54) ASGE standards of practice committee EM, Decker GA, et al. The role of endoscopy in evaluation and management of patients with solid pancreatic neoplasia. *Gastrointestinal endoscopy*. 2016; 83: 17-28.
- (55) Beane JD, House MG, Cote GA, DeWitt JM, Al-Haddad M, LeBlanc JK, et al. Outcomes after preoperative endoscopic ultrasonography and biopsy in patients undergoing distal pancreatectomy. *Surgery*. 2011; 150(4): 844-53.
- (56) Gheonea DI, Saftoiu A. Beyond conventional endoscopic ultrasound: elastography, contrast enhancement and hybrid techniques. *Current opinion in gastroenterology*. 2011; 27(5): 423-9.
- (57) Al-Haddad M, El H, II, Eloubeidi MA. Endoscopic ultrasound for the evaluation of cystic lesions of the pancreas. *JOP: Journal of the pancreas*. 2010; 11(4): 299-309.
- (58) Iqbal S, Friedel D, Gupta M, Ogden L, Stavropoulos SN. Endoscopic-ultrasound-guided fine-needle aspiration and the role of the cytopathologist in solid pancreatic lesion diagnosis. *Pathology research international*. 2012; 2012: 317167.
- (59) Ball AB, Fisher C, Pittam M, Watkins RM, Westbury G. Diagnosis of soft tissue tumours by Tru-Cut biopsy. *The British journal of surgery*. 1990; 77(7): 756-8.
- (60) M G. Confocal laser endomicroscopy, Current indications and future perspectives in gastrointestinal diseases. *Endoscopia*. 2012; 24: 67-74.
- (61) Konda VJ, Aslanian HR, Wallace MB, Siddiqui UD, Hart J, Waxman I. First assessment of needle-based confocal laser endomicroscopy during EUS-FNA procedures of the pancreas (with videos). *Gastrointestinal endoscopy*. 2011; 74(5): 1049-60.
- (62) Stefanidis D, Grove KD, Schwesinger WH, Thomas CR, Jr. The current role of staging laparoscopy for adenocarcinoma of the pancreas: a review. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2006; 17(2): 189-99.
- (63) Schnelldorfer T, Gagnon AI, Birkett RT, Reynolds G, Murphy KM, Jenkins RL. Staging laparoscopy in pancreatic cancer: a potential role for advanced laparoscopic techniques. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014; 218(6): 1201-6.
- (64) Hariharan D, Constantinides VA, Froeling FE, Tekkis PP, Kocher HM. The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the preoperative staging of pancreaticobiliary cancers--A meta-

- analysis. European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2010; 36(10): 941-8.*
- (65) Menack MJ, Spitz JD, Arregui ME. Staging of pancreatic and ampullary cancers for resectability using laparoscopy with laparoscopic ultrasound. *Surgical endoscopy. 2001; 15(10): 1129-34.*
- (66) De Rosa A, Cameron IC, Gomez D. Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2016; 18(1): 13-20.*
- (67) Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Annals of surgical oncology. 2009; 16(7): 1727-33.*



PANKREAS KANSERİ CERRAHİSİNDE TEKNİK ÖZELLİKLER VE REZEKTABİLİTEYİ ARTTIRAN YAKLAŞIMLAR

Dr. Salih Pekmezci, Dr. Osman Şimşek

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Pankreas cerrahisi visceral cerrahinin en zor alanlarından biridir. Pankreas kanserinin yegâne küratif tedavisi cerrahi olsa da hastaların çoğunda tanı geç dönemde konulmakta ve hastalar cerrahi tedavi şansını yakalayamamaktadır. Son yıllarda gelişen pankreas cerrahi teknikleri ve neoadjuvan tedavi gibi yeni yaklaşımlar ile geçmişte cerrahi uygulanamayan birçok hasta artık tedavi edilebilmektedir. Bu bölümde standart pankreas kanseri teknikleri ve cerrahide dikkat edilen kritik noktalar ele alınmaktadır. Öte yandan rezektabiliteyi arttıran modern yaklaşımlar da yine bu bölümün içinde ele alınmaktadır

Anahtar Kelimeler: *pankreas, pankreatektomi, neoadjuvan, damar rezeksiyonu, Whipple*

Abstract:

Pancreatic surgery is one the most challenging part of the visceral surgery. The only curative management of pancreatic cancer is surgery. However, many patients are being admitted at late stage of the disease and they cannot benefit from the surgical therapy. Meanwhile, the patient who were previously considered as incurable can be now treated with new techniques in pancreatic surgery together with novel strategies such as neoadjuvant therapy. In this article we present technical details and crucial tips of the oncological pancreatic surgery. In addition, the new approaches that enhance resectability are being discussed.

Key Words: *pancreas, pancreatectomy, neoadjuvant, vascular resection, Whipple*

Giriş

Pankreas cerrahisi karın cerrahisinin en zor konularından biridir. Ameliyat öncesi incelemeler ve hazırlık, ameliyat ve ameliyat sonrası bakımın tamamı deneyim ve dikkat ister. Pankreas cerrahisi genellikle pankreas kanseri veya kanser öncüsü hastalıklar için uygulanır ve bundan dolayı radikal onkolojik cerrahinin tüm kurallarını (yeterli lenf diseksiyonu, R0 rezeksiyon vs.) uygulamak gerekmektedir.

Pankreas cerrahisi en deneyimli merkezlerde dahi yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir cerrahidir. Johns Hopkins Üniversitesinin yakın zamanda yayımlanmış 2564 olguluk çok geniş bir klinik serisinde genel morbidite %52 ve 90 günlük mortalite ise %4 olarak bildirilmiştir.⁽¹⁾ Pankreas cerrahisi uygulayan merkezin de-

neyimi de önemli bir faktördür. Alsasser ve ark.'nın çalışmasında tüm Almanya'daki merkezlerin iki pankreas cerrahisi sonuçları taranmış ve en düşük hasta sayısı olan hastaneler ile en yüksek sayıya sahip olanlar arasında 1 yıllık ve 90 günlük mortalite oranları arasında anlamlı farklar saptanmıştır.⁽²⁾ Görüldüğü kadarıyla deneyim arttıkça cerrahlar radikal ameliyatları ven rezeksiyonlarıyla birlikte uygulayabilir hale gelmektedir. Ayrıca neoadjuvan tedaviler sınırdaki rezektabl olarak değerlendirilen hastalarda hem rezektabiliteyi hem de onkolojik sonuçları olumlu anlamda değiştirmektedir.

Bu bölümde pankreas cerrahisinde uygulanan teknikleri ve rezektabiliteyi arttıran yaklaşımları sunacak ve yeni gelişmeleri tartışacağız.

Teknik ayrıntılar

Pankreas Kanserinde Onkolojik Cerrahi Prencipleri

Pankreas kanseri cerrahisinde radikal cerrahi yegâne küratif seçenektir. Bu nedenle uygulanan ameliyatların taamında hedef R0 rezeksiyon ve yeterli lenfadenektomi olmalıdır. Cerrahi sınırlarda mikroskopik (R1) veya makroskopik (R2) tümör bulunması prognozu anlamlı şekilde kötüleştirir. Cerrahi yapılmayan ve kemoradyoterapi uygulanan hastalar ile R1 rezeksiyon uygulanan hastaların prognozları yakın seyretmektedir.^(3,4) Bu nedenle gerek ameliyat öncesi planlamada gerekse de ameliyat sırasında cerrahin amacı R0 rezeksiyon olmalıdır. Bu hedefe yönelik olarak gerektiğinde ilerleyen bölümlerde yer alan, damar rezeksiyonları, ilave organ rezeksiyonları veya neoadjuvan tedaviler gibi yaklaşımlar uygulanabilir.

Cerrahinin önemli diğer bir onkolojik prensibi uygun ve yeterli lenfadenektomidir. Öncelikle çıkarılması gereken lenf düğümü sayısı üzerinde çalışılmış bir konudur. Çıkarılan lenf düğümü sayısının sağkalım üzerine etkisi tartışmalı bir konudur. Ancak bununla birlikte uygun tedavinin seçiminde doğru evreleme yapılması çok önemli bir aşamadır. Pankreas cerrahisi uygulanan hastalarda patolojik inceleme sonucunda pN0 denilebilmesi için farklı önerilerde bulunulmuştur. TNM sınıflamasının 2017 yılında yayımlanan 8. Versiyonunda pN0 denilebilmesi için gerekli asgari lenf düğümü sayısı 12 olarak belirtilmiştir.⁽⁵⁾ Buna karşın literatürde farklı öneriler de mevcuttur. The Royal College of Pathologists'ın 2017 yılında bildirdiği en son önerisindeyse bu sayı 15 olarak bildirilmiştir.⁽⁶⁾

Bu sayıya ulaşabilmek ve standart bir lenfadenektomi tamamlayabilmek için Japon Pankreas Derneği sınıflamasına göre 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a, 14b, 17a ve 17b numaralı istasyonlarda bulunan lenf düğümlerinin çıkarılması gerekmektedir.⁽⁷⁾ Pankreas gövde ve kuyruk tümörlerinde ise 10, 11, ve 18 numaralı istasyonlardaki lenf düğümlerinin çıkarılması standarttır. Genişletilmiş lenfadenektomide 8, 9, tüm12, tüm 14, 16a2 ve 16b1 istasyonlarındaki lenf düğümleri de çıkarılır. Standardın ötesindeki bu lenfadenektominin onkolojik yararının olmadığı gösterilmiştir.⁽⁸⁾

Pankreatoduodenektomi:

Pankreatoduodenektomi (PD) pankreas cerrahisinin en sık uygulanan ameliyatıdır. Bu ameliyat piloru koruyarak ve bir kısım duodenumu bırakarak yapılabileceği gibi distal gastrektomiyle de uygulanabilir. Bu iki farklı tip ameliyatın isimlendirilmesi merkezler veya ülkeler arasında değişiklik gösterebilmektedir. Klasik Whipple ameliyatı (mide rezeksiyonlu) ile pilor koruyucu Whipp-

le ameliyatı olarak iki tipi vardır. Bunlar Whipple ameliyatı (mide rezeksiyonlu) ile Traverso-Longmire ameliyatı (pilor koruyucu ameliyat) olarak da isimlendirilmektedir. Özel isimler yerine PD veya duodenopankreatektomi isimlendirmesi kullanılabileceği gibi pilor koruyucu ameliyat için parsiyel PD ismi de kullanılabilir. PD kabaca eksplorasyon, rezeksiyon ve rekonstrüksiyon aşamalarından oluşur. Aşağıda PD'nin teknik aşamalarının can alıcı noktaları özetlenmektedir.

Ekplorasyon Aşaması:

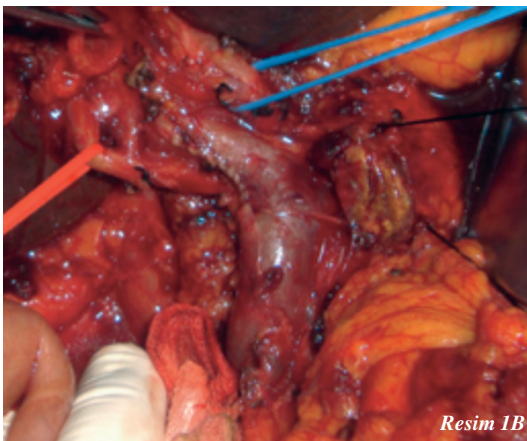
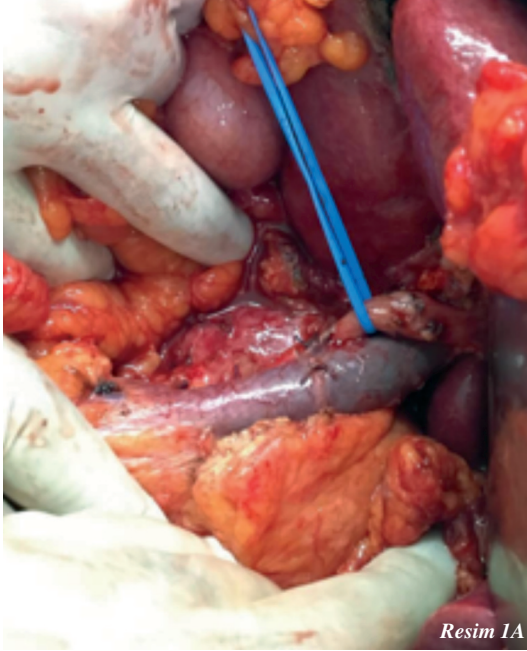
- En sık kullanılan insizyonlar subkostal insizyon, göbeküstü median + sağ transvers "ters L" insizyon (kişisel tercihimiz) ve zayıf hastalarda uzun orta hat insizyonudur.
- Ameliyatın başında periton ve karaciğer metastazları araştırılır varsa şüpheli yerlerden biyopsi alınarak frozen section inceleme uygulanır.
- Uzak metastaz yok ise sıra tümörün lokal değerlendirilmesine geçilir. Superior mezenterik arter (SMA) veya hepatic arter (HA) gibi rezeksiyon sırasında feda edilmeyecek arterlerin tutulumu rezeksiyon için bir kontrendikasyondur. Ven rezeksiyonları genellikle bir irrezektabilite kriteri olarak görülmemektedir. Damar tutulumlarına yaklaşımlar aşağıda ayrıntılı olarak ele alınmıştır.
- SMA tutulum şüphesi olgularda "önce arter – artery first" yaklaşımı önerilmektedir. Bu yaklaşımda SMA tümör ilişkisi cerrahinin en başında ortaya konular ve rezektabilite kararı alınır. Ayrıca retroperitoneal doku bu noktadan diseke edildiğinden ve SMA – SMV arasındaki plan ortaya konulduğundan, olası bir ven tutulumunda ven rezeksiyon aşaması daha güvenli hale gelmektedir.
- Geniş Kocher manevrasıyla pankreas başı ve duodenum mediale devrilir, mezokolon, vena kava ve sol renal venden diseke edilir.
- Tümör rezektabl olarak değerlendiriliyorsa bir sonraki aşamaya geçilir. Eğer tümör lokal koşullar nedeniyle irrezektabl olarak değerlendiriliyor ve histopatolojik tanı henüz yoksa, transduodenal olarak trucut biyopsi yapılarak frozen section inceleme yapılır.

Rezeksiyon Aşaması

- Pilor koruyucu olan ve olmayan PD'nin rezeksiyon sınırları, mide-duodenum bölümü dışında tamamiyle aynıdır. PD'de SMV ve PV hizasının medialinde yer alan pankreas başı, sistik kanalın açıldığı düzeyin altında kalan koledok kanalı, Treitz ligamanından itibaren arteriyel arkın uygunluğuna göre değişmekle birlikte yaklaşık 10-15 cm'lik jejunum segmenti çıkarılır. Proksimalde ise eğer mide rezeksiyonu uygulanıyorsa distal mide ve duodenumun tamamı, pilor

koruyucu ameliyatlardaysa duodenumun proksimalde yaklaşık 2 cm'lik bölümü bırakılarak geri kalan kısmı rezeksiyona dahil edilir.

- PD'de standart lenfadenektomi, yukarıda tanımladığımız istasyonlardaki lenf düğümlerinin çıkarılmasıdır. Rezeksiyon sınırları SMA duvarının lateralinden itibaren başlar. SMA'nın medial tarafına geçilmesinin onkolojik yararı olmadığı gibi bu bölgedeki sinir yaranmaları postoperatif diareye neden olabilir. Hepatoduodenal ligaman ve HA çevresindeki lenf düğümleri titizlikle diseke edilir.
- Eğer R0 rezeksiyona olanak sağlayacaksa çevre organ rezeksiyonları ameliyata dahil edilebilir. Damar rezeksiyonlarıyla ilgili özellikleri aşağıda sunmaktayız.
- Ameliyat bölgesindeki yapıların anatomik varyasyonları çok sıktır. Bu nedenle ameliyat öncesi değerlendirme ve ameliyat sırasındaki titiz diseksiyon büyük önem taşır. (Resim 1)



Resim 1A: Superior mezenterik arterden kaynaklanan bir replaced hepatic arter. Pankreas kanseri cerrahisinde ilave güçlüklerle neden olan bir anatomik varyasyon

Resim 1B: A. hepatica dextra (kırmızı askıyla işaretli) superior mezenterik arterden kaynaklanıyor (Salih Pekmezci ve Kaya Sarıbeyoğlu kişisel arşivi)

Rekonstrüksiyon Aşaması

- Pankreas birçok enzimi içeren bir salgı bezidir. PD'nin en riskli ve komplikasyon geliştiğinde mortaliteyi doğrudan etkileyebilen anastomoz pankreatojejunostomi (PJ) veya pankreatogastrostomidir (PG). Bu cerrahide bir salgı beziyle bağırsağın ağızlaştırıldığı yegâne ameliyattır. Birbirinden yapıca farklı iki organın ağızlaştırılması yüksek kaçak riskini de beraberinde getirmektedir. Pankreas cerrahisinde birçok farklı PJ tekniği önerilmiştir. Bunlar arasında en çok tercih edilenler pankreas kanalı ile jejunum mukozasını ağızlaştırıp pankreas kalan bölümünü jejunuma seromüsküler olarak diken duktomukozal anastomoz ve pankreasın kesik yüzeyini belirli oranda jejunum içine gömen teleskopik anastomozdur.⁽⁹⁾ PG pankreasın hazırlanıp mideye ağızlaştırıldığı anastomozdur. Bu anastomozlar arasında kaçak anlamında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Tercih cerrahın ve merkezin deneyimine göre değişir ve başarı anastomozu yapan cerrahın titizliği ve tecrübesiyle ilişkilidir. Koşul olmasa da anastomoz sırasında pankreas kanalı içinde ince bir kateter bırakılabilir veya yapılan bir enterotomiden karı dışına alınabilir. Kendi pratiğimizde pankreas kanalında emilebilir bir dikişle tespit ettiğimiz kateter bırakmaktayız. Bu kateter dikiş emildikten sonra kendiliğinden düşmektedir.
- PJ'nin uygulanacağı jejunum ansı transmezokolik olarak yukarı çekilip tüm anastomozlar (PJ, PG, hepatikojejunostomi ve duodeno veya gastrojejunostomi) aynı ans üzerine uygulanabilir. Bununla birlikte PJ'yi ayrı bir Roux ansına da uygulamayı tercih edenler de mevcuttur.
- Safranın bağırsağa aktığı anastomoz hepatikojejunostomidir (HJ). HJ teknik olarak safra yolu rekonstrüksiyonlarında uygulanan anastomozdan farklı değildir. Anastomoz en uygun noktaya, emilebilir dikişlerle ve PJ'nin yaklaşık 10 cm kadar ötesine yapılır. Ameliyat öncesi yerleştirilmiş stent bulunan hastalarda kolanjit riski mevcuttur. Bu nedenle stent varsa çıkarıp kültür-antibiyoqram için örnekleme yaptıktan sonra anastomoz aşamasına kadar safra kanalını bir *Bulldog* klempiyiyle kapalı tutmakta ve kontaminasyonu minimize indirmektediriz.

- Gıdaların geçişi için yapılan gastrointestinal anastomoz pilor koruyucu rezeksiyonlarda duodenojejunostomi, mide rezeksiyonlu klasik Whipple ameliyatında gastrojejunostomidir. Bu iki teknik arasında onkolojik açıdan fark olmadığı gösterilmiştir.⁽⁹⁾ Anastomoz HJ'nin yaklaşık 50 cm kadar ötesine yapılır. Burada antekolik veya retrokolik anastomozlar uygulanabilir.
- Dren ve nazogastrik kullanımı merkezden merkeze çok değişkenlik gösteren ve üzerinde görüş birliği olmayan bir konudur. Bununla birlikte dren kullanımı yaygın bir uygulamadır. Kendi klinik pratiğimizde tek bir vakum silikon dreni Morrison lojuna yerleştirmektediriz. Öte yandan nazogastrik kullanımı da farklılık göstermektedir. Ekstübasyon sırasında nazogastrik sondayı çıkarmayı tercih edenler olduğu gibi, bunu ertesi güne veya bağırsak seslerinin alındığı güne kadar erteleyenler de vardır.

Total Pankreatektomi (TP):

Genellikle total pankreatektomi olarak isimlendirilen ameliyat PD'nin geri kalan pankreas dokusunun da çıkarıldığı daha geniş şeklidir. Bu ameliyat da PD gibi piloru koruyucu veya distal gastrektomiyle birlikte uygulanabilir. TP genellikle multisentrik tümörlerde, R0 rezeksiyon için geniş sınırlara ihtiyaç duyulan durumlarda veya geriye kalan pankreas dokusunun ileri derecede atrofik olduğu durumlarda gündeme gelir.⁽¹⁰⁾ İşlem kanser cerrahisi nedeniyle yapılıyorsa dalağı koruyucu işlemler önerilmemektedir. TP'nin rekonstrüksiyon aşamasındaki farkı, pankreas dokusu kalmadığından doğal olarak pankreas anastomozunun yapılmamasıdır.

Distal pankreatektomi (DP):

Distal pankreatektomi yabancı literatürde sol pankreatektomi olarak da anılmaktadır. Burada PD'nin tersine SMV/PV hizasının solunda kalan pankreas çıkarılır. DP gövde veya kuyruk yerleşimli tümörlerin çıkarılması amacıyla uygulanan bir ameliyattır. Pankreas rezeke edildikten sonra kesik pankreas yüzeyinin kapatılması yeterli olur ve PD ve TP'den farklı olarak herhangi bir rekonstrüksiyon gerekmez.

DP'yi daha derin bir planda renal ven üzerinden ilerleyerek uygulayan daha radikal bir versiyon Strasberg tarafından önerilmiştir.⁽¹¹⁾ RAMPS (*radical antegrade modular pancreatosplenectomy*) ismi verilen bu ameliyat ile R0 rezeksiyon şansının artacağı ve N1 lenf düğümlerinin lenfadenektomiye daha uygun şekilde dahil edileceği bildirilmiştir. Tümör büyüklüğü ve lokalizasyonun gerektirdiği bazı durumlarda bu yaklaşım uygulanabilir. DP sonrası pankreas fistülü %40'lara varan oranda görülen bir komplikasyondur ve bu ameliyatın uygulanan teknikten bağımsız olarak çok sık görülen bir komplikasyondur.^(12,13) DP sırasında kalan pankreas yü-

zeyinin kapatılması için birçok yöntem önerilmiştir. Bunlar arasında stapler ile kapama, üst üste binen dikişler ile kapama en sık kullanılanlarıdır. Yumuşak ve görece ince pankreas dokusu stapler ile kapatılıp kesilebilse de kalın ve sert dokular için primer dikişle kapama tercih edilmektedir.⁽⁹⁾ Dikişli kapama tekniğinde Wirsung kanalının kesik yüzeyde ayrı bir dikişle kapatılması önerilmektedir. Kendi klinik pratiğimizde pankreas dokusunun niteliğinden bağımsız olarak tüm olgularda üst üste binen dikişler ile kapamayı tercih etmekteyiz.

Son zamanlarda uygulana ve DP sonrası pankreas fistül riskini azalttığı söylenen bir diğer yöntem ameliyat öncesi endoskopik olarak Ampulla vateri sfinkterine botoks enjeksiyonu uygulanarak pankreas kanal için basıncın düşürülmesidir.⁽¹⁴⁾ Bu yöntemin geçerliliğinin geniş serilerde randomize prospektif çalışmalarla incelenmesi gerekmektedir.

Santral Rezeksiyon:

Santral rezeksiyon pankreasın boyun gövde bölümünün çıkarılması, medialde kalan pankreasın kendi üzerine kapatılması, distaldeki kuyruk bölümüne pankreatojejunostomi uygulanmasıdır. Bu işlem kanser olguları için uygun değildir. Ancak insülinoma gibi iyi huylu tümörler, malignite potansiyeli düşük premalin tümörler veya travmalarda uygulanabilir. Santral pankreas rezeksiyonu pankreas cerrahisinin nadir uygulana ameliyatlardan olsa da seçilmiş olgularda (iyi huylu veya düşük grade'li küçük tümörler) hatırlanabilecek bir seçenektir.

Enükleasyon:

Enükleasyon pankreasa lokalize iyi huylu tümörlerde uygulanabilir. Burada tümör çevresinde sınırlı bir sağlam dokuyla birlikte çıkarılır, geri kalan kesik pankreas yüzeyi üstü üste binen dikişlerle kapatılır. Enükleasyon kanser veya malignite potansiyeli olan tümörler için uygun değildir. Bu sınırlı eksizyon sonrası pankreas fistülü görülebilmektedir. Bu nedenle enükleasyon bölgesinin drenağı gereklidir.

Minimal İnvaziv Pankreas Cerrahisi

Laparoskopik Cerrahi:

Pankreas kanseri agresif bir tümördür. Tanısal laparoskopi pankreas kanserinde uzun zamandır kullanılan bir yöntemdir. Ameliyatın en başında görüntüleme yöntemleriyle saptanamamış periton veya karaciğer metastazlarını ortaya koymak için laparoskopi kullanılabilir.⁽¹⁵⁾ Öte yandan laparoskopik ultrasonografiyle tümör-çevre damar ilişkisi de değerlendirilebilir.

Günümüzde rutin tanısal laparoskopi yaygın olarak kullanılan bir yaklaşım değildir. Ameliyat öncesi evreleme modern görüntüleme yöntemleriyle büyük oranda

yapılabilmektedir. Buna karşın görüntüleme yöntemleriyle karaciğer veya periton metastazı şüphesi olan olgularda, tanısız laparoskopik hala geçerli bir tetkik yöntemidir.

Pankreas kanseri cerrahisinde hem DP hem de PD laparoskopik olarak uygulanabilen ameliyatlardır. Laparoskopik pankreas cerrahisinin ancak hem laparoskopide hem de pankreas cerrahisinde deneyimli ellerde, seçilmiş olgularda ve önceliği hastanın prognozuna veren bakış açısıyla yapılması uygun olacaktır. Yakın zamanda laparoskopik DP'nin teknik ayrıntıları, trokar girişleri ve kullanılan enstrümanlarda gelişmeler yaşanmıştır. Genellikle pankreas stapler kullanılarak bölünür ve açık işlemdekine benzer aşamalarla ameliyat tamamlanır. Laparoskopik DP dalak koruyuculu olarak da uygulanabilmektedir.⁽¹⁶⁾ Yeni yayımlanmış bir sistematik derlemede laparoskopik PD'nin güvenle uygulanabilecek bir ameliyat olduğu bildirilmiştir.⁽¹⁷⁾ Öte yandan ameliyatın tamamı laparoskopik yapılabileceği gibi laparoskopik yardımcı ameliyatlara, rezeksiyonun laparoskopik rekonstrüksiyonun açık olduğu hibrit teknikler, el yardımcı laparoskopik vs. gibi değişik yöntemler de uygulanabilir.⁽¹⁸⁾

Laparoskopik PD'nin rezeksiyon bölümündeki en kritik aşama yeterli ve uygun lenfadenektominin yapılmasıdır. Palanivelu ve ark. kendi serilerinde laparoskopik ve açık PD arasında çıkarılan lenf düğümü açısından fark olmadığını bildirmişlerdir.⁽¹⁹⁾

Robotik Cerrahi

Robotik cerrahi dünyada açık ve laparoskopik cerrahiye göre daha yeni bir yaklaşımdır. Robotik tekniklerin pankreas cerrahisinde avantaj ve dezavantajları vardır. Laparoskopik enstrümanların sınırlı açılma sorunu robotik kollar ve enstrümanlarda aşılmıştır. Ancak laparoskopide kameranın açısını değiştirebilme avantajı robotik cerrahide sınırlıdır. Öte yandan maliyet dezavantajı da mevcuttur. Yakın zamanda yayımlanmış bir çalışmada robotik ve laparoskopik PD arasında onkolojik sonuçlar açısından fark olmadığı bildirilmiştir.⁽²⁰⁾

Rezektabiliteyi Arttıran Özel Yaklaşımlar

Neoadjuvan Tedavi ve Sonrasında Cerrahi

Pankreas cerrahisinin son dönemdeki önemli gelişmelerinden biri neoadjuvan tedavi ve sonrasında cerrahi stratejisidir. Neoadjuvan tedavinin kısaca anlamı cerrahi hedef konularak öncelikle kemoterapi veya kemoradyoterapi uygulanması, sonrasında yeniden değerlendirme ve mümkün ise devamında pankreasın rezeksiyonudur. Bu yeni yaklaşımda standardizasyon oluşturmak amacıyla bazı konsensüs bildirileri ve kılavuzlar yayımlanmıştır. Bu alandaki en önemli konsensüs bildirilerinden biri olan ISGPS (*International Study Group of Pancreatic*

tic Surgery) konsensüs bildirgesinde pankreas kanseri lokal rezektabilite açısından rezektabl, borderline (sınırdaki) rezektabl ve irrezeztabl olarak üç farklı grupta değerlendirilmektedir.⁽²¹⁾ Rezektabl tümör herhangi bir önemli arter veya ven ile tutulum olmayan, aralarındaki yağlı planların açık olduğu tümörlerdir. Borderline tümörlerde ise ven tutulumu distal ve proksimalde ve rezeksiyonuna izin verecek düzeyde temiz segmentlerin olduğu ven tutulumlarıdır. Arter tutulumları ise hepatic arterde sadece yaslanma şeklindedir, superior mezenterik arterde (SMA) ise 180 dereceden daha az yaslanma (*abutment*) şeklinde çevrelemez. Rekonstrüksiyona olanak tanımayan ven tutulumları ve borderline için sayılan arter tutulumlarının ötesindeki tüm arter tutulumlarında tümör irrezeztabl olarak sınıflanır.

Neoadjuvan tedavi borderline tümörler için önerilen bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımın şu avantajları vardır:⁽²²⁾

- R0 rezeksiyon şansını artırır
- Tümörün kemoterapi duyarlılığını en baştan değerlendirilmesini sağlar ve böylece kemoterapiye yanıt vermeyen kötü gidişli tümörlerde agresif cerrahinin getireceği gereksiz riskleri önler
- Mikrometastazların öncelikli tedavisini sağlar
- PD gibi riskli bir ameliyat sonrası kemoterapinin olası komplikasyonlar ya da genel durum bozukluğu nedeniyle gecikmesini önler

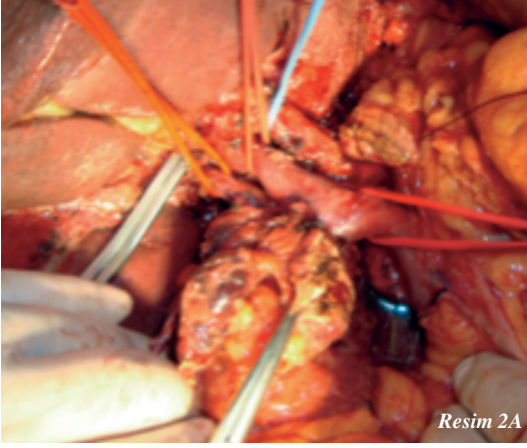
Gillen ve ark.'nın meta-analizinde ilk değerlendirmede rezektabl olmadığı düşünülen tümörlerin yaklaşık üçte birinde rezeksiyon uygulanabildiği ve bu hastalarda onkolojik sonuçların ilk değerlendirmede rezektabl olarak kabul edilmiş hastalardan farklı olmadığı bildirilmiştir.⁽²³⁾

Güncel 2018 NCCN kılavuzuna göre de borderline tümörlerde neoadjuvan tedavi yapılması önerilmektedir.⁽²⁴⁾

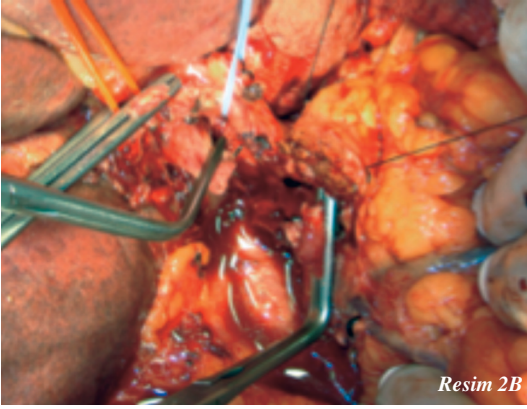
Ven Rezeksiyonları, Şekilleri

Pankreas kanseri cerrahisinde superior mezenterik ven (SMV) ve portal ven (PV) tutulumu özel bir değerlendirme gerektirir. Ven tutulumları genellikle segmenter veya tanjansiyel ven rezeksiyonlarıyla PD'ye ilave edilebilen ve R0 rezeksiyon sağlandığında onkolojik sonuçları etkilemeyen girişimlerdir.⁽⁹⁾ Zaman içinde bu büyük venlerin rezeksiyonları deneyim arttıkça daha fazla sayıda uygulanır olmuştur.⁽¹⁾ Bu konuda yayımlanmış bir sistematik derlemede PV ve SMV tutulumu düşünülerek yapılan ven rezeksiyonlarının sadece %64'ünde histopatolojik ven tutulumu olduğu bildirilmiştir ve bu rakam bir başka deyişle hastaların yaklaşık üçte birinde tutulumun tümöral olmadığına işaret etmektedir.⁽²⁵⁾ Buna rağmen ameliyat sırasında tümöre bağlı ven tutulumunun tahmin edildiği hastalarda ven rezeksiyonu R0 re-

zeksiyon amaçlanarak uygulanmalıdır. Uzun olmayan segment tutulumlarında segmenter rezeksiyon ve uç-uca ven anastomozu genellikle yeterli olur. (Resim 2) Otolog



Resim 2A



Resim 2B

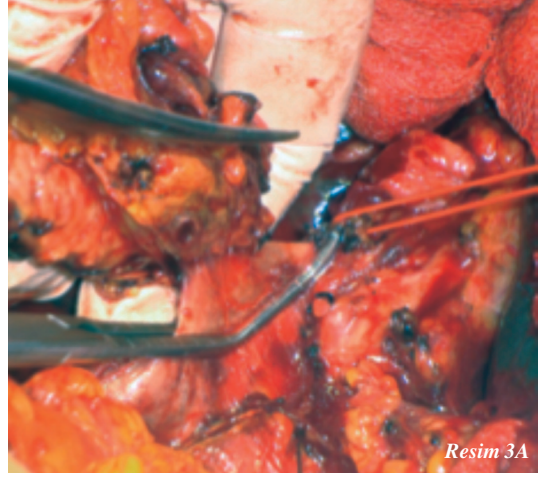


Resim 2C

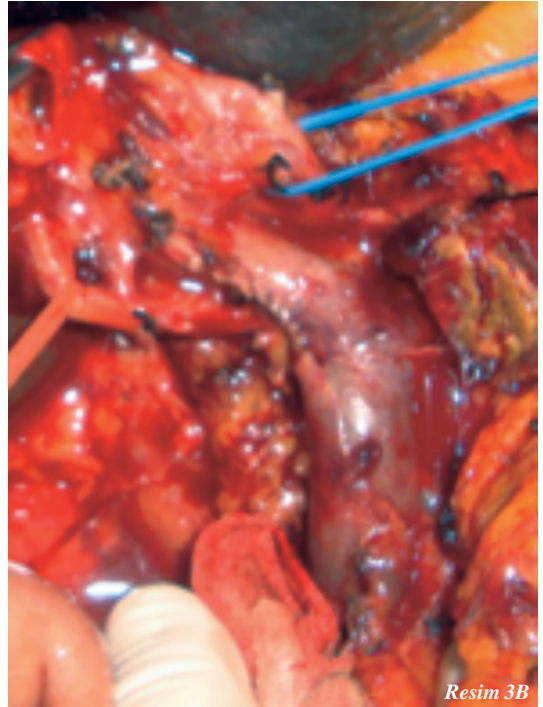
Resim 2: SMV tutulumu nedeniyle segmenter ven rezeksiyonu ve primer rekonstrüksiyon uygulanmış olgu (Salih Pekmezci ve Kaya Sarıbeyoğlu kişisel arşivi)

ven greftleri (sürrenal ven ile kava arasındaki sol renal ven segmenti, eksternal iliak ven, internal juguler ven vs.), sentetik greftler ve son yıllarda kullanılmaya başlanan pariteal periton ile perop oluşturulan periton greftleri kullanılabilir.⁽²⁶⁾

Ven rezeksiyonları uygun durumlarda tanjansiyel yapılabilir. (Resim 3) Geniş olmayan tanjansiyel rezeksiyonlardan sonra primer onarım yapılabileceği gibi venoplasti şeklinde daralmayı önleyici onarımlar da uygulanabilir. (Resim 4)

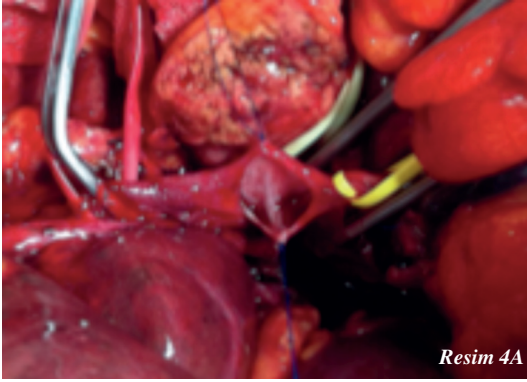


Resim 3A



Resim 3B

Resim 3: Tanjansiyel ven rezeksiyonu ve primer rekonstrüksiyon uygulanmış olgu (Salih Pekmezci ve Kaya Sarıbeyoğlu kişisel arşivi)



Resim 4A



Resim 4B

Resim 4: Parsiyel ven rezeksiyonu uygulanmış hastada primer dikiş daralmaya neden olacağından boyuna eksizyon/ enine rekonstrüksiyon şeklinde venoplasti uygulanıyor. En alttaki resimde daralma olmadan tamamlanmış rekonstrüksiyon görülüyor (Salih Pekmezci ve Kaya Sarıbeyoğlu kişisel arşivi)

PD Sırasında Yapılan Ven Rezeksiyonlarında Bazı Kritik Teknik Noktalar Akılda Tutulmalıdır:

a) Rezeke edilmesi planlanan ven segmenti ve tümörden uzak çalışılarak ven rezeksiyonu en son aşamaya bırakılmalı, venin alt ve üst bölümleriyle eğer gerekiyorsa splenik ven askıya alınmalıdır. Aksi takdirde güvenli bir rezeksiyon olanağı olmayacaktır

b) Mezokolon içine doğru SMV'nin dallanması başladıktan sonra ven rezeksiyonu büyük olasılıkla mümkün olmamaktadır. Bu bölümde venin yapısı ve çapı güvenli bir rekonstrüksiyonu genellikle olanak sağlamaz.

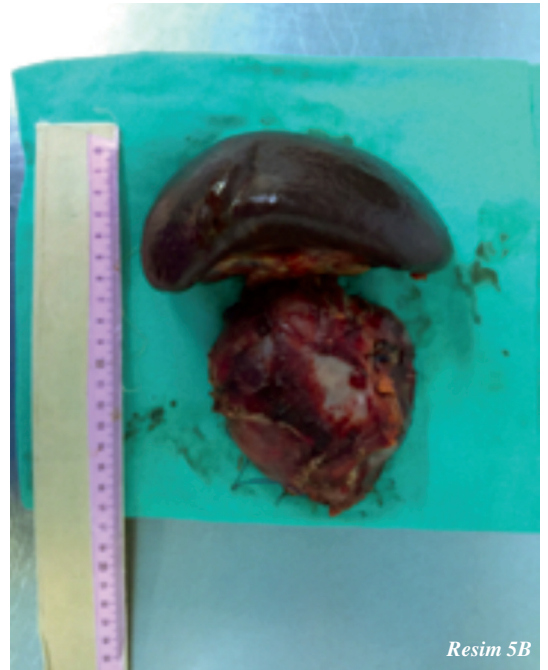
c) Distal pankreatektomi ile birlikte uygulanan segmenter ven rezeksiyonlarından sonra uç-uca anastomoz genellikle uygun bir seçenek değildir. PD'den farklı olarak geride retropankreatik band kaldığından ven üzerine retroperitoneal dokudan baskı olur. Bu hastalarda greftleme için ön hazırlık mutlaka yapılmalıdır. (Resim 5)

Arter Rezeksiyonları:

Arter rezeksiyonları dünyada az sayıda merkezde ve çok seçilmiş hastalarda uygulanmaktadır ve yararı tartışmalıdır. Cerrahideki tüm gelişmelere rağmen arter tutu-



Resim 5A

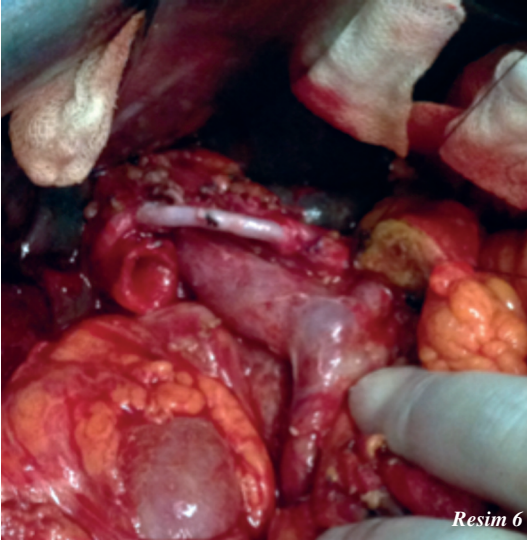


Resim 5B

lumu olan pankreas kanserinde vasküler rezeksiyon şansı düşüktü.⁽²⁷⁾ Modern görüntüleme yöntemleriyle vasküler tutulumlar ayrıntılı olarak ortaya konabilmektedir. Buna karşın şüpheli durumlarda eksplorasyon yapılması gereklidir.⁽⁹⁾ SMA tutulum şüphesi olan hastalarda explore edilerek öncelikle SMA ve tümör ilişkisi ortaya konulur. Öte yandan bazı seçilmiş olgularda hepatik arter segment rezeksiyonu da yapılabilir. (Resim 6)



Resim 5: Büyük bir gövde kıyruk tümöründe distal pankreatektomi ve SMV rezeksiyonu uygulanan hastada ven rekonstrüksiyonu safen ven greftiyle yapılıyor (Salih Pekmezci ve Kaya Sarıbeyoğlu kişisel arşivi)



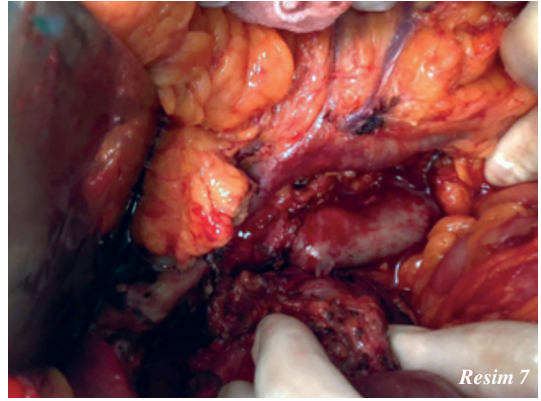
Resim 6: Hepatik arterin safen ven greftiyle onarıldığı bir olgu (Salih Pekmezci ve Kaya Sarıbeyoğlu kişisel arşivi)

Modifiye Appleby ameliyatı izole çölyak trunkus tutulumu olan gövde tümörlerinde uygulanabilen bir yaklaşımdır. Burada DP çölyak trunkus çıkarılarak ve gastroduodenal arter ile birlikte a. Hepatica propria korunarak yapılır. Nadir uygulanan, mortalitesi ve morbidi-

tesi yüksek bir ameliyattır. Çokuluslu ve çok merkezli retrospektif bir çalışmada modifiye Appleby ameliyatının 90 günlük mortalitesi %16, R0 rezeksiyon oranı da %55 olarak bildirilmiştir.⁽²⁸⁾

Vena Kava Rezeksiyonları:

Pankreas kanserinde vena kava tutulumu nadir görülür ve genellikle irrezektabl hastalığa işaret eder. Buna karşın bazı büyük tümörlerde gerçek bir vena kava invazyonu bulunmayabilir. Bu hastalarda gonadal ven gibi vena kava yan dalları ortaya konularak tümör R0 olarak rezeke edilebilir. (Resim 7)



Resim 7: Okla işaretli over veni tümör tarafından tamamen sarılmış durumda. Bu ven, vena kavaya girdiği noktaya kadar disseke ediliyor ve pankreas tümörü R0 olarak çıkarılabiliyor (Salih Pekmezci ve Kaya Sarıbeyoğlu kişisel arşivi)

Çevre Organ Tutulumlarında Yaklaşım:

Pankreas kanseri cerrahisinde çevre organ tutulumlarına yaklaşım ve multiviseral rezeksiyonlar üzerinde görüş birliği olmayan bir konudur. Ancak mortaliteyi arttırmadan R0 rezeksiyon şansı doğuracak multiviseral rezeksiyonlar uygulanabilir.⁽²⁹⁾ Doğal olarak geniş çaplı rezeksiyon gerektirecek olguların deneyimli merkezlerde değerlendirilmesi ve ameliyat edilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

- (1) He J, Ahuja N, Makary MA, Cameron JL, Eckhauser FE, Choti MA, et al. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. *HPB (Oxford)*. 2014; 16: 83-90
- (2) Alsfasser G, Kittner J, Eisold S, Klar E. Volume-outcome relationship in pancreatic surgery: the situation in Germany. *Surgery* 2012; 152: S50-5.
- (3) Bilimoria KY, Talamonti MS, Sener SF, Bilimoria MM, Stewart AK, Winchester DP, et al. Effect of hospital volume on margin status after pancreaticoduodenectomy for cancer. *J Am Coll Surg* 2008; 207: 510-9.
- (4) Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1199-210.
- (5) Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch., eds. *International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th ed. NJ: Wiley, 2017.
- (6) Campbell F, Cairns A, Duthie F, Feakins R. Dataset for the histopathological reporting of carcinomas of the pancreas, ampulla of Vater and common bile duct. Royal College of Pathologists <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/g091-pancreasdataset-mar17.html> (March 2017)
- (7) Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014; 156: 591-600.
- (8) Nimura Y, Nagino M, Takao S, Takada T, Miyazaki K, Kawarada Y, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 230-41
- (9) Werner J, Büchler MW. Resectional techniques. Pancreaticoduodenectomy, distal pancreatectomy, segmental pancreatectomy, total pancreatectomy and transduodenal resection of the papilla of Vater. In: Jarnagin WR (ed) *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*, 5th ed, Philadelphia, Elsevier, 2012: 945-65.
- (10) Kendrick ML, Farnell MB. Total pancreatectomy. In: Lillemoe KD, Jarnagin WR, Fischer JE eds. *Hepatobiliary and Pancreatic Surgery*, 1st ed, Philadelphia, LWW, 2013: 85-99.
- (11) Strasberg SM, Drebin JA, Linehan D. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy. *Surgery* 2003 133: 521-7
- (12) Benoist S, Dugué L, Sauvanet A, Valverde A, Mauvais F, Paye F, et al. Is there a role of preservation of the spleen in distal pancreatectomy? *J Am Coll Surg* 1999; 188: 255-60.
- (13) Ferrone CR, Warshaw AL, Rattner DW, Berger D, Zheng H, Rawal B, et al. C. Pancreatic fistula rates after 462 distal pancreatectomies: staplers do not decrease fistula rates. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1691-7
- (14) Hackert T, Klaiher U, Hinz U, Kehayova T, Probst P, Knebel P, et al. Sphincter of Oddi botulinum toxin injection to prevent pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Surgery* 2017; 161: 1444-145
- (15) Menack MJ, Spitz JD, Arregui ME. Staging of pancreatic and ampullary cancers for resectability using laparoscopy with laparoscopic ultrasound. *Surg Endosc* 2001; 15: 1129-34
- (16) Dai MH, Shi N, Xing C, Liao Q, Zhang TP, Chen G, et al. Splenic preservation in laparoscopic distal pancreatectomy. *Br J Surg* 2017; 104: 452-462
- (17) Boggi U, Amorese G, Vistoli F, Caniglia F, De Lio N, Perrone V, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a systematic literature review. *Surg Endosc* 2015; 29: 9-23
- (18) Fritz S, Büchler MW, Werner J. Surgery of the Pancreas. Minimally invasive approaches. In: Jarnagin WR (ed) *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*, 5th ed, Philadelphia, Elsevier, 2012: 967- 71.
- (19) Palanivelu C, Senthilnathan P, Sabnis SC, Babu NS, Srivatsan Gurumurthy S, Anand Vijai N, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours. *Br J Surg* 2017; 104: 1443-1450
- (20) Nassour I, Choti MA, Porembka MR, Yopp AC, Wang SC, Polanco PM. Robotic-assisted versus laparoscopic pancreaticoduodenectomy: oncological outcomes. *Surg Endosc* 2018; 32: 2907-2913.

- (21) Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, et al. *International Study Group of Pancreatic Surgery. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery* 2014; 155: 977-88
- (22) Katz MH, Crane CH, Varadhachary G. *Management of borderline resectable pancreatic cancer. Semin Radiat Oncol* 2014; 24: 105-12.
- (23) Gillen S, Schuster T, Meyer C, Friess H, Kleeff J. *Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. PLoS Med* 2010; 7: e1000267
- (24) *Pancreatic adenocarcinoma. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines for pancreatic cancer, version 1.2018.*
- (25) Siriwardana HP, Siriwardena AK. *Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. Br J Surg* 2006; 93: 662-73.
- (26) Dokmak S, Aussilhou B, Sauvanet A, Nagarajan G, Farges O, Belghiti J *Parietal Peritoneum as an Autologous Substitute for Venous Reconstruction in Hepatopancreatobiliary Surgery. Ann Surg* 2015; 262: 366-71
- (27) Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Büchler MW, et al. *Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg* 2011; 254: 882-93
- (28) Klompmaker S, van Hilst J, Gerritsen SL, Adham M, Teresa Albiol Quer M, Bassi C, et al. *E-AHP-BA DP-CAR study group. Outcomes After Distal Pancreatectomy with Celiac Axis Resection for Pancreatic Cancer: A Pan-European Retrospective Cohort Study. Ann Surg Oncol* 2018; 25: 1440-1447
- (29) Sasson AR, Hoffman JP, Ross EA, Kagan SA, Pingpank JF, Eisenberg BL. *En bloc resection for locally advanced cancer of the pancreas: is it worthwhile? J Gastrointest Surg* 2002; 6: 147-57.



PANKREAS CERRAHİSİNDE KOMPLİKASYON YÖNETİMİ

Dr. Bülent Gürbüz, Dr. Serkan Zenger, Dr. Çağrı Bilgiç, Dr. Orhan Bilge
VKV Amerikan Hastanesi, Genel cerrahi Kliniği

Özet:

Pankreas cerrahisi, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olmakla birlikte, son yıllarda bu oranlar giderek düşmektedir. Pankreatikoduodenektomi (PD) sonrası mortalite oranları yıllar içinde ve artan deneyim ile beraber sürekli bir düşüş eğiliminde olsa da aynı hız morbidite oranları için söz konusu değildir. Postoperatif komplikasyondan şüphelenildiğinde, yüksek duyarlı görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ile tanı koymanın kolaylaşması, girişimsel ve endoskopik yöntemlerin tedaviye olanak sağlaması ile başarılı bir yönetim sağlanmaktadır. Girişimsel radyologların ve endoskopistlerin, pankreas cerrahisinde multidisipliner ekibin vazgeçilmez birer parçası olmaları ile, anastomoz kaçakları, karın içi koleksiyon/apse, kanama gibi komplikasyonlarla daha kolay baş edilebilir hale gelmiştir. Bu derlemede pankreas cerrahisinin komplikasyonlarına güncel yaklaşımları sunmaktayız.

Abstract:

Mortality rates after pancreaticoduodenectomy are declining over the years with increasing experience but it is not the case for morbidity. The use of highly sensitive imaging modalities facilitates the diagnosis and successful management is ensured by interventional and / or endoscopic modalities. Therefore it results with decline rates of morbidity and mortality.

Interventional radiologists and endoscopists are becoming indispensable parts of the multidisciplinary team in pancreatic surgery, making it easier to deal with complications such as anastomotic leaks, intraabdominal collection / abscesses, and bleeding. In this review, we discuss current management of the pancreatic surgery complications.

Giriş

Pankreas cerrahisi, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olmakla birlikte, son yıllarda bu oranlar giderek düşmektedir.⁽¹⁾ Pankreatikoduodenektomi (PD) sonrası mortalite oranları yıllar içinde ve artan deneyim ile beraber sürekli bir düşüş eğiliminde olsa da aynı hız morbidite oranları için söz konusu değildir.⁽¹⁻⁵⁾ Postoperatif komplikasyondan şüphelenildiğinde, yüksek duyarlı görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ile tanı koymanın kolaylaşması, girişimsel ve endoskopik yöntemlerin tedaviye olanak sağlaması ile başarılı bir yönetim sağlanmaktadır. Bu da morbidite ve mortalitenin düşüş oranları arasındaki farka sebep olmaktadır.^(6,7)

Girişimsel radyologların ve endoskopistlerin, pankreas cerrahisinde multidisipliner ekibin vazgeçilmez birer parçası olmaları ile, anastomoz kaçakları, karın içi koleksiyon/apse, kanama gibi komplikasyonlarla daha kolay baş edilebilir hale gelmiştir. Pankreas cerrahisi sonrası en sık görülen komplikasyonlar pankreas fistülü ve gecikmiş mide boşalması olup diğer komplikasyonlar tablo1 'de belirtilmiştir.

PANKREAS FİSTÜLÜ

Pankreatik fistül (PF), pankreatik kanalların bütünlüğünün bozulması sonucu pankreas sıvısının sızması ile karakterizedir. Akut veya kronik pankreatit, travma

ve pankreas cerrahisi sonrası PF gelişebilir. PF sonucu malnutrisyon, enfeksiyon ve ciddi sepsis tablosu gelişebilir. Postoperatif PF (POPF), pankreas cerrahisi sonrası meydana gelen en sık major komplikasyon olup, hastanın yaşam kalitesini etkilemesi, yatış süresini ve hastane maliyetini artırması ile son derece önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.⁽¹⁻⁵⁾

Pankreas fistülü
Gecikmiş mide boşalması
Hemoraji
İntraabdominal apse
Safra kaçağı
İskemik komplikasyonlar
Pankreas ekzokrin ve endokrin yetmezliği
Geç dönem biliyer ve pankreatik striktür

Tablo 1: Pankreas cerrahisi sonrası sık görülen komplikasyonlar

POPF, pankreas cerrahisi sonrasında önemli komplikasyonlardan biri olmasına rağmen yaygın kabul görmüş bir tanımı yoktur. 2005 yılında Uluslararası Pankreas Cerrahisi Çalışma Grubu (ISGPS) tarafından POPF tanımı standardize edilmiştir. POPF, postoperatif 3. günde dren sıvısında ölçülen amilaz değerinin, normal serum amilaz değerinden 3 kat daha fazla ölçülmesi şeklinde tanımlanmıştır. Ayrıca fistülün klinik önemine göre de 3 gruba ayırarak bir sınıflandırma yapılmıştır. (Tablo 2) Eksternal pankreas fistülleri günlük debi > 200 ml ise yüksek debili, <200 ml ise düşük debili olarak adlandırılır.⁽⁵⁾

POPF, PD yapılan hastalarda %10-15 arasında değişen oranlarda, distal pankreatektomi (DP) yapılanlarda ise %10-30 arasında gelişebildiği bildirilmiştir.^(1-6,9) Kliniğimizde POPF oranı, PD sonrası %9,7, DP sonrası ise %47'dir. PD yapılan hastalarda gelişen POPF'e, aynı zamanda gastrointestinal ve/veya biliyer içerik ihtiva edebileceği için %60-75 oranında bakteriyel kontaminasyon eşlik etmektedir. Ancak DP sonrası gelişen POPF ise daha az bakteriyel kontaminasyon oranına sahiptir.^(1,10,11)

	Grade A	Grade B	Grade C
Klinik durum	İyi	Genellikle iyi	Kötü
Özel Tedavi İhtiyacı*	Hayır	Kısmen	Evet
USG / BT bulguları**	Yok	Yok / Var	Var
Devam eden drenaj (3 hafta sonra)	Yok	Genellikle var	Var
Enfeksiyon bulguları	Yok	Var	Var
Tekrar yatış	Yok	Yok / Var	Var
Sepsis	Hayır	Hayır	Evet
Relaparotomi	Hayır	Hayır	Evet
POPF'ye bağlı ölüm	Hayır	Hayır	Evet

Tablo 2: Postoperatif pankreatik fistül sınıflaması

* Parenteral nutrisyon, antibiyotik, somatostatin analogları, minimal invaziv drenaj

** USG: Ultrasonografi, BT: Bilgisayarlı Tomografi

Risk Faktörleri:

POPF oluşmasında rol oynayan başlıca faktör pankreas parankiminin yapısıdır. Fibrotik ve sert bir pankreas parankimi ve/veya dilate bir pankreatik duktus, yumuşak bir parankim ve 3 mm'den küçük bir pankreatik duktusa göre daha az oranda PF riskine sahiptir.⁽¹²⁻¹⁴⁾ 2664 hastanın değerlendirildiği bir çalışmaya göre PD sonrası kronik pankreatitli hastaların %5'inde, pankreas adenokarsinomlu hastaların %12'sinde, ampulla vateri kanseri olan hastaların %15'inde, distal koledok kanseri olan hastaların %33'ünde PF geliştiği belirtilmiştir.⁽¹⁵⁾

Erkek cinsiyet, 70 yaşından büyük olmak, obezite (vücut kitle indeksi > 30 kg/m²), uzun süreli malnutrisyon, POPF için yüksek riskli hasta grubunu oluşturmaktadır. Eşlik eden kronik hastalıkların anastomoz perfüzyonunu bozarak, POPF gelişimine neden olduğu düşünülmektedir.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

Yapılan birçok çalışmada pankreas rezeksiyon tekniği ve/veya anastomoz yöntemleri arasında POPF gelişmesi açısından anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir. Ancak yine birçok çalışmada, ameliyatın yapıldığı merkezin ve cerrahın tecrübesi arttıkça, POPF oranlarının azaldığı gösterilmiştir.⁽¹⁹⁾

Tanı:

POPF en sık ameliyat sonrası 3 ila 7. günler arasında ortaya çıkar ve ateş, taşikardi, ağrı gibi genel semptomlardan, genel durum bozukluğuna kadar geniş bir yelpazede klinik bulgu verir. Batın dreninden safra içerikli drenaj olduğunda da POPF'den şüphelenmek, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tetkik etmek gerekir. POPF tanısı, dren sıvısından ya da karın içi koleksiyondan perkütan yöntemle alınan örnekten amilaz seviyesi ölçülerek konur.

Tedavi:

POPF tedavisi, semptomların varlığına, görüntüleme ile saptanan sıvının niteliğine, konumuna ve bu biriken sıvının sebep olduğu komplikasyonların varlığına (pankreatik sıvının enfeksiyonu, apse gelişmesine, damar erozyonuna bağlı semptomlar) göre değişmektedir.

Grade A ve B fistüller, konservatif olarak tedavi edilebilirler. Burada ana prensip POPF'nin uygun şekilde drenajının sağlanmasıdır. USG veya BT ile karın içi koleksiyon değerlendirildikten sonra mevcut dren yeterli drenajı sağlıyorsa ek bir işleme gerek kalmaz. Ancak mevcut dren yeterli drenajı sağlamıyor veya dreni yok ise perkütan kateter yerleştirilmesi gerekir. (Resim1-2)

Günlük kalori ihtiyacının hastanın toleransına göre, enteral veya parenteral yolla sağlanması, sıvı ve elek-

trolit dengesinin korunması tedavide ilk aşamadır. Klek ve ark. 2011 yılında yaptıkları randomize bir çalışmada enteral nutrisyon desteğinin POPF'nin iyileşme hızını artırdığını göstermişlerdir.⁽²⁰⁾

POPF, sıklıkla karın içi enfeksiyona yol açabileceği için ampirik antibiyotik uygulaması gerekebilir. Hastanın genel durumu, ateşi, lökosit ve CRP yüksekliği gibi laboratuvar bulguları bu konuda yardımcı olur. Ampirik antibiyotik başlanmadan önce kan kültürü ve dren sıvısı kültürü alınmalı, etken mikroorganizmanın belirlenmesine çalışılmalıdır.

Somatostatin analoglarının kullanılmasının pankreas sekresyonlarının azalmasını sağlayarak PF'nin iyileşmesini hızlandırabileceği yönünde olumlu/olumsuz birçok çalışma yapılmıştır. Bu konuda cerrahlar fikir birliğine varamamış olup, POPF gelişmesi halinde somatostatin analogları kullanımı cerrahın ve merkezin tecrübesine göre değişmektedir.⁽²¹⁻²³⁾

Perkütan drenaja uygun olmayan, peritonit bulguları olan, hemorajik bulguları endovasküler girişimler ile kontrol altına alınamayan hastalarda relaparotomi gerekebilir ve bu da mortalite oranlarını artırmaktadır. Relaparotomide amaç septik tablonun ortadan kaldırılması, fistülün tamir edilmesi veya edilemediği durumlarda yeterli drenajın sağlanmasıdır. Karın içinin temizlenmesi, peripankreatik debridman ve drenaj, pankreatikointerik anastomozun revizyonu, pankreatikogastrostomi ve total pankreatektomi yapılabilecek işlemler arasında sayılabilir.⁽¹⁾

GEÇİKMİŞ MİDE BOŞALMASI

Tanım

Gecikmiş mide boşalması (GMB), üst gastrointestinal sistem cerrahilerinden sonra görülen, mekanik bir obstrüksiyon olmaksızın ortaya çıkan bir komplikasyondur. Ameliyat sonrası takipte nazogastrik tüp (NGT) ihtiyacının 3 günden fazla devam etmesi, tekrar nazogastrik tüp uygulanması veya enteral beslenmenin 7. güne kadar tolere edilememesi GMB olarak tanımlanır. Mortalite nedeni olmamasına rağmen ciddi bir morbidite nedeni olan bu durum yatış süresinin uzamasına, malnutrisyona ve hastaneye tekrar yatışa neden olabilir.⁽²⁴⁾

Literatür incelendiğinde GMB için belirli bir insidans değeri verilememektedir. Cerrahi teknikteki modifikasyonların çokluğu insidans miktarını değiştirmektedir. 500 vaka ve üzeri çalışmaların incelendiği yayınlarda sıklığı %3,2 ile %59 arasında değişmektedir. Bu kadar değişkenliğin başka bir nedeni de tanımlamaların net olarak yapılmaması ve ISPSG tarafından belirtilen tanımlamanın 2010 ve sonrasındaki çalışmalarda kullanılmasıdır.^(3, 25-29) Klinikimizde 7 yıllık takip süresinde PD

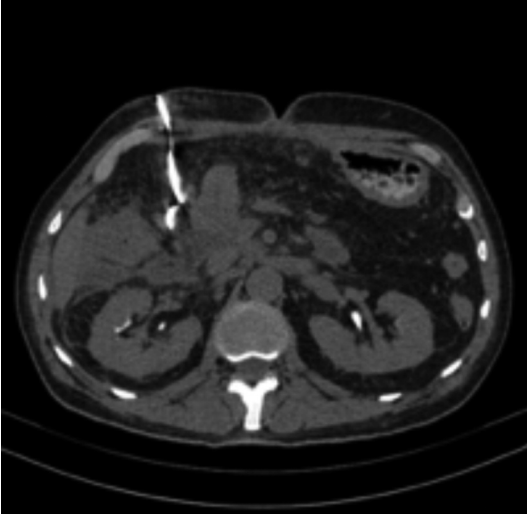
yaptığımız 114 hastanın 5'inde (%4,3) GMB gözlenmiş olup, konservatif yöntemler ile tedavi edilmişlerdir.



Resim 1: PD sonrası saptanan karın içi sıvı birikimi

GMB patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak mide ile barsaklar arasındaki nöral bağlantıların kesilmesi, duodenum rezeksiyonuna bağlı kandaki motilin hormon miktarının azalması, gastroenterostomi tekniğindeki hatalar veya intraabdominal apse/pankreas fistülüne sekonder olarak ortaya çıkabileceği düşünülmektedir.⁽²⁸⁻³²⁾

2007 yılında ISGPS, GMB'yi klinikte yarattığı etkilere göre A, B ve C olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır. NGT ihtiyacı, enteral gıda tolere edebilme kapasitesi ve prokinetik ajan gerekliliği bu sınıflamanın yapılmasında kullanılmıştır.⁽²⁴⁾



Resim 2: Karın içi sıvının perkütan kateter ile drenajı

	Grade A	Grade B	Grade C
NGT İhtiyacı	4-7 günden fazla veya postoperatif (PO) 3. günden sonra yeniden NGT takılması	8-14 günden fazla veya PO 7. günden sonra yeniden NGT takılması	>14 gün veya PO 14. günden sonra yeniden NGT takılması
Ameliyat sonrası dönemde enteral beslenmenin tolere edilememesi	>7. gün	> 14. gün	> 21. gün
Kusma ve gastrik distansiyon	Yok/Var	Var	Var
Prokinetik ajan kullanımı	Yok/Var	Var	Var
Klinik kondisyon	İyi	Sıklıkla iyi, hafif rahatsız	Kötü, huzursuz (komplikasyon riski artmış)
Komorbiditeler*	Yok	Yok/Var	Var
Özellikli tedavi**	Yok/Var	Var	Var
Beslenme Desteği	Muhtemel evet (Katı gıda alımında azalma)	Evet (Enteral/Parenteral nutrisyon)	Evet (TPN veya NGT ile enteral nutrisyon ve bu durumun 3 haftadan uzun sürmesi)
Tanı için ileri tetkik***	Yok	Yok/Var	Var
Girişimsel tedaviler	Yok	Yok	Yok / Var (Apse drenajı, komplikasyonlar için cerrahi)
Hastanede uzamış yatış	Yok/Var	Var	Var

Tablo 3: ISGPS'ye göre GMB tanımı ve klinik yönetimi

* Pankreas fistülü, intraabdominal apse

** Prokinetik ajan ve NGT

*** Endoskopi, Kontrastlı Karın Görüntülemesi

Bu sınıflamanın klinikte kullanımına bakıldığında (Tablo 3) Grade A hastaların klinik kondisyonları iyi olarak gözlemlenir. Prokinetik ajan kullanımı, total parenteral nutrisyon (TPN) ve beslenme desteği ihtiyacı sınırlı sayıda hastada gereklidir. Genelde eşlik eden bir komplikasyon izlenmemektedir. Konservatif tedavi ile bu hasta grubunda iyileşme sağlanabilir. Grade B hasta grubunda ise hastanın kondisyonu daha düşük olarak izle-

nir. Prokinetik ajan kullanım gereksinimi ve NGT ihtiyacı bulunmaktadır. Eşlik edebilecek komplikasyonların değerlendirilmesi için endoskopi ya da tomografi gibi ek tetkiklere ihtiyaç bulunabilir. Grade C hastalarda ise hastanın kondisyonu kötü ve huzursuz olarak izlenir. Prokinetik ajan kullanım gereksinimi ve NGT ile takip gerekliliği bulunur. TPN veya NGT üzerinden beslenme desteği ihtiyacı vardır. Eşlik eden komplikasyonların tespiti için ek tetkikler yapılmalı ve bu komplikasyonların tedavisi sağlanmalıdır. Tespit edilen komplikasyonlara yönelik girişimsel işlemler ya da relaparotomi uygulanabilir. Grade B ve C hasta grubunda hastanede yatış süreleri ve tedavi maliyeti de artmaktadır.⁽²⁴⁾

Önleme

GMB ve nedenleri incelendiğinde cerrahi teknikteki modifikasyonlardan etkilendiği tespit edilmiştir. Pilor ve GMB arasındaki bağlantı net olmamakla birlikte literatürde pilor koruyucu Whipple prosedürü (PKWP) ile standart Whipple prosedürü (SWP) karşılaştırıldığında pilorun rezeke edildiği teknikte anlamlı olarak GMB daha az görülmektedir. Pilorun korunduğu olgularda midenin rezervuar fonksiyonu korunmasına karşın pilor spazmı nedeniyle GMB bir komplikasyon olarak karşımıza çıkabilmektedir.^(33, 34) Rekonstrüksiyon aşamasında gastroenterostominin (GE) yapılma tekniği de GMB üzerinde etkilidir. Bilroth 1 tekniği en fizyolojik teknik olmasına rağmen pankreas anastomozuna komşu olmasından dolayı olası kaçak ve enfeksiyonlardan en çabuk etkilenen bölgededir ve Billroth 2, Roux-n-y gastroenterostomi ile kıyaslandığında en fazla GMB'nin görüldüğü ameliyat şeklidir.^(35, 36) Antekolik yapılan GE anastomozu sonrası, retrokolik yapılan GE anastomozuna göre daha az oranda GBM saptandığı bildirilmektedir.^(37, 58)

Braun anastomoz safranının mide ile direkt temasını engellemek için yapılan ilave jejunojunojeunostomidir. Alkalen reflünün GMB üzerindeki etkilerini azaltmak için uygulanabileceği düşünülmüştür. Fakat literatür incelendiğinde GMB insidansını değiştirmedeği ancak derecesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.⁽³⁸⁾

KANAMA

Postpankreatektomi hemoraji (PPH), pankreas cerrahisi sonrası oluşabilen ve mortalite ile sonuçlanabilen önemli komplikasyonlardan biridir. Görülme sıklığı, pankreatikoduodenektomi (PD) sonrası %2 ile %16 arasında değişmekte iken distal pankreatektomi (DP) sonrası %2-3 arasındadır.^(10, 39, 40)

2007 yılında ISGPS, PPH'ı kanama zamanına göre erken veya geç, kanama yerine göre intralüminal veya

ekstralüminal, kanama şiddetine göre ise hafif veya ciddi olarak tanımlamış ve sınıflandırmıştır.⁽⁵⁸⁾ (Tablo 4 ve 5)

PPH tanım ve sınıflaması		
Kanama zamanı	Erken	Postoperatif ilk 24 saat içinde olan kanamalar
	Geç	Postoperatif 24 saatten sonra olan kanamalar
Kanama yeri	İntralüminal	Gastrointestinal lümen içine olan kanamalar - Mide veya duodenum anastomoz hattı kanamaları - Marjinal veya stres ülseri - Pankreas kesi hattından olan kanamalar
	Ekstralüminal	İntraabdominal kanamalar - Peripankreatik arteriyel veya venöz kanamalar - Rezeksiyon alanından olan kanamalar - Stapler veya sütür hattından olan kanamalar - Psödoanevrizma
Kanama şiddeti	Hafif	- Hemogloblin düşüştü 3 g/dL'den azdır - Klinik durum anlamlı olarak bozulur (hipotansiyon, taşikardi, oligüri, hipovolemik şok vb.) - Reoperasyon ya da anjiyografik embolizasyon çoğunlukla gerekmez
	Şiddetli	- Hemogloblin düşüştü 3 g/dL'den fazladır - Klinik durum anlamlı olarak bozulur (hipotansiyon, taşikardi, oligüri, hipovolemik şok vb.) - 3 üniteden fazla kan replasmanı - Anjiyografik embolizasyon veya relaparotomi gerekir

Tablo 4: ISGPS'ye göre PPH tanımlaması

PPH Sınıflaması	
Grade A	Erken ve hafif kanamalar
Grade B	1) Erken ve şiddetli kanamalar 2) Geç ve hafif kanamalar
Grade C	Geç ve şiddetli kanamalar

Tablo 5: ISGPS'ye göre PPH sınıflaması

PPH sınıflaması ile klinik seyir ve tedavi arasındaki korelasyonun sağlanması amaçlanmaktadır. Grade A hastaların klinik seyrinde önemli bir bozulma olmazken, Grade B hastalar için spesifik tedavi gerekir ve hastanede yatış süreleri uzar. Grade C hastalarda ise yaşamı tehdit eden klinik kötüleşme ile birlikte invaziv tedavi gereksinimi artar.^(46, 56)

Erken kanamalar, genellikle teknik hatalara bağlı olarak anastomoz hattının veya vasküler yapıların tam kapatılmamasına ve nadiren de alta yatan koagülopatilere bağlı gelişir. Geç kanamalar ise genellikle intraabdominal enflamatuvar olayların (POPF, intraabdominal apse, safra kaçağı vb.) vasküler erozyona sebep olmasına veya psödoanevrizmaya bağlı olarak gelişir.^(14, 41) Sentinel kanama ise, drenen veya nazogastrik tüpten sürekli ve yoğun olmayan kanamanın, en az 12 saat durduktan sonra yoğun şekilde tekrar başladığı durumu ifade eder.

Yaş, BMI, erkek cinsiyet, intraoperatif kan transfüzyonu, vasküler rekonstrüksiyon, multiorgan rezeksiyonu, pankreatik fistül ve preoperatif biliyer drenajın PPH için risk faktörleri olabileceği belirtilmiştir.⁽⁴⁶⁾

Belirti ve Bulgular

Klinik olarak beklenmedik taşikardi ve hipotansiyonun yanı sıra kanamanın şiddetine göre hipovolemik şok tablosu da gelişebilir. Laboratuvar değerlerinde hemoglobin konsantrasyonunda düşüş, drenen veya nazogastrik tüpten kan gelmesi kanamanın tanınması açısından önemlidir. Klinik şüphe durumunda, drenin efektif çalışmayabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Tanı ve Tedavi

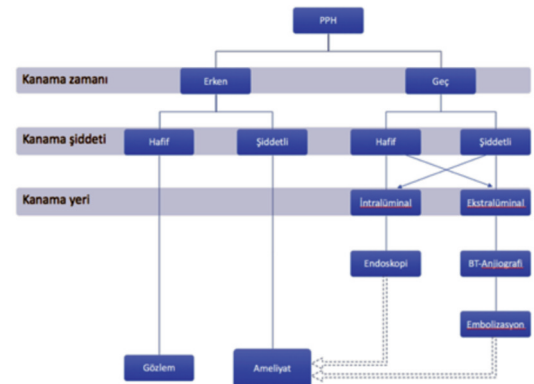
Kanama varlığı veya şüphesi olduğu durumlarda ilk olarak hastanın uygun şekilde resüsitasyonu gerekir. Sıvı-elektrolit dengesi sağlanmalı, kan transfüzyonu için hazırlıklar yapılmalı, gereken durumda yoğun bakım ünitesinde yakın takibe alınmalıdır.

Erken ve hafif (Grade A) kanamalarda konservatif tedavi yapılması yeterlidir. Ancak erken ve şiddetli kanamalar, teknik hatalardan kaynaklanabileceğinden tekrar ameliyat edilmesi daha uygun olur.⁽⁴⁷⁾

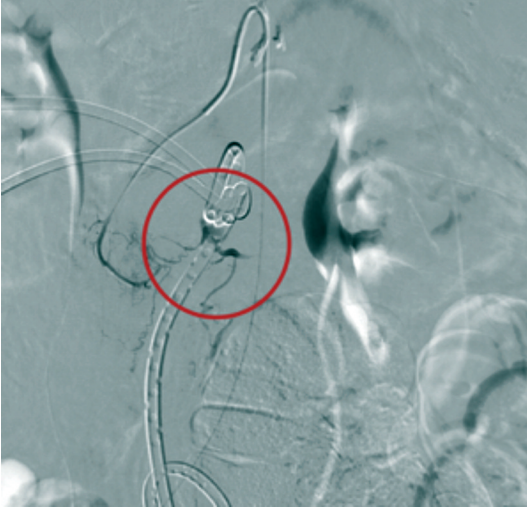
Geç dönem kanamalarda mortalite oranı %10 ile %20 arasında olduğu belirtilmiş olup yönetim şekli erken kanamalardan farklıdır.^(41, 43, 57) Hemodinamik açıdan stabil olan ve ekstralüminal kanama düşünülen olgularda anjiyografi yapılmalı, aktif odak saptanırsa embolize edilmeli veya endovasküler stent uygulanmalıdır.^(41, 42, 47) (Resim3-4) Roulin ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik bir çalışmada, kanamayı durdurma açısından laparotomi ile anjiyografi arasında fark olmadığı ancak mortalitenin anjiyografi yapılan grupta anlamlı olarak düşük olduğu belirtilmiştir.⁽⁴⁴⁾

Geç ortaya çıkan intralüminal kanama durumlarında, endoskopik skleroterapi veya kriyoterapi ile kanama odağı %20 ile %42 oranında kontrol altına alınabilmektedir.^(39, 45)

Hemodinamik olarak stabilize sağlanamayan, kanamanın endovasküler girişimsel işlemlerle tespit edilemediği veya kontrol altına alınamadığı durumlarda ise cerrahi müdahale gerekir.^(41, 42, 47)



Tablo 6: PPH'da tedavi algoritması



Resim 3: DP sonrası SMA dallarından olan kanamanın anjiyografi ile tespiti



Resim 4: Embolizasyon sonrası görüntü

SAFRA FİSTÜLÜ

Safra kaçağı, 2010 yılında Uluslararası Karaciğer Cerrahisi Çalışma Grubunun (ISGLS) kararı ile ameliyat sonrası 3.günden itibaren dren sıvısında bilirubin seviyesinin serum bilirubin seviyesinden 3 kat daha fazla olması olarak tanımlanmıştır. PD sonrası safra fistülü insidansı %2-%8 arasında değişmektedir.^(48, 49)

Safra fistülleri de 3 derecede incelenmektedir.

Grade A: Hastanın kliniğini bozmayan, mevcut tedavi şeklini değiştirmeyen kaçaklardır. Bu hastalar genellikle iyi kondisyondadır ve karın dreni ile kaçak yönetimi sağlanabilir, fistül kendiliğinden kapanır.

Grade B: Hastanın tedavisinde ve yönetiminde değişikliklerin gerektiği klinik tablodur. Ateş ve abdominal

rahatsızlık, CRP ve lökosit değerlerinde yükseklik saptanabilir. Mevcut drenler yeterli drenajı sağlamaz ise görüntülemelerde saptanan sıvı koleksiyonunu perkütan yol ile drene etmek gerekebilir.

Grade C: Hayati tehdit eden intraabdominal sepsisin söz konusu olduğu, relaparotomiye ihtiyaç duyulan kaçaklardır. Safra kaçağının direkt sütüre edilmesi, karın içi sıvıların temizlenmesi, biliyoenterik anastomozun yeniden yapılması ve drenaj gerekebilir.⁽⁴⁸⁾

Grade B ve C kaçaklarda, perkütan transhepatik drenaj (PTK) ile safra yolları dekompresyonu ve safra akışı kontrolü yapılarak kaçak kontrolü sağlanabilir. Perkütan biliyer drenaj ile %88-90 oranında relaparotomiye gerek kalmadan büyük oranda çözüm bulunmaktadır.⁽⁴⁹⁾

PREOPERATİF SAFRA YOLU KATETERİZASYONU VE BUNA BAĞLI İNTRAABDOMİNAL ENFEKSİYONLAR

Safra yolu tıkanıklıkları, safrada bakteri üremesine yol açabileceği gibi ameliyat öncesi tanı veya tedavi amacıyla yapılan safra yolu kateterizasyonları da bakteriyel kontaminasyona neden olur. Bu durum yara yeri enfeksiyonu, batın içi koleksiyon, apse hatta biliyer sepsis gibi enfeksiyöz komplikasyonların artmasına yol açar. Preoperatif perkütan kateterlerden ve perop kolekdaktan alınan safra kültürleri ile olası patojen bakteriler saptanarak profilaktik antibiyotik seçimi değiştirilerek tedavi dozunda antibiyoterapi uygulanır.⁽⁵⁸⁾

Kliniğimizde Ekim 2010-Ocak 2018 tarihleri arasında PD yapılan 114 hastanın 42'sine preop safra yolu kateterizasyonu yapılmış idi. Bu hastaların istatistiksel olarak safra kültürlerinde üreme oranı ($p < 0.001$), hastanede yatış süresi ($p: 0.019$), Clavien-Dindo sınıflamasına göre Evre 3 ve üzeri grupta, komplikasyon oranı ($p: 0.05$) in-vaziv girişim yapılmayan gruba göre yüksek saptandı.

İNTRAABDOMİNAL APSE

İntraabdominal apseler (İAA) çoğunlukla pankreatik ya da biliyer fistüllere bağlı olarak gelişirler. Karın içi koleksiyon, apse formuna dönüşebilir. Karın ağrısı, ateş, kusma, enfeksiyon parametrelerinde artış olduğu durumlarda İAA'den şüphelenmelidir. İAA, hem hastanede yatış süresinin uzamasına, hem de yeniden hastaneye yatışa neden olan önemli bir komplikasyondur. Hastanın klinik durumuna göre perkütan drenaj, antibiyoterapi ve ya çok nadiren cerrahi drenaj işlemi gerekebilir.⁽⁷⁾

İSKEMİK KOMPLİKASYONLAR

İskemik komplikasyonlar, yaklaşık %1'lik bir prevalans oranına sahip olup esas olarak arteriyel kökenlidir. Superior mezenterik arterin veya çölyak trunkusunun di-

seksiyon sırasında travmaya uğramasına veya önceden var olan stenozuna bağlı gelişir.^(50,51)

Çölyak alanda iskemiyeye neden olan stenozlar, safra yollarının iskemisine yol açarak hepatikojejunal fistüller veya intrahepatik apseler ile karşımıza çıkabilir.⁽⁵²⁾ Bu stenozlar, preoperatif inceleme sırasında arteriyel rekonstrüksiyon yapılarak değerlendirilmelidir. Ameliyat sırasında ise yeterli karaciğer kan akımı olduğunu göstermek için gastroduodenal arter klemlenerek hepatic arter kan akımı kontrol edilmelidir. Çölyak trunkus ağzında arkuat ligamanın neden olduğu bir darlık var ise ameliyat sırasında ligaman kesilerek tedavi edilmelidir.⁽⁵⁰⁾ Aterosklerotik darlık saptanması durumunda, preoperatif arteriyografi ve endovasküler tedavi de (dilatasyon ve / veya stentin yerleştirilmesi) etkili bir yöntemdir.^(50,55)

BİLİYER STRİKTÜR

Postoperatif biliyer striktür (POBS), safra yolundaki cerrahi travmadan, postoperatif apse ve lokal enfeksiyondan, cerrahi teknikten, iskemiden ya da lokal tümör nüksünden kaynaklanabilmektedir. Benign ve malign striktürlerin ayırıcı tanısında görüntüleme yöntemleri ve biyopsi gerekli olabilmektedir. Klinik olarak sarılık veya kolanjit ile karşımıza çıkabilmektedir. Koledokojejunostomi düzeyinde bir darlık eğer mümkünse ERCP eşliğinde plastik veya metal stent ile darlığın by-pass edil-

mesiyle çözülebilir. Çoğunlukla darlık bölgesine endoskopik olarak ulaşmak mümkün olmamaktadır, bu durumda perkütan transhepatik (PTK) yol etkili bir yöntemdir. PTK ile eksternal, internal drenaj, balon dilatasyon yapılabilir veya metal stent yerleştirilebilir.^(53,54)

EKZOKRİN ve ENDOKRİN PANKREAS YETMEZLİĞİ

Pankreas ekzokrin ve endokrin fonksiyona sahip sindirim sisteminin en büyük ikinci salgı organıdır. Pankreas cerrahisi sonrası, parankim kaybı ve postoperatif değişiklikler endokrin ve ekzokrin yetmezliğe neden olabilir. Ekzokrin pankreas yetmezliğinde steatore, malnutrisyon, kilo kaybı görülebilir. Tedavide hastanın kliniğine göre pankreas enzim preparatlarını değişik doz ve sürede kullanması gerekebilir. Yemeklerle, ara öğünlerle birlikte verilecek enzim replasman tedavisi ile steatore kontrol altına alınmaya çalışılır. Başlangıçta ana öğünlerde 20.000-40.000 ünite, ara öğünlerde 10.000-20.000 ünite lipaz içeren enzim preparatları kullanılabilir. Klinik gereklilik halinde ilaç dozu artırılabilir.⁽⁵⁹⁾

Endokrin yetmezlik için hastanın ameliyat sonrası dönemde mutlaka düzenli şekilde kan şekeri takibi yapılmalı, nutrisyon ekibi ve endokrinoloji doktoru tarafından değerlendirilmelidir. Kan şekeri yüksek seyreden hastalar tedavi açısından değerlendirilmeli, diyet, oral antidiyabetik ya da insülin tedavisi düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR

- (1) Lermite E, Sommacale D, Piardi T ve ark. Complications after pancreatic resection: Diagnosis, prevention and management. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2013; 37: 230-9
- (2) De Oliveira ML, Winter JM, Schafer M ve ark. Assessment of complications after pancreatic surgery. A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2006; 244: 931-7
- (3) Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreatetectomies. *Ann Surg* 2006; 244: 10-5
- (4) Bassi C, Butturini G, Molinari E ve ark. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection: the importance of definitions. *Dig Surg* 2004; 21: 54-9.
- (5) Bassi C, Dervenis C, Butturini G et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138: 8-13.
- (6) Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL ve ark. Pancreaticoduodenectomy: Role of interventional radiologist in managing patients and complications. *J Gastrointestinal Surg* 2003; 72: 209-19
- (7) Vin Y, Sima CS, Getrajdman GI ve ark. Management and outcomes of postpancreatectomy fistula, leak, and abscess: results of 908 patients resected at a single institution between 2000 and 2005. *J Am Coll Surg* 2008; 207(4): 490-8
- (8) Arvanitakis M, Delhaye M, Bali MA ve ark. Endoscopic treatment of external pancreatic fistulas: when draining the main pancreatic duct is not enough. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 516-24
- (9) Gouma DJ, Van Geenen RC, Van Gulik TM ve ark. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg* 2000; 232: 786-95
- (10) Tseng WH, Canter RJ, Bold RJ. Perioperative outcomes for open distal pancreatectomy: current

- benchmarks for comparison. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 2053–8
- (11) Pannegeon V, Pessaux P, Sauvanet A ve ark. Pancreatic fistula after distal pancreatectomy: predictive risk factors and value of conservative treatment. *Arch Surg* 2006; 141: 1071–6
- (12) Lin JW, Cameron JL, Yeo C, Riall TS, Lillemoe KD. Risk factors and outcome in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 951–9
- (13) Poon RT, Lo SH, Fong D ve ark. Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2002; 183: 42–52.
- (14) De Castro SM, Busch OR, Van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Incidence and management of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 2005; 92: 1117–23
- (15) Bartoli FG, Arnone GB, Ravera G, Bach V. Pancreatic fistulas and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. Review and statistical meta analysis regarding 15 years of literature. *Anticancer Res* 1991; 11: 1831-48
- (16) Mathur A, Pitt HA, Marine M ve ark. A factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg* 2007; 246: 1058–64
- (17) Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A ve ark. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2010; 148: 15–23
- (18) Rosso E, Casnedi S, Pessaux P ve ark. The role of “fatty pancreas” and BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1845–51
- (19) Örmeci N, Abbasoğlu A. Cerrahi tedavi sonrası komplikasyonlar. *Pankreas hastalıkları. İstanbul*, 2015; 278
- (20) Klek S, Sierzega M, Turczynowski L ve ark. Enteral and parenteral nutrition the conservative treatment of pancreatic fistula: a randomized clinical trial. *Gastroenterology* 2011; 14: 157–63
- (21) Jin K, Zhou H, Zhang J ve ark. Systematic review and meta-analysis of somatostatin analogues in the prevention of postoperative complication after pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg* 2015; 32(3): 196-207
- (22) Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, Dacidsen BR. Somatostatin analogues for pancreatic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 30(4); D008370 doi: 10.1002/14651858.CD008370.pub3.
- (23) Li-Ling J, Irving M. Somatostatin and octreotide in the prevention of postoperative pancreatic complications and the treatment of enterocutaneous pancreatic fistulas: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg* 2001; 88: 190–9.
- (24) Wentz MN, Bassi C, Dervenis C ve ark. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007; 142: 761-8
- (25) Beane JD ve ark. Optimal management of delayed gastric emptying after pancreatectomy: an analysis of 1,089 patients. *Surgery* 2014; 156: 939-46
- (26) Malleo G, Crippa S, Butturini G ve ark. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: validation of International Study Group of Pancreatic Surgery classification and analysis of risk factors. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 610-8
- (27) Ahmad SA, Edwards MJ, Sutton JM ve ark. Factors influencing readmission after pancreaticoduodenectomy: a multi-institutional study of 1302 patients. *Ann Surg* 2012; 256: 529-37
- (28) Kang CM, Lee JH. Pathophysiology after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5794-804
- (29) Parmar AD, Sheffield KM, Vargas GM ve ark. Factors associated with delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 763-72
- (30) Fujii T, Kanda M, Kodera Y ve ark. Preservation of the pyloric ring has little value in surgery for pancreatic head cancer: a comparative study comparing three surgical procedures. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 176-83.
- (31) Tanaka M. Gastroparesis after a pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Surg Today* 2005; 35: 345-50
- (32) Courvoisier T, Donatini G, Faure JP, Danion J, Carretier M, Richer JP. Primary versus secondary delayed gastric emptying (DGE) grades B and C of the International Study Group of Pancreatic Surgery after pancreatoduodenectomy: a retrospective analysis on a group of 132 patients. *Updates Surg* 2015; 67: 305-9
- (33) El Nakeeb A, Askr W, Mahdy Y ve ark. Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. Risk factors, predictors of severity and out-

- come. A single center experience of 588 cases. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1093-100
- (34) Matsumoto I, Shinzeki M, Asari S, ve ark. A prospective randomized comparison between pylorus and subtotal stomach-preserving pancreatoduodenectomy on postoperative delayed gastric emptying occurrence and long-term nutritional status. *J Surg Oncol* 2014; 109: 690-6
- (35) Goei TH, van Berge Henegouwen MI, Slooff MJ, van Gulik TM, Gouma DJ, Eddes EH. Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: influence of a Billroth I versus a Billroth II type of reconstruction on gastric emptying. *Dig Surg* 2001; 18: 376-80
- (36) Kurosaki I, Hatakeyama K. Clinical and surgical factors influencing delayed gastric emptying after pyloric-preserving pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 143-8
- (37) Hartel M, Wente MN, Hinz U ve ark. Effect of antecolic reconstruction on delayed gastric emptying after the pylorus-preserving Whipple procedure. *Arch Surg* 2005; 140: 1094-9
- (38) Xu B, Zhu YH, Qian MP, Shen RR, Zheng WY, Zhang YW. Braun enteroenterostomy following pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: 1254
- (39) Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G ve ark. Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. *Ann Surg* 2007; 246: 269-80.
- (40) Limongelli P, Khorsandi SE, Pai M, Jackson JE ve ark. Management of delayed postoperative hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *Arch Surg* 2008; 143: 1001-7
- (41) Beyer L, Bonnardion R, Marciano S ve ark. Results of non-operative therapy for delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 922-8.
- (42) Tien YW, Wu YM, Liu KL, Ho CM, Lee PH. Angiography is indicated for every sentinel bleed after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1855-61.
- (43) Blanc T, Cortes A, Goere D ve ark. Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: when is surgery still indicated? *Am J Surg* 2007; 194: 3-9.
- (44) Roulin D, Cerantola Y, Demartines N, Schäfer M: Systematic review of delayed postoperative hemorrhage after pancreatic resection. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1055-62
- (45) Eckardt AJ, Klein F, Adler A ve ark. Management and outcomes of haemorrhage after pancreatogastrostomy versus pancreatojejunostomy. *Br J Surg* 2011; 98: 1599-607.
- (46) Wellner UF, Kulemann B, Lapshyn H ve ark. Post-pancreatectomy Hemorrhage incidence, Treatment, and Risk Factors in Over 1,000 Pancreatic Resections. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 464-75
- (47) Malleo G, Charles M, Vollmer Jr. Postpancreatectomy complications and management. *Surg Clin N Am* 2016; 96(6): 1313-36
- (48) Moritz Koch et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery* 2011; 149: 680-8
- (49) Viganò L ve ark. Bile leak after hepatectomy: Predictive factors of spontaneous healing. *Am J Surg* 2008; 196: 195-200
- (50) Kim AW, McCarthy WJ, Maxhimer JB ve ark. Vascular complications associated with pancreaticoduodenectomy adversely affect clinical outcome. *Surgery* 2002; 132: 738-44
- (51) Gaujoux S, Sauvanet A, Vullierme MP ve ark. Ischemic complications after pancreaticoduodenectomy: incidence, prevention, and management. *Ann Surg* 2009; 24: 11-7.
- (52) Emilie Lermite, Daniele Sommacale, Tullio Piar-di, Jean-Pierre Arnaud, et al. Complications after pancreatic resection: Diagnosis, prevention and management. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* (2013) 37, 230-239
- (53) Cozzi G ve ark. Percutaneous transhepatic biliary drainage in the management of postsurgical biliary leaks in patients with non-dilated intrahepatic bile ducts. *Cardiovasc Interv Radiol* 2006; 29: 380-8
- (54) Cantwell CP ve ark. Thirty years' experience with balloon dilation of benign postoperative biliary strictures: long-term outcomes. *Radiology* 2008; 249: 1050-7
- (55) Hasegawa K, Imamura H, Akahane M ve ark. Endovascular stenting for celiac axis stenosis before pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2003; 133: 440-2
- (56) Wente MN, Veit JA, Bassi C ve ark. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): An International

Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. Surgery 2007; 142: 20–5.

- (57) *Sahora K, Morales-Oyarvide V, Thayer SP ve ark. The effect of antecolic versus retrocolic reconstruction on delayed gastric emptying after classic non-pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. Am J Surg 2015; 209: 1028-35*
- (58) *Qiu YD, Bai JL, Xu FG ve ark. Effect of preoperative biliary drainage on malignant obstructive*

jaundice: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2011; 17: 391–6

- (59) *Thorat V ve ark. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minicapsules (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis-a double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36: 426-36*



KÜRATİF TEDAVİ EDİLEMEYEN PANKREAS KANSERİNDE AĞRI, SARILIK, KİLO KAYBI PALYASYONU

Dr. Selma Bozcan, Dr. Yusuf Erzın

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Özet:

Kanser alanında son 20 yıl içerisindeki hızlı gelişmelere rağmen bu gelişmelerin pankreas kanserine yansması çok az olmuştur. Hastalığın tek küratif tedavisi cerrahidir ancak tanı anında %80'den fazla hasta operasyon sınırını aşmıştır. Radikal tedavi olanaklarından yararlanamayacak evrelerdeki hastalarda etkin palyatif tedavinin önemi bu nedenle artmaktadır. Bu yazı pankreas kanserindeki temel palyatif yaklaşımları ele almaktadır.

Abstract:

Despite the current advances in the cancer treatment in the last two decades, the management of pancreatic cancer improved very limitedly. The only curative therapy of the pancreatic cancer is still surgery but about 80% of the patients are on admission at the late stage and not candidates for a curative surgical treatment. Therefore, the palliation is especially of great importance for these patients who cannot benefit from a curative therapy. In this review we discuss the current and essential palliation measures in pancreatic cancer.

Pankreas kanseri 2012 GLOBOCAN verilerine göre dünya genelindeki en yaygın 11. Kanserdir.⁽¹⁾ Kanser alanında son 20 yıl içerisindeki hızlı gelişmelere rağmen bu gelişmelerin pankreas kanserine yansması çok az olmuştur. Hastalığın tek küratif tedavisi cerrahidir ancak tanı anında %80'den fazla hasta operasyon sınırını aşmıştır⁽²⁾ ve küratif cerrahi uygulanan hastalarda dahi 5 yıllık sağkalım sonuçları kötüdür. Whipple operasyonu uygulanan hastalarda 5 yıllık sağkalım evre 1 hastalıkta %30 iken evre 4 hastalıkta %2 olarak bildirilmiştir.⁽³⁾ Rezeksiyona uygun olmayan hastalarda ise ortalama sağkalım 5.8 aydır.⁽⁴⁾ ABD'de kanser istatistikleri verilerine göre pankreas kanseri tüm yeni kanser tanılarının %3'ünü oluşturmasına rağmen kansere bağlı ölümlerde ise 4.sırada yer almaktadır⁽⁵⁾ ve 2030'a kadar kansere bağlı ölümlerin 2. en sık nedeni olması beklenmektedir.⁽⁶⁾

Yukarıda özetlenen epidemiyolojik verilerden de anlaşılacağı gibi küratif tedavi olasılığının düşük olduğu bir kanser türüdür. Bu durum, gerek radikal tedavi ola-

naklarından yararlanamayacak evrelerdeki hastalar için gerekse bu tedavilerin sonrasında ortaya çıkan klinik durumların gereği olarak palyatif tedavinin önemini arttırmaktadır. Bu yazı pankreas kanserindeki temel palyatif yaklaşımları kapsayacaktır.

PANKREAS KANSERİNDE AĞRI

Ağrı pankreas kanserinin sık görülen ve yönetilmesi zor olan problemlerinden birisidir. Tanı sırasında hastaların yaklaşık %75'i ağrıdan şikayetçidir.⁽⁷⁾ Patognomik bir tarifi olmamakla birlikte genellikle sırta yayılan karın ağrısı şeklindedir, hastalık ilerledikçe ağrının şiddeti ve karına yayılımı artar, hatta bu yüzden bazı çalışmalarda tedaviye yanıtın belirlenmesinde ağrı kontrolü de bir kriter kabul edilmiştir.^(8,9)

Uygun ağrı yönetimi için kompleks ağrı mekanizmasını anlamak gerekmektedir. Pankreas kanserinde ağrının karakteri nosiseptif (viseral, somatik), nöropatik veya bu unsurların çeşitli şekillerde bileşimlerinden oluşur. Viseral nosiseptif sinyaller içi boş organların gerilmesi

ile oluşur, sıkıştırıcı ve kramp tarzındadır, lokalize etmek zordur, pankreas kanserinde duktal basıncın artması, intestinal bası gibi nedenlere bağlı olarak oluşabilir, somatik nosiseptif sinyaller ise peritona yayılım, kemik metastazı gibi doğrudan tümör yayılımı ile oluşur, keskin veya künt karakterlidir, kolay lokalize edilir. Afferent nosiseptif sinyaller sempatik lifler ile T12-L2 hizasında bulunan çölyak pleksusa taşınır, burada T5-T12 hizasındaki dorsal spinal kökteki splanknik sinirlerler ile sinaps yaparak santral sinir sistemine iletilir.⁽¹⁰⁾ Nöropatik ağrı ise anatomik komşuluktaki sinir liflerinin invazyonu ile oluşur. Lokal sinir pleksuslarının invazyonu pankreas adenokanserinin karakteristiği ve en erken metastaz yollarından biridir. Özetle pankreas kanserindeki ağrının patofizyolojisi kompleksir, nosiseptif ve nöropatik olarak mikst komponent içerir.

Ağrı, hastanın yaşam kalitesini en çok etkileyen ve de çoğunlukla etkin biçimde tedavi edilebilen kanser semptomlarından. Duyumlanan ağrı şiddeti kişinin sosyokültürel düzeyine, yaşına, cinsiyetine, ağrı eşliğine göre değişkenlik gösterir, dolayısı ile aynı çapta, aynı anatomide tümörü olanlarda dahi çok farklı düzeyde ağrı olabilir. Tedavi için iyi bir hekim hasta ilişkisi, hekimin ağrı farkındalığı ve tedavi yöntemleri konusunda yeterli donanımına sahip olması gerekmektedir. Hafif-orta şiddetli ağrılar çeşitli analjezikler ile kontrol edilebilir ancak şiddetli ağrılar multidisipliner yönetilmelidir. Klasik tedaviyi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve narkotikler oluşturmakla beraber son yıllarda girişimsel yöntemlerin gelişmesi ile çölyak pleksus blokajı ve nörolizisi, intratekal tedaviler de ağrı palyasyonunda yerini almıştır. İnvaziv yöntemler ile şiddetli ağrılarda daha etkin kontrol sağlanmakta ve analjeziklerin istenmeyen yan etkileri azaltılmış olmaktadır.

Medikal Tedavi:

Ağrı palyasyonu aşamalı bir şekilde sürdürülmelidir, NSAİİ'ler ile başlayan bu süreç girişimsel tedavilere, hatta alternatif tıp kapsamındaki uygulamalara kadar uzanabilir, farmakoterapi her hasta için bireyselleştirilmiş olmalıdır. Hastanın yaşam kalitesi için son derece önemli bir sorun olan ağrı palyasyonunda bu konuda uzmanlaşmış ağrı merkezleri ile iş birliği yapılması önem taşımaktadır. Özellikle narkotik anajeziklerin kullanımının gerektiği durumlarda bu iş birliğinin mümkün olan en erken zamanda kurulması yararlı olacaktır. Başlangıçta da belirtildiği gibi pankreas kanseri yönetimi zor bir hastalıktır ve birçok uzmanlık dalının katkı ve katılımını gerektiren bir durumdur.

Hafif-orta şiddetteki ağrılarda sonuç alma olasılığı daha yüksek olan analjezik ilaçların ağrı şiddeti arttıkça

kombine formlarda ve daha yüksek dozlarda kullanılmaları gerekebilir.⁽¹¹⁾ (Tablo-1)

Tablo-1			
İlaç	Önerilen doz	Maksimal doz(gün)	Süre (saat)
Asetaminofen	05.-1 g X 4	4 g	
İbuprofen	650 mg X 4-6	4.2 g	
Naproxen	250-500 mg X2	1 g	
* Kodein	15-60 mg X 4-6	300 mg	
* Oxycodone	5-30 mg X 4		3-6
* Hydrocodone	10 mg X 2	-	
* Morphine	30-60 mg(PO)	-	3-6
* Methadone	10(IM), 20 (PO)	-	4-8
* Hydromorphone	1.5 mg(IM), 7.5mg(PO)	-	3-4
* Fentanyl transdermal			48-72

*Yukarıda sık kullanılan NSAİİ ve opioid dozları belirtilmiştir.⁽¹¹⁾

Kronik kanser ağrısının tedavisinde, Dünya Sağlık Örgütü tarafından standardize edilmiş basamaklı analjezik tedavi önerilmiştir.⁽¹²⁾ Bu sistem, ağrının oluşum şekline bağımsız olarak şiddetine göre sırasıyla NSAİİ ve narkotiklerin kademeli olarak arttırılmasını önermektedir. Daha sonra NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağrı) tarafından kanser hastasında ağrı yönetimi ile ilgili detaylı bir kılavuz yayınlanmıştır.⁽¹³⁾ Bu kılavuzda opioid naif, opioid toleran hastalar, prosedür ilişkili ağrı, oluşum mekanizmasına göre ağrılar (nöropatik ağrı, kemik metastazı, bağırsak tıkanıklığı) gibi sınıflamalar yapılmakta, etyoloji ve ağrı türüne göre değişen tedaviler önerilmekte, ağrısı olan bütün kanser hastalarının psikolojik destek gerekliliğine, ilaç etkileşimlerine ve analjezik yan etkilerinin yönetimine de değinilmektedir.

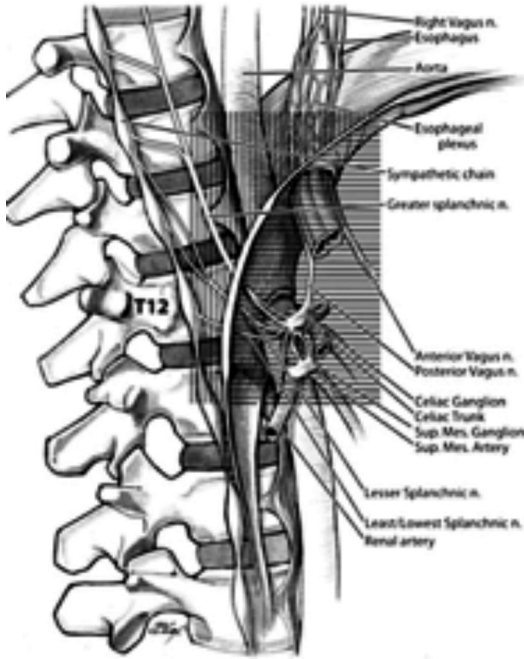
Hafif şiddetli ağrılarının kontrolünde NSAİİ'ler ilk seçenek olarak kullanılabilir. Plazma yarı ömrü ve analjezik sürelerine göre doz titre edilmelidir. NSAİİ'lerin opioidlerden farklı olarak hem toksisiteyi hem de ilave analjezik etkileri olmadığı için doz kısıtlamasını gerektiren günlük maksimum kullanım dozları vardır. Nefrotoksite, gis kanama gibi iyi bilinen yan etkileri nedeni ile geriatrik popülasyon ve renal rezervi azalmış hastalarda kullanımlarında daha dikkatli olunmalıdır. Orta-şiddetli ağrı veya NSAİİ intoleransında opioidler tercih edilmelidir. Ağrının şiddetine göre zayıf etkili. (kodein, hidrokodon, tramadol) veya daha potent ajanlar tercih edilebilir (morfin, metadon, hidromorfonfentanil) Narkotik analjezikleri kullanan hastalarda, bu ilaçların gis motilitesini azaltıcı yan etkilerinden dolayı profilaktik laksatif kullanılması önerilmektedir.⁽¹³⁾

Analjezik etkinliği arttırmak, opioid yan etkilerini azaltmak için bir takım farklı ilaçlardan yararlanılabilir. Basıya bağlı veya inflamatuvar komponenti olan ağrılarda kortikosteroidlerden, nöropatik ağrılarda antikonvulzanlar ve gabapentinden, kemik metastazlarına bağlı ağrılarda bisfosfonatlardan ek fayda sağlanabilir.

Çölyak Pleksus Blokajı ve Nörolizisi

Pankreas, karaciğer, dalak, mide ve bağırsaklar gibi karın içi organlardan gelen afferent nosiseptif sinyaller T12-L2 hizasında sempatik sinir sisteminin çölyak pleksusu ile sinaps yaparak üst merkezlere taşınır.⁽¹⁴⁾ (Şekil 1) Çölyak gangliyonu ve bununla ilgili nöral yolların blokajı ağrı sinyallerinin üst merkezlere iletilmesini engeller. Viseral organlardan kaynaklanan ağrılar için splanknik sinir blokajı ilk olarak 1914’de Maxi Kappis tarafından posteriordan kör metod ile uygulanmıştır.⁽¹⁵⁾ 1950’li yıllardan itibaren de genellikle radyoloji eşliğinde uygulanmaktadır.

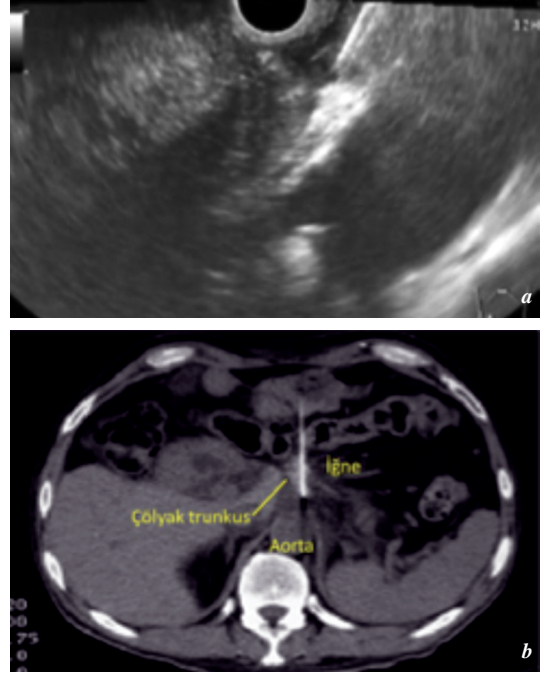
Çölyak pleksus blokajı ve nörolizisi aynı terimler gibi kullanılmasına rağmen blokaj pleksusun lokal anestetik ile geçici olarak bloke edilmesi, nörolizis ise pleksusun alkol gibi bir ajanla kimyasal ablyasyonudur. Kanser hastalarında daha uzun süreli etkinlik için bir lokal anestetik eşliğinde nörolitik çölyak pleksus blokajı (NÇPB) uygulanır.



Şekil-1: Parasagittal planda çölyak pleksusu ve splanknik sinirlerin anatomisi.⁽¹⁴⁾

İşlem, kör veya radyolojik destek olarak floroskopi, tomografi veya EUS altında gerçekleştirilebilir. (Şekil 2) Farklı teknikler ve bununla ilgili farklı başarı oranları söz konusu olmakla birlikte hastaların % 50-80’nde ağrının kontrolü sağlanabilir.⁽¹⁸⁾ Abdominal kanserlerde NÇBP ile ilgili 24 çalışmadan oluşan bir metaanalizde işlem sonrası ilk iki haftadaki ağrı palyasyonu %89 hasta tarafından iyi-mükemmel olarak yorumlanmış, ilk üç

aydaki etkinlik için ise sağ kalan hastalardan %90’ı ağrıda kısmi-tama yakın rahatlama bildirmişlerdir.⁽¹⁹⁾



Şekil-2: a) EUS ile NÇBP [16] b) BT ile NÇBP⁽¹⁷⁾

Nörolitik çölyak pleksus blokajı genel olarak güvenli bir işlemdir. En sık bildirilen yan etkiler lokal ağrı (%96), hipotansiyon(%10) ve ishaldir(%44), ciddi yan etki %2 hastada bildirilmiştir, bunlar parestezi, epidural anestezi, pnömotoraks ve hematüridir.⁽¹⁹⁾ Literatürde bildirilen diğer yan etkiler anterior spinal arter sendromu, aort diseksiyonu, retroperitoneal kanama, üriner retansiyon ve gastroparezidir.⁽²⁰⁾

Kemoterapi / Radyoterapi:

Palyatif kemoterapi veya radyoterapi tümör boyutunu azaltarak ağrının azalmasına veya kaybolmasına katkı sağlayabilir.⁽²¹⁾

PANKREAS KANSERİNDE SARILIK

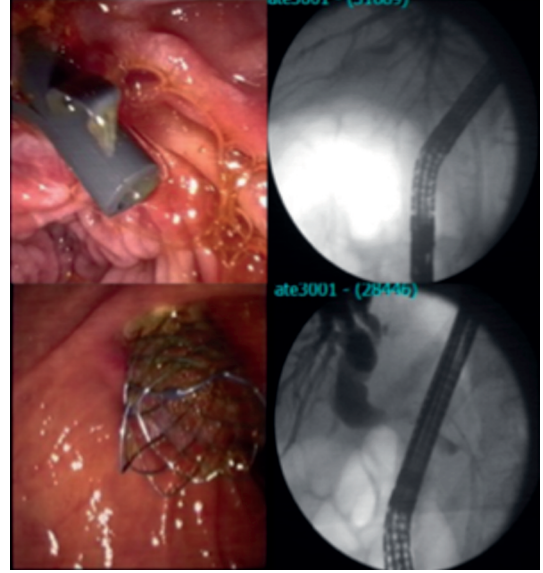
Pankreas kanseri hastalarında sarılık farklı nedenlerden kaynaklanabilir, ancak akla ilk olarak malign tıkanma sarılığı gelmelidir. Pankreas kanserinin yaklaşık %80’i pankreas başından köken alır ve distal koledokun intrapancreatik kısmının tümör basısına bağlı olarak tıkanma sarılığı gelişir, anatomik ilişki nedeniyle baş-boyun kanserlerinde gövde ve kuyruk kanserlerine göre daha erken dönemde görülür. Tanı sırasında hastaların %70’inde herhangi bir derecede tıkanma sarılığı saptanır.⁽²²⁾ Yaygın karaciğer metastazlarına bağlı hepatoselüler yetmezlik, ilaç toksisitesi, kemoterapi sonrası he-

patit B reaktivasyonu gibi etyolojiler daha az görülen diğer sarılık nedenleridir. Pankreas kanseri paraneoplastik olaylar açısından zengin bir tümör olsa da paraneoplastik sarılık beklenmez, literatürde pankreas kanserine bağlı paraneoplastik sarılık olarak sadece bir olgu bildirimi vardır.⁽²³⁾ Bu yazıda malign tıkanma sarılığının yönetiminden bahsedilecektir.

Malign safra yolu tıkanıklığı; sarılık, kaşıntı, kolanjit atakları nedeni ile yaşam kalitesinin azalmasının yanında kemoterapinin güçleşmesi, gecikmesi ve mortalite artışı, sağ kalım süresinde azalma ile de ilişkilidir.⁽²⁴⁾ Bu yüzden ivedilikle müdahale edilmesi gerekir. Biliyer dekompresyonun sağlanması için endoskopik, girişimsel ve cerrahi yöntemler mevcut olmakla birlikte endoskopik ve girişimsel yöntemlerin gelişmesi nedeni ile cerrahi yöntemlerden uzaklaşmıştır. Dekompresyon yönteminin belirlenmesinde küratif cerrahinin yapılabirliği, maliyet etkinliği, beklenen sağkalım süresi ve malignite tanısının kesinliği önemlidir. Rezeksiyona uygun hastalar, lokal ileri olup neoadjuvan tedavi ihtiyacı olanlar ve rezeksiyona uygun olmayıp sadece palyatif tedavi ile izlenen hastalarda biliyer dekompresyon yaklaşımları farklıdır. Endoskopik biliyer stent, perkütan bir drene göre hasta için çok daha konforlu, yaşam kalitesi için daha avantajlı olduğundan palyatif biliyer dekompresyonun temelini ERCP ve biliyer stentleme oluşturur. ERCP'ye uygun olmayan hastalar perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK)'ye yönlendirilmelidir.

Endoskopik biliyer stentlemenin rolü son 20 yılda giderek önem kazanmıştır. Bu işlemde kullanılan stentlerin türü önemlidir. Biliyer stentler malzemesine göre polietilen (plastik) veya metal [self expandible metal stent (SEMS)] olabilir. (Şekil 3) Metal stentler de kapsız, kısmi kaplı veya tam kaplı olabilir. Hangi tür stentin kullanılacağına hasta bazında karar verilmelidir. Metal ve plastik stentlerin birbirlerine farklı açılardan üstünlükleri vardır. Plastik stentler daha ucuzdur, takıldıktan sonra endoskopik olarak değiştirilebilir, yeniden pozisyon verilebilir, en önemli dezavantajları ise stent lümeninin tıkanma potansiyelinin metal stentlere göre daha yüksek olması ve sık migre olmalarıdır. Plastik stentlerdeki tıkanıklığın en önemli sebebi biofilm tabakası gelişmesi ve bakteriyel kolonizasyondur. Metal stentlerde de, daha az sıklıkta olsa da tıkanma görülebilir ancak bu tıkanmanın sebebi genellikle tümörün stent içine (ingrowth) veya stent uçlarına (overgrowth) ilerlemesi nedeniyledir. Metal stentlerdeki bu sorunu çözmek için kaplı stentler dizayn edilmiştir ancak kap varlığında sık stent migrasyonu problemi ile karşılaşmıştır⁽²⁵⁾ ve bunun üzerine kısmi kaplı stentler üretilmiştir. Tıkanma potansiyeli nedeni ile plastik stentlerin ortalama üç ayda bir değişti-

rilmesi gerekir. Bir Fransız çalışmasında plastik stentlerin lümen açıklığının süresi 2.5 ay bulunmuşken metal stentlerde ise bu süre 7 ay saptanmıştır.⁽²⁶⁾



Şekil-3: Plastik (a) ve metal (b) stentin endoskopik ve skopik görüntüleri

Kapsız stentlerde tümörün stent içine büyümesini ve kaplı stentlerde kayma problemini inceleyen çok sayıda çalışma.^(25,27,29) Bir metaanalizde kaplı stentlerde lümen açıklığının çok daha uzun süre korunduğu (kapsızlara göre 61 gün daha fazla) ancak migrasyon riskinin belirgin arttığı gösterilmiştir.⁽²⁷⁾ (RR=8.1) Kısmi kaplı stentlerle kapsız stentleri karşılaştıran bir çalışmada lümen açıklığı açısından iki stent türünde fark görülmemiştir ancak kısmi kaplı stentlerde toplam yan etki ve stent migrasyonuna daha fazla oranda rastlanılmıştır. (%12 vs %0 P=0.0061)⁽²⁸⁾ Randomize olmayan retrospektif başka bir çalışmada kapsız ve kısmi kaplı stentler arasında toplam stent tıkanıklığı olayları açısından fark görülmemiştir (%35 vs %38) ancak tıkanıklık etyolojisi her iki grupta belirgin farklı bulunmuştur, kapsız stentlerde başlıca neden tümör dokusunun stent içerisine doğru büyümesi iken kısmi kaplı stentlerde tümörün stent uçlarını tıkanması, çamur oluşumu, stent migrasyonu ana nedenler olarak bulunmuştur.⁽²⁹⁾ Kapsız stentlerdeki bir diğer sorun da stent takıldıktan sonra tümör ingrowthu nedeni ile stentin çıkarılması veya yeniden pozisyon verilmesinin çok güç olmasıdır, kısmi veya tam kaplı stentlerde bu sorun daha az gözlenir. Özet olarak bu konuda daha geniş ölçekli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır, mükemmel bir stent yoktur. En iyi stentin hangisi olduğu hastanın özelliklerine göre değişir. Stent seçimini belirleyen en önemli faktörler hastanın beklenen sağkalım süresi ve tümörünün evresidir.

Tıkanma sarılığına yaklaşım açısından hastaları pratik olarak üç grupta incelemek uygundur: rezektabl hastalar, lokal ileri olanlar ve küratif cerrahi yapılamayanlar.

Rezektabl Hastalar:

Rezeksiyona uygun hastalarda preoperatif biliyer drenajın postoperatif dönemde morbidite ve mortalite üzerine etkisini inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur.⁽³⁰⁻³⁷⁾ Bazı araştırmacılar cerrahi sonuçlar ve sağkalımda olumlu etkisi nedeniyle preoperatif drenajı savunurken^(31, 32, 34) bazı araştırmacılar ise enfeksiyöz komplikasyonlar, yara iyileşmesinde gecikme gibi sorunların arttığını savunmuşlar ve preoperatif drenajın kolanjit atakları yaşayan hastalara, neoadjuvan tedavi gerekenlere veya başka nedenlerle küratif cerrahinin gecikeceği hastalara yapılmasını savunmuşlardır.^(35, 36, 37) Günümüzdeki yaklaşım da bu şekildedir, rutin preoperatif biliyer dekompresyon önerilmemekte ancak cerrahiye kadar giden süreçte safra stazının giderilmesinden fayda göreceği düşünülen hastalara önerilmektedir.⁽³⁸⁾

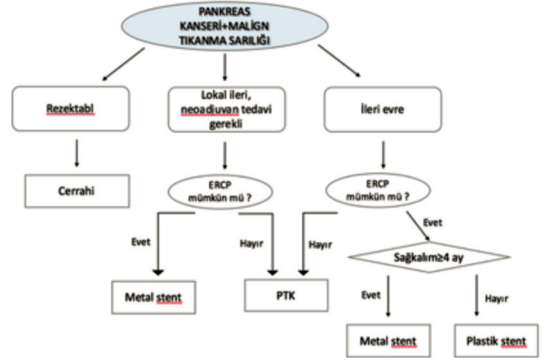
Lokal İleri ve Neoadjuvan Tedavi Gereken Hastalar:

Stent seçiminde bahsedilmesi gereken özel bir grup da neoadjuvan tedavi planlanıp biliyer obstruksiyonu olan hastalardır. Kemoterapinin güvenli verilebilmesi için biliyer stentleme gerekmektedir. Bu hasta grubunda metal stentlerin plastik stentlere üstünlüğünü gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur.⁽³⁹⁻⁴²⁾ Neoadjuvan tedavi sürecinde plastik stentlerin performansını inceleyen retrospektif bir çalışmada, cerrahiye giden beş aylık süreçte hastaların yarısında stent okluzyonu veya kolanjit nedeni ile sık stent değişimi gerektiği gösterilmiştir.⁽³⁹⁾ Yine neoadjuvan tedavi alanlarda yapılan başka bir retrospektif çalışmada plastik stentlerde komplikasyon oranı metal stentlere göre 7 kat fazla bulunmuştur.⁽⁴⁰⁾ Bu çalışmaların da desteklediği şekilde neoadjuvan tedavi gerekenlerde stent tercihi metal stentlere kaymıştır.

İleri Evre Hastalar:

Küratif cerrahi yapılamayan grupta da inatçı kaşıntı, kolanjit ataklarının önlenerek yaşam kalitesinin artırılması, palyatif kemoterapi gibi tedavilerin verilebilmesi için biliyer drenaj sağlanmalıdır. Hangi tür stentin daha uygun olduğu beklenen sağkalım süresine göre değişir. Bir metaanalizde metal stentlerin plastik stentlerden yaklaşık 15-40 kat pahalı olduğu ve yalnızca sağkalım süresi dört aydan uzun olan hastalarda maliyet etkin olduğu gösterilmiştir.⁽⁴³⁾ Güncel kılavuzlarda da beklenen sağkalım süresi 4 aydan kısa ise plastik, uzun ise metal

stent önerilmektedir.⁽⁴⁴⁾ Şekil 4’de pankreas kanserindeki tıkanma sarılığına yaklaşım özetlenmiştir.



Şekil 4: Pankreas kanserindeki tıkanma sarılığına yaklaşım

PANKREAS KANSERLİ HASTADA KİLO KAYBI

Kilo kaybı pankreas kanserli hastaların önemli sorunlarından birisidir. Kilo kaybı ve bununla ilişkili bir semptom olan iştahsızlığa hastaların yüzde seksenden fazlasında rastlanılır. Kanser kaşeksisi olarak adlandırığımız ileri kilo kaybı, pankreas tümörü ile sınırlı bir sorun olmayıp değişik kanser türlerinde görülebilirse de en yaygın ve ciddi düzeyde ortaya çıktığı iki hastalık pankreas ve mide kanserleridir.⁽⁴⁵⁾

Kanser kaşeksisi hastanın yaşam kalitesi üzerinde ciddi düzeyde olumsuz etkisinin yanısıra kemoterapi yanıtı ve sağ kalım üzerinde de negatif etkiye sahiptir.⁽⁴⁵⁾ Kaşeksi terminal dönemdeki kanserlerin % 20 den fazlasının ölüm nedenidir.⁽⁴⁶⁾ Bu hastalardaki kaşeksi basitçe bir açlık veya beslenme bozukluğu şeklinde olmayıp daha kompleks bir yapıya sahiptir ve infeksiyon/inflamasyon tablolarına eşlik eden kaşektik sendromlara benzemektedir.⁽⁴⁷⁾ Açlığa bağlı kilo kaybı öncelikle yağ dokusundan karşılarken kanser kaşeksisi yağ ve kas dokusunun birlikte kaybına neden olmaktadır ve bu durum hastalar için daha rahatsız edicidir. Burada sentez ve yıkım arasındaki dengesizliğin yanısıra artan enerji ihtiyacının da rolü olduğu düşünülmektedir.⁽⁴⁵⁾

Tedavi:

İştah artırıcı ilaçların kansere bağlı kaşekside önemli bir yeri yoktur.⁽⁴⁸⁾ İlaç kombinasyonlarının kullanımı ile sınırlı da olsa bir iyileşme sağlanabilir.⁽⁴⁹⁾ Kombinasyon tedavisinin etkisi uygun bir beslenme desteği ile artırılabilir. Bu uygulamalardan fayda görülmesi için ağrı, bulantı, kusma, diyare gibi sorunların tedavisi de önem taşımaktadır.

Kombine veya tek başına kullanılacak başlıca ilaçlar:⁽⁴⁹⁾

1. Medroxyprogesterone (500 mg/gün)
2. Megestrol acetate (320 mg/gün)
3. Eicosapentaenoic acid
4. L-carnitine (4 g/gün)
5. Thalidomide (200 mg/gün)

Pankreas Kanserli Hastada Beslenme

Parantral Beslenme Desteği:

İleri düzeydeki kanser kaşeksisinde parantral beslenmenin faydası konusunda güçlü bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu konuda yapılmış olan iki önemli çalışmada farklı neticeler elde edilmiştir. Enteral beslenmeye ek olarak verilen parantral beslenme desteğinin yararlı olabileceği sonucuna varan bir Faz II çalışmada median BMI 19.7 [14.4-25.9] den 20.5 [15.4-25.0]'e yükselmiştir.⁽⁵⁰⁾ Bu konuda yapılmış ve genel olarak kanserli hastaları kapsayan bir diğer çalışmada evde parantral nutrisyon desteğinin bir aylık süre içinde ortalama 1.3 kg kilo artışı ve 6.3 puan QoL artışı sağlandığı bildirilmiştir.⁽⁵¹⁾

Oral Beslenme Desteği:

Parantral beslenme desteğinin pratikte taşıdığı zorluklar oral desteğin önemini artırmaktadır. Yapılan bir klinik çalışmada 8 hafta süreyle 237 ml içinde 16 g protein ve 1300 kJ enerji desteği sağlayan nutrisyon ürünü verilen pankreas kanserli hastalarda ağırlık stabilizasyonu ve yaşam kalitesi skorunda artış sağlanabilmiştir.⁽⁵²⁾

Balık yağı: Pankreas kanserli hastalarda beslenme desteği olarak verilen balık yağının olumlu etkilerine değinen çalışmalar nadir değildir. Eicosapentaenoic acid (EPA) inflammatuar yanıtı modüle ederek kilo kaybının kontrolüne katkı sağlamaktadır.⁽⁵³⁾ 1 g/gün dozunda başlanılıp 4 hafta içerisinde 6 g/gün dozuna kadar yükseltılarak kullanılabilir.⁽⁵⁴⁾

L-Karnitin: Günde 4 g L-Carnitin ile plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada 12 hafta içerisinde BMI'de % 3.4±1.4 artış elde edildiği bildirilmiştir. Bu çalışma L-Carnitin kullanan hastaların sağkalımında artış ve hastane yatış süresinde azalma sağlayabileceğine de işaret etmektedir.⁽⁵⁵⁾

KAYNAKLAR

- (1) Ilic M, Ilic I. *Epidemiology of pancreatic cancer. World Journal of Gastroenterology.* 2016; 22(44): 9694-9705. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9694.
- (2) Stathis A, Moore MJ. *Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. Nat Rev Clin Oncol.* 2010 Mar; 7(3): 163-72.
- (3) Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY et al. *Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. Cancer.* 2007 Aug 15; 110(4): 738-44
- (4) Shoup, M.; Conlon, K.C.; Klimstra, D.; Brennan, M.F. *Is extended resection for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas justified? J. Gastrointest. Surg.* 2003, 7, 946-952
- (5) Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin.* 2013; 63(1): 11-30
- (6) Rahib L, Smith BD, Aizenberg R et al. *Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer Res.* 2014; 74(11): 2913-2
- (7) Yan, B.M.; Myers, R.P. *Neurolytic celiac plexus block for pain control in unresectable pancreatic cancer. Am. J. Gastroenterol.* 2007, 102, 430-438.
- (8) Burris HA, Moore MJ, Andersen J et al. *Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-2413
- (9) Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. *FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med* 2011; 364: 1817-1825
- (10) Carr, D.; Goudas, L; Lawrence, D. et al. *Management of cancer symptoms: pain, depression, and fatigue. Evid. Rep. Technol. Assess. (Summ.)* 2002, 61, 1-5
- (11) Hameed M, Hameed H, Erdek M. *Pain Management in Pancreatic Cancer. Cancers.* 2011; 3(1): 43-60.
- (12) WHO. Available online: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/> (accessed on 16 March 2018)
- (13) National Comprehensive Cancer Network, *Adult Cancer Pain Guidelines.* Available online: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pain.pdf
- (14) Bahn BM, Erdek MA. *Celiac plexus block and neurolysis for pancreatic cancer. Curr Pain Headache Rep.* 2013 Feb; 17(2): 310.Review

- (15) Kappis, M. Erfahrungen mit localanästhesie bei bauchoperationen. *Verh. Dtsch. Gesellsch. Chir.* 1914, 43, 87–89
- (16) Seicean A. Celiac plexus neurolysis in pancreatic cancer: the endoscopic ultrasound approach. *World J Gastroenterol.* 2014 Jan 7; 20(1): 110-7
- (17) Panagiotis, Theodosiadis & Grosomanidis, Vasilios & Nickolaos, Touroutoglou. (2018). ANTERIOR APPROACH TO CELIAC PLEXUS BLOCK USING CT GUIDANCE.
- (18) Mercadante S, Catala E, Arcuri E et al. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain: factors influencing pain, symptoms and J Pain Symptom Manage. 2003 Dec; 26(6): 1140-7.
- (19) Eisenberg, E.; Carr, D.B.; Chalmers, T.C. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth. Analg.* 1995, 80, 290-295
- (20) Noble, M.; Gress, F.G. Techniques and results of neurolysis for chronic pancreatitis and pancreatic cancer pain. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2006, 8, 99-103
- (21) Minsky BD, Hilaris B, Fuks Z. The role of radiation therapy in the control of pain from pancreatic carcinoma. *J Pain Symptom Manage.* 1988 Fall; 3(4): 199-205.
- (22) Lillemoe KD, Pitt HA. Palliation. Surgical and otherwise. *Cancer* 1996; 78(Suppl 3): 605–14.
- (23) Harris D, Saif MW. Stauffer's Syndrome in Pancreatic Cancer: First Case Report. Muacevic A, Adler JR, eds. *Cureus.* 2017; 9(5): e1230
- (24) Bunzo Nakata, Ryosuke Amano, Kenjiro Kimura et al. Comparison of prognosis between patients of pancreatic head cancer with and without obstructive jaundice at diagnosis *Internal Journal of Surgery Volume 11 issue 4.*
- (25) Park do H, Kim MH, Choi JS et al. Covered versus uncovered wallstent for malignant extrahepatic biliary obstruction: a cohort comparative analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 790-796
- (26) Maire F, Hammel P, Ponsot P, et al. Long-term outcome of biliary and duodenal stents in palliative treatment of patients with unresectable adenocarcinoma of the head of pancreas. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(4): 735–42.
- (27) Saleem A, Leggett CL, Murad MH, Baron TH. Metaanalysis of randomized trials comparing the patency of covered and uncovered self-expandable metal stents for palliation of distal malignant bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 321-327.e1-3
- (28) Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH et al. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 907-914
- (29) Lee JH, Krishna SG, Singh A et al. Comparison of the utility of covered metal stents versus uncovered metal stents in the management of malignant biliary strictures in 749 patients. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 312-324
- (30) Van der Gaag NA, Rauws EAJ, van Eijck CHJ et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010; 362: 129e37.
- (31) Coates JM, Beal SH, Russo JE et al. Negligible effect of selective preoperative biliary drainage on perioperative resuscitation, morbidity, and mortality in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 2009; 144: 841e7.
- (32) Abdullah SA, Gupta T, Jaafar KA et al. Ampullary carcinoma: effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2908e12.
- (33) Jagannath P, Dhir V, Shrinkhande S et al. Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2005; 92: 356e61.
- (34) Eshuis WJ, van der Gaag NA, Rauws EAJ et al. Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage. *Ann Surg* 2010; 252: 840e9.
- (35) Lermite E, Pessaux P, Teyssedou et al. Effect of preoperative endoscopic biliary drainage on infectious morbidity after pancreatoduodenectomy: a case-control study. *Am J Surg* 2008; 195: 442e6.
- (36) Mezhir JJ, Brennan MF, Baser RE et al. A matched case-control study of preoperative biliary drainage in patients with pancreatic adenocarcinoma: routine drainage is not justified. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 2163e9.
- (37) Li Z, Zhang Z, Hu W, Zeng Y et al. Pancreaticoduodenectomy with preoperative obstructive jaundice; drainage or not. *Pancreas* 2009; 38: 379e86.

- (38) Boulay BR, Parepally M. Managing malignant biliary obstruction in pancreas cancer: Choosing the appropriate strategy. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014; 20(28): 9345-9353.
- (39) Boulay BR, Gardner TB, Gordon SR. Occlusion rate and complications of plastic biliary stent placement in patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer with malignant biliary obstruction. *J Clin Gastro- enterol* 2010; 44: 452-455
- (40) Adams MA, Anderson MA, Myles JD et al. Self-expanding metal stents (SEMS) provide superior outcomes compared to plastic stents for pancreatic cancer patients undergoing neoadjuvant therapy. *J Gastro- intest Oncol* 2012; 3: 309-313
- (41) Wasan SM, Ross WA, Staerkel GA, Lee JH. Use of expandable metallic biliary stents in resectable pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2056-2061
- (42) Boulay BR. Biliary stents for pancreas cancer with obstruction: the problem with plastic. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 306-308
- (43) Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. Do the benefits of metal stents justify the costs? A systematic re- view and meta-analysis of trials comparing endoscopic stents for malignant biliary obstruction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 1119-1124
- (44) Dumonceau JM, Tringali A, Blero D et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy*. 2012 Mar; 44(3): 277-98.
- (45) Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol*. 2015 Apr 15; 7(4): 17-29. doi: 10.4251/wjgo. v7.i4.17. Review
- (46) Skipworth RJ, Stewart GD, Dejong CH, Preston T, Fearon KC. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumour interaction? *Clin Nutr*. 2007 Dec; 26(6): 667-76. Epub 2007 May 15. Review
- (47) Argilés JM, Moore-Carrasco R, Fuster G et al. FJ. Cancer cachexia: the molecular mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003 Apr; 35(4): 405-9. Review
- (48) Del Fabbro E, Dalal S, Bruera E. Symptom control in palliative care—Part II: cachexia/anorexia and fatigue. *J Palliat Med*. 2006; 9(2): 409–421.
- (49) Mantovani G, Macciò A, Madeddu C et al. Randomized Phase III Clinical Trial of Five Different Arms of Treatment in 332 Patients with Cancer Cachexia. *Oncologist*. 2010; 15(2): 200–211
- (50) Pelzer U, Arnold D, Gövercin M et al. Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer. Results of a phase II study. *BMC Cancer*. 2010 Mar 9; 10: 86
- (51) Vashi et al. A longitudinal study investigating quality of life and nutritional outcomes in advanced cancer patients receiving home parenteral nutrition *BMC Cancer*. 2014 Aug 15; 14: 593
- (52) Davidson W, Ash S, Capra S, Bauer J; Cancer Cachexia Study Group. Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr*. 2004 Apr; 23(2): 239-47
- (53) Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KC. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer*. 2000; 36(2): 177-84
- (54) Barber MD, Fearon KC, Tisdale MJ, McMillan DC, Ross JA. Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. *Nutr Cancer*. 2001; 40(2): 118-24
- (55) Kraft M, Kraft K, Gärtner S et al. L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN)--a randomized multicentre trial. *Nutr J*. 2012 Jul 23; 11: 52



PANKREAS KANSERİNDE TAKİP, BAKIM VE DESTEKLEYİCİ TEDAVİLER

Dr. Zeynep Hande Turna

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Pankreas kanseri nedeniyle opere olmuş olgularda takip önerileri ve pankreas kanserinde sık görülen bilier obstruksiyon, gastrik çıkış obstruksiyonu, ağrı palyasyonu, pankreas ekzokrin yetersizliği, malnutrisyon, tümör kaşeksi, venöz tromboembolik olaylar ve psikososyal problemlere yaklaşım özetlenmiştir. Pankreas kanserli olguların takip ve tedavisinde multidisipliner bir ekip çalışması gereklidir.

Abstract:

Recommendations for the follow-up of patients with operable pancreatic cancer and approaches to frequent complications such as bilier obstruction, gastric outlet obstruction, tumor related severe pain, pancreatic exocrine insufficiency, tumor cachexia and malnutrition, venous thromboembolic complications and psychosocial problems are reviewed. Multidisciplinary team approach is necessary in follow-up and treatment of patients with pancreatic cancer.

TAKİP

Opere olmuş pankreas kanserinin takibi konusunda çok net bir veri ve konsensus olmamakla birlikte nüksleri erken saptamak; hastaları bazı klinik araştırma protokollerine referans etmek veya semptomatik hale gelmeden proaktif davranarak yaşam kalitesi bozulmadan tedbir almaya olanak sağlayabilir. NCCN kılavuzu ilk 2 yıl 3-6 ayda bir fizik muayene ve semptom sorgulamasını, 2 yıldan sonra ise 6-12 ayda bir devam edilmesini önermektedir. İlk 2 yıl 3-6 ayda CA19.9 ölçümü ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekimi NCCN kılavuzunda 2B kategorisinde önerilmektedir. Ca19.9 yüksekliği ve BT ile nüksleri erken saptamanın SEER veri tabanından yapılan bir analizde sağ kalım yararı gösterilememiştir.⁽²⁾

Takipte nüks saptanan olgularda NCCN kılavuzu biyopsi alınmasını önermektedir. Klinik bir çalışmaya referans etmek, sistemik kemoterapi başlamak, veya sadece destek tedavisi uygulamak seçenekler arasındadır. Takipte olan hastaların yarısından fazlasında genel durumları iyi durumdayken nüks saptanabilir.⁽³⁾ Pankreas yatağı ile sınırlı nükslerde kemoradyoterapi veya stereotaktik radyoterapi uygulanabilir. Seçici olgularda cerrahi

yapılabilir ama bu girişimin yararı konusunda kanıt yoktur.⁽²⁾ Adjuvan tedaviden sonra 6 ay için nüks eden olgularda farklı bir sistemik kemoterapi, 6 aydan sonra nüks edenlerde adjuvan dönemde verilen tedavinin içerdiği ilaçlarla tedavi yapılabilir.⁽¹⁾

PANKREAS KANSERİNDE DESTEK VE PALYATİF YAKLAŞIMLAR

Pankreas kanseri seyrinde sıkıntılı süreçlere sebep olan bir kanser türü olduğu için çıkabilecek problemlere mutlaka multidisipliner yaklaşımı gerektiren bir hastalıktır. Pankreas kanseri hastasının farklı disiplinlerden oluşan bir ekip çalışması ile takip edilebilmesi çok önemlidir. Pankreas kanserinde sık görülen ve palyasyon gerektiren sorunlar aşağıda özetlenmiştir.⁽¹⁾

1. Bilier sistemde obstruksiyon
2. Gastrik çıkış obstruksiyonu
3. Tümöre bağlı şiddetli ağrı
4. Pankreas ekzokrin yetersizliğine bağlı malnutrisyon
5. Tromboembolik Komplikasyonlar
6. Kanser Anoreksi-Kaşeksi Sendromu
7. Psikososyal bozukluklar, depresyon

Bilier Sistem Obstruksiyonu

Pankreas kanserli olguların %65-75'inde bilier sistemde semptomatik bir tıkanıklık görülebilir.⁽⁴⁾

Rezeksiyon şansı olmayan kişilerde eğer bilier obstruksiyon gelişmiş ise kalıcı metal stent yerleştirilmesi veya bypass cerrahisi yapılabilir. Stentin tıkanması ve tekrarlayan kolanjit atakları geçici plastik stent takıldığında daha sık görülen bir problemidir. Metal stentlerin çapı daha geniştir daha zor tıkanır ama safra kanalı içine girdiği için plastik stent gibi değiştirilemez. Kaplanmış metal stentlerle tıkanma süresi plastik stentlere göre daha uzundur.⁽⁵⁾

Metal stentlerin tıkanma süresinin plastik stentlere göre daha uzun olduğu bir meta-analizde de gösterilmiştir.⁽⁶⁾ Kaplanmış metal stentlerin tıkanma süresi kaplı olmayan metal stentlerden daha uzundur.⁽⁷⁾ Gastrik çıkış tıkanıklığı nedeniyle stent yerleştirilemiyor ise perkütan bilier direnaj kateteri takılabilir. Bilier obstruksiyonu olan olgularda bir diğer yöntem de cerrahi olarak safra yolları ve barsak arasında bypass cerrahisi yapmaktır.⁽¹⁾

Gastrik Çıkış Obstruksiyonu

Semptomatik gastrik çıkış obstruksiyonu pankreas kanserli olguların % 10-25'inde görülür.⁽⁶⁾ Performansı kötü ve yaşam beklentisi kısa olan kişilerde enteral stent takılması veya perkütan gastrotomi tüpü yerleştirilmesi düşünülebilir. Performansı iyi olan ve yaşam beklentisi 3-6 aydan fazla olan olgularda laparoskopik gastrojejunostomi ve/veya jejunostomi tüpü yerleştirilebilir.⁽⁸⁾ Potansiyel rezektabl düşünümlü ameliyat sırasında inoperabl bulunan olgularda gastrik çıkış obstruksiyon riskine karşı ameliyat sırasında profilaktik gastrojejunostomi yapılabilir. İki randomize çalışmada profilaktik gastrojejunostomi yapılmayan periampuller tümörlerin %20'inde gastrik çıkış obstruksiyonu olduğu saptanmıştır.^(9, 10) Bir meta-analizde profilaktik gastrojejunostomi yapılanlarda gastrik outlet obstruksiyonu %2. 5 gelişirken yapılmayanlarda %27. 8 oranında gelişmiştir.⁽¹¹⁾

Tümöre Bağlı Şiddetli Ağrı

İleri evre pankreas kanserinin en korkulan yönlerinden biri tümörün retroperitoneal doku ve çöliak pleksus invazyonu nedeniyle çok şiddetli ağrılara yol açabilmesidir. Pankreas kanserinde çoğu olguda ağrı şikayeti görülür. Narkotik analjeziklerin düzenli kullanılması önerilmektedir ama sistemik ağrı kesiciler ile başa çıkılmayan ağrılar görülebilir Çöliak pleksus blokajı bu durumlarda önerilen bir ağrı kesme yöntemidir ama ilerleyen dönemlerde yetersiz kalabilir. Endoultrasonografik olarak yapılabilir.^(11, 12) Palyatif amaçlı radyoterapi yine pankreas kanserlerinde ağrıyı kesmek için başvuru olan yöntemdir.⁽¹⁾

Pankreatik Ekzokrin Yetersizlik

Pankreas kanserinde tümörün pankreasta yarattığı hasar; ana pankreas kanalında oluşturduğu tıkanıklık veya uygulanan cerrahi nedeniyle pankreas sindirim enzimlerinde ekzokrin bir yetersizlik olur. Bu yetersizlik yağ, karbonhidrat ve protein emilimini bozarak steatore, karında kramp şeklinde ağrılar, kilo kaybı ve malnütrisyona sebep olur.⁽¹⁴⁾ Bu durumlarda oral pankreas enzim replasmanı önerilir. Pankreas cerrahisi geçirenlerin %94'ünde böyle bir ekzokrin yetersizlik görülebilir. Yemeklerle birlikte enterik kaplı lipaz içeren mikroküre preparatları önerilebilir. Yetersizlik devam edenlerde doz arttırımı ve proton pompa inhibitörleri ile gastrik sekresyonun azaltılması faydalı olabilir.^(14, 15, 16)

Kaşeksi ve Malnutrisyon

Tümöre bağlı kaşeksi ve malnutrisyon pankreas kanserinde eklenen ekzokrin ve endokrin yetersizlik nedeniyle diğer kanserlere göre daha hızlı bir şekilde daha ciddi boyutlara ulaşabilir. Pankreatik yetersizlik nedeniyle çoğu olguda görülen insulin yetersizliği ve diabet gelişimi bu sürece katkıda bulunur. Olguların beslenme desteği konusunda mutlaka diyetisyen tarafından değerlendirilmesi gerekir. Tedavi alacak olgularda tedavi süreci başlamadan beslenme desteği konusunda proaktif davranıp diyetisyen kontrolünde oral beslenme solusyonları ile takviye yaparak, ekzokrin ve endokrin yetersizlik için enzim replasmanı ve gerektiğinde insulin tedavisi başlanarak olguların multidisipliner olarak takip ve tedavisi gereklidir.⁽¹⁾

Tromboembolik Komplikasyonlar

Pankreas kanseri paraneoplastik olarak Venöz Tromboembolik (VTE) komplikasyonların arttığı tümörlerden biridir.⁽¹⁷⁾ Yüzeysel geçici tromboflebitler, derin ven trombozu veya pulmoner emboli şeklinde görülebilir. Malignite zemininde gelişen venöz tromboembolik olaylarda düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı oral antikoagulanlardan daha etkindir. CLOT ve CONKO 004 adlı randomize iki kontrollü çalışma yapılmıştır. CLOT çalışmasında deltaparinin 6 aylık VTE insidansını oral antikoagulanlara göre yarıya yakın azalttığı saptanmıştır.⁽¹⁸⁾

CONKO 004 randomize çalışmasında ise kemoterapi alan olgularda enoksiparin kullanımının semptomatik VTE gelişimini %60 oranında azalttığı saptanmıştır. Kanama riskinde düşük molekül ağırlıklı heparin kullanmayanlara göre bir artış saptanmamıştır.⁽¹⁹⁾

Psikososyal Durum ve Depresyon

Tüm kanser hastalarında aslında hastanın psikososyal durumu ve bu konuda aldığı destek hastalığın seyri açısından önem taşır. Pankreas kanserinin kötü prognoza

sahip olduğunun bilinmesi kanser tanısıyla gelen psikolojik bozukluk, endişe ve depresyon durumunun daha fazla görülmesine neden olur.

Bir çalışmada pankreas kanseri tanısı alanlarda intihar riskinin genel popülasyona göre 11 kat arttığı gösterilmiştir. 20 Pankreas kanseri prognozu hakkındaki genel karamsar yaklaşımlar, hastanın fiziksel durumunun getirdiği kaşeksi, malnutrisyon ve ağrı gibi sorunlarla

birleşince çözümsüz ve sıkıntılı bir sürece girilebilir. Pankreas kanseri hastasında palyatif tedavi ihtiyacı ve psikososyal destek gereksinimi bir çok kanser hastasının daha fazla olabilir. Hastayı tanı anından itibaren multidisipliner bir ekip çalışması ile takip edip desteklemek gerekir. Diyetisyen tarafından düzenlenecek beslenme desteği, ağrı palyasyonu, psikolojik destek ve depresyon tedavisi bir arada yürümelidir.⁽¹⁾

KAYNAKLAR

- (1) *NCCN Guidelines. Pancreatic Adenocarcinoma (2017 version 3) nccn.org*
- (2) *Witkowski ER, Smith JK, Ragulin-Coyne E, et al. Is it worth looking? Abdominal imaging after pancreatic cancer resection: a national study. J Gastrointest Surg 2012; 16: 121-128.*
- (3) *Tempero MA, Berlin J, Ducreux M, et al. Pancreatic cancer treatment and research: an international expert panel discussion. Ann Oncol 2011; 22: 1500-1506*
- (4) *House MG, Choti MA. Palliative therapy for pancreatic/biliary cancer. Surg Clin North Am 2005; 85: 359-371.*
- (5) *Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. Gastrointest Endosc 2006; 63: 986-995.*
- (6) *Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2006.*
- (7) *Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K, et al. Covered self-expandable metal stents with an anti-migration system improve patency duration without increased complications compared with uncovered stents for distal biliary obstruction caused by pancreatic carcinoma: a randomized multicenter trial. Am J Gastroenterol 2013; 108: 1713-1722.*
- (8) *Maire F, Hammel P, Ponsot P, et al. Long-term outcome of biliary and duodenal stents in palliative treatment of patients with unresectable adenocarcinoma of the head of pancreas. Am J Gastroenterol 2006; 101: 735-742.*
- (9) *Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periaampullary cancer? A prospective randomized trial. Ann Surg 1999; 230: 322-328.*
- (10) *Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH, et al. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periaampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. Ann Surg 2003; 238: 894-902*
- (11) *Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR. Prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periaampullary carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2013;*
- (12) *Wyse JM, Carone M, Paquin SC, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 3541-3546*
- (13) *Zhong W, Yu Z, Zeng JX, et al. Celiac plexus block for treatment of pain associated with pancreatic cancer: a meta-analysis. Pain Pract 2014; 14: 43-51.*
- (14) *Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. Curr Gastroenterol Rep 2007; 9: 116-122.*
- (15) *Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010; 24: 337-347.*
- (16) *Dominguez-Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26 Suppl 2: 12-16.*
- (17) *Epstein AS, O'Reilly EM. Exocrine pancreas cancer and thromboembolic events: a systematic literature review. J Natl Compr Canc Netw 2012; 10: 835-846.*
- (18) *Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003; 349: 146-153.*
- (19) *Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 trial. J Clin Oncol 2015; 33: 2028-2034*
- (20) *Turaga KK, Malafa MP, Jacobsen PB, et al. Suicide in patients with pancreatic cancer. Cancer 2011; 117: 642-647*



PANKREASIN NEOPLASTİK KİSTLERİ

Dr. Kaya Sarıbeyoğlu⁽¹⁾, Dr. Atakan Özkan⁽²⁾

(1) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

(2) İstanbul Medicine Hospital

Özet:

Pankreasın neoplastik kistleri pankreas hastalıklarının en çok araştırılan konularından biridir. Tedavide pankreas rezeksiyonundan sadece takibe kadar çok farklı yaklaşımlar uygulanmaktadır. Son yıllarda gelişen tetkik yöntemleriyle ayırıcı tanı daha doğru şekilde yapılabilmektedir. Bu bölümde Seröz kistadenom, müsinöz kistadenom ve intraduktal papiller müsinöz neoplazi (İPMN) ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kisti, neoplastik kist, seröz kistadenom, müsinöz kistadenom, intraduktal papiller müsinöz neoplazi, IPMN

Abstract:

The management of pancreatic neoplastic cysts is one of the most controversial issues of pancreatic surgery. There is a wide treatment spectrum from clinical follow-up to radical pancreatic resections. In the last decades, the new emerging diagnostic modalities allowed to a better differential diagnosis and management of these cysts. In this review we discuss in details serous cystadenom, mucinous cystadenom and intraductal papillary mucinous neoplasm.

Key Words: Pancreatic cyst, neoplastic cyst, serous cystadenom, mucinous cystadenom, intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN

Giriş

Pankreasın neoplastik kistleri (PNK), yakın dönem içinde pankreas hastalıklarının en çok ilgi çeken konularından biri olmaya başlamıştır. Gelişen görüntüleme teknikleri ve pankreas kanserinde klinik seyrinin daha iyi anlaşılması bu kistlerin tanısı ve tedavisinde yeni yaklaşımları gündeme getirmiştir. PNK arasında sayılabilecek birçok değişik kist olmasına karşın görülme sıklıkları ve klinik önemleri nedeniyle içlerinde seröz kistadenom (SKA), müsinöz kistadenom (MKA) ve intraduktal papiller müsinöz neoplazi (İPMN) öne çıkmaktadır. İPMN ayrıca hastalığın ortaya çıktığı lokalizasyona göre ana dal İPMN (AD-İPMN) ve yan dal İPMN (YD İPMN) olarak da ikiye ayrılır. Bu iki İPMN tipinin tedavi seçenekleri birbirinden oldukça farklıdır.

Bu bölüm içinde, bu üç farklı kistik neoplazi daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Pankreasın kistik adenokarsinomları, klinik tablo ve tedavi seçenekleri açısından pankreasın solid adenokarsinomundan çok büyük farklılıklar göstermemektedir ve bundan dolayı bu bölümde tartışılmayacaktır.

Sınıflama

PNK birbirinden oldukça farklı histolojik ve klinik özelliklere sahiptirler. Bu kistlerin görülme sıklığı da oldukça değişkenlik gösterir. İçlerinde en sık görülenler SKA, MKA ve İPMN'dir.

Sınıflama

Aşağıdaki tabloda (Tablo: 1) bu kistler selim, borderline ve malin olarak üç farklı kategoride sunulmaktadır. Geçtiğimiz üç dekad içinde pankreasın kistik hastalığının tanımları ve sınıflamalarında önemli değişiklikler olmuştur. Şu an için geçerli olan bu sınıflamanın yeni gelişmeler ve bulgular ışığında değişebileceği her zaman akılda tutulmalıdır.

www.kanservakfi.com

	Neoplastik	Neoplastik olmayan
Epitelyal kistler		
<i>Selim</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Seröz adenom (mikrokistik) • Seröz adenom (oligokistik) • MKA • İPMN • Asiner hücreli kistadenom • Dermoid kist • Kistik hamartom • Von-Hippel-Lindau ile ilişkili kistik neoplazi 	<ul style="list-style-type: none"> • Konjenital kist • Lenfoepitelyal kist • Müsinöz non-neoplastik kist • Enterojen kist • Retansiyon kisti • Periapuller duodenum duvarı kisti • Endometrial kist
<i>Borderline</i>	<ul style="list-style-type: none"> • MKA • İPMN • Solid psödopapiller tümör 	
<i>Malin</i>	<ul style="list-style-type: none"> • MKA - kökenli karsinom • İPMN - kökenli karsinom • Kistik duktal adenokarsinom • Seröz kistadenokarsinom • Kistik pankreatoblastom • Kistik metastatik epitelyal neoplazi • Kistik nöroendokrin karsinom 	
Non - epitelyal		
	<ul style="list-style-type: none"> • Selim neoplaziler (örn: lenfanjiyom) • Malin neoplaziler (örn: sarkom) 	<ul style="list-style-type: none"> • Psödokist • Parazitik kist

Tablo 1: Pankreas kistlerinin sınıflaması⁽¹⁾

Klinik Önemleri ve Seyirleri

• **Seröz kistadenom:** SKA ilk kez Compagno ve Oertel tarafından 1978 yılında 32 olguluk bir seride mikrokistik ve iyi seyirli pankreas kistleri olarak tanımlanmıştır.⁽²⁾ SKA farklı şekillerde ve klinik bulgularla ortaya çıkabilir. Mikrokistik formunda klasik bal peteği görünümü mevcutsa da görüntüleme yöntemlerinde bu tek bir kist şeklinde ortaya çıkabilir. Santral skar diğer patognomonik bir bulgudur. Kist sıvısında müsin mevcut değildir, vizkosite, amilaz ve CEA düzeyleri düşüktür. SKA büyük olduğu zaman bası semptomlarına neden olabilir. Öte yandan tipik radyoloji bulgusu olmayanlarda MKA ile ayırıcı tanı oldukça zordur. SKA'da malin transformasyon çok nadirdir ve yakın bir geçmişe kadar literatürde 25 olgu bildirilmiştir.^(3,4) Bu olgularda da hastalık daha çok lokal ilerlemiş ve prognoz iyi seyretmiştir. Günümüzde semptomatik olmayan ve tipik radyolojik bulgularla tanısı konulmuş SKA'larda cerrahi rezeksiyon endikasyon mevcut değildir. Pankreas cerrahisinin olası morbidite ve mortalitesi bu kistlerin son derece düşük olan malin transformasyon riskine göre çok daha yüksektir.

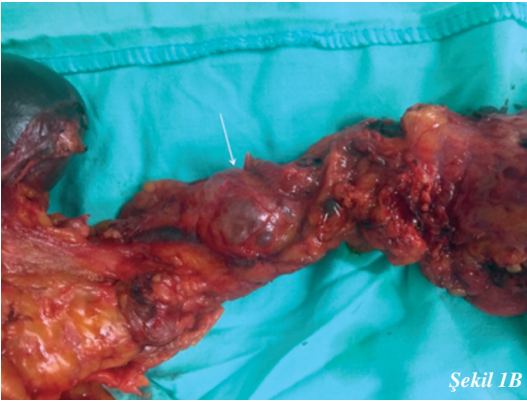
• **Müsinöz Kistadenom:** Müsinöz kistadenom malin transformasyonu yüksek, müsin üreten bir neoplastik pankreas kistidir. Çoğunlukla kadınlarda görülür. Kistin pankreas kanalıyla ilişkisi yoktur. Over tipi stroma tan koydurucu histolojik bulgulardan biridir.⁽⁵⁾ MKA ağırlıklı olarak pankreas gövde ve kuyruğunda bulunsa da çoğunlukla semptomatiktir.⁽⁶⁾ Boyutu birkaç cm'den 20-25 cm'ye kadar ulaşabilir.

MKA büyüdükçe malin olma potansiyeli de artar. Serilerde invaziv kanser saptanmasının olasılığı %10-50 arasında bildirilmektedir.⁽¹⁾ Buna karşın birçok olguda selim ve malin epitel aynı anda bulunduğundan, çok dikkatli bir patolojik inceleme yapılmadığı takdirde invaziv kanserli bazı hastalarda tanının atlanabileceği düşünülebilir. Bir seride ileri yaş MKA'da invaziv karsinom saptanmasıyla ilişkili bulunmuştur.⁽⁶⁾

• **İntraduktal Papiller Müsinöz Kistadenom:** İPMN müsin üreten ve pankreas kanalından kaynaklanan bir neoplastik kistik lezyondur. Her iki cinsten eşit oranda görülür ve 60 – 70 yaşları döneminde görülme sıklığı zirve yapar.⁽¹⁾ İPMN pankreas bezinin tamamını tutan bir hastalık olsa da radyolojik olarak pankreas ana kanalı ve yan dal tutulumu gösterilebilmektedir. Birçok olguda lezyon küçük ve asemptomatik olduğundan gerçek İPMN ensidansını saptamak mümkün değildir. Geçmişte farklı isimlerle anılan İPMN'nin kesin patolojik tanımı görece yenidir. Bu nedenle eski çalışmalarda MKA ile İPMN'nin muhtemelen bir arada değerlendirildiği düşünülebilir. İPMN'nin güncel histopatolojik sınıflamasında kistler adenom (düşük dereceli displazi), borderline (orta dereceli displazi), karsinoma in situ (yüksek dereceli displazi) ve karsinom olarak ayrılmıştır.⁽⁷⁾

İPMN'nin anatomik sınıflamasında ise lezyonlar ana kanal tipi ve yan dal tipi olarak ikiye ayrılır. Ana kanal tipi İPMN'de pankreas kanalının total veya segmental genişlemesi görülür. Genellikle pankreas başından kaynaklanır ve distale doğru ana kanal ve/veya yan dalları tutarak ilerler. (Şekil 1) Ana kanal İPMN'si, yan dal İPMN'ye göre malin transformasyon açısından daha risklidir.⁽⁸⁾ Yan dal İPMN'si daha çok genç hastalarda ve unsinat prosteşte görülür. Buna karşın pankreas gövde ve kuyruğunda da rastlanabilir. Klinik olarak daha selim seyirlidir ve prognoz ana kanal tipine göre daha iyidir. İPMN'nin selim hastalıktan invaziv kansere ne kadarlık bir süre içinde dönüştüğü araştırılmakta olan bir konudur. Geçmişte bu sürenin 15-20 yıl kadar olabileceği düşünülmüyordu. Buna karşın Sohn ve ark.'nın çalışmasında bu sürenin daha kısa olduğu ve sürecin ortalama 5 yıl civarında sürdüğü bildirilmiştir.⁽⁹⁾ İPMN tanısı konmuş hastalarda klinik takip kararı düşünülüyorsa, kanserleşme süresinin kısa olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

İPMN'de kolon, mide, safra yolu, böbrek veya tiroid kanseri gibi ekstrapankreatik malignitelerin görülme riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Geniş bir seride ekstrapankreatik kanser görülme oranları İPMN için %34 İPMN olmayan neoplastik kistler için %12 olarak bildirilmiştir.⁽¹⁰⁾ İPMN'li hastalarda bu riskler göz önüne alınarak, pankreastaki lezyonun yanında saptanmış şüpheli lezyonların veya İPMN ile ilgili olmayan şikayetlerin ayrıntılı olarak incelenmesi uygun bir yaklaşımdır.



Şekil 1: Pankreas baş ve gövde bölümlerini tutan ve total pankreatektomi uygulanmış bir İPMN olgusu (Salih Pekmezci ve Kaya Sartbeyoğlu kişisel arşivi) **a-** Pankreas başında lokalize İPMN zemininde invaziv kanser mevcut (okla işaretli alan) **b-** Pankreas gövdesinde lokalize kistin arkadan görünümü. Bu alanda invaziv kanser mevcut değil (okla işaretli alan)

Tanı

• **Klinik:** Neoplastik pankreas kisti olan hastaların birçoğu asemptomatiktir ve tanı başka nedenlerle yapılan radyolojik incelemelerle konulur. Şikayetler ise genellikle non-spesifiktir. Hastalarda karın ağrısı, bulantı-kusma, sırt ağrısı, kilo kaybı, ishal ve iştahsızlık görülebilir. Siech ve ark.'nın serisinde en sık görülen şikâyet karın ağrısıdır.⁽¹¹⁾ Karın ağrısı şikâyeti İPMN'li hastalarda MKA ve SKA'ya göre daha sık rastlanmaktadır.⁽¹²⁾

Neoplastik pankreas kisti olan hastalarda koledok basısına bağlı olarak sarılık da görülebilmektedir. Sarılık şikâyeti MKA'da SKA'ya göre daha sıktır⁽¹¹⁾ ve sarılık varlığında malignite olasılığı akla gelmelidir. Öte yandan pankreas kanalı basısı veya müsin içeriği nedeniyle gelişen kanal tıkanıklığı akut pankreatite ve buna bağlı belirtilere yol açabilir. Bu tıkanıklık malabsorbsiyon ve ishale de neden olabilmektedir.

Laboratuvar yöntemleri selim pankreas kistlerinin tanısında anlamlı bir yarar sağlamamaktadır. Akut pan-

creatit gelişen hastalarda amilaz veya lipaz yüksekliği görülebilir. CA 19.9 veya CEA gibi serum tümör belirteçleri selim hastalıkta nadiren yükselir. Fritz ve ark.'nın çalışmasında serum CA 19.9 belirteçi yüksekliğinin selim / malin İPMN ayırıcı tanısında yararlı bir non-invaziv tetkik olduğu bildirilmiştir.⁽¹³⁾

• **Görüntüleme:** Pankreasın neoplastik kistlerinin görüntülenmesinde ultrasonografi (US), endoskopik ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans tomografi (MRT) kullanılmaktadır. Kistlerin radyolojik ayırıcı tanısında kullanılan patognomonik özellikler bu tetkiklerle ortaya konulabilmektedir. Ancak bazı hastalarda radyolojik ayırıcı tanı güç olabilmektedir. Radyolojik olarak sadece kistin özellikleri değil pankreas kanalının, pankreas dokusunun ve çevre organların durumu da tetkik edilebilmektedir. BT ve US en sık kullanılan tetkik yöntemleridir. BT pankreasın ve kistin tüm özelliklerini ortaya koyabilen bir tetkiktir. Bununla birlikte pankreas kanalının görüntülenmesinde kullanılan manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) kanalın durumunu, genişliğini ve kist ile olan ilişkisini göstermektedir.⁽¹²⁾ Visser ve ark.'nın çalışmasında MR'nin BT'ye karşı ilave bir üstünlüğü gösterilememiştir.⁽¹⁴⁾ Görüldüğü kadarıyla, özel bir endikasyon yoksa BT öncelikli tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemi durumundadır. Endosonografi ise özellikle kist sıvısının aspirasyonu ve biyopsi amacıyla günümüzde tercih edilen tetkik olmuştur. Buna karşın tek başına ve sadece görüntüleme amacıyla kullanıldığında, kesitsel yöntemlere göre selim / malin ayırıcı tanısını yeterince yapamadığı bildirilmiştir.⁽¹⁵⁾

• Girişimse:

Tedavi

Pankreasın neoplastik kistlerinin doğal seyri son yıllarda daha iyi anlaşılmış ve tedavi yaklaşımları üzerinde büyük oranda görüş birliği sağlanmıştır. Buna rağmen özellikle yan dal İPMN tedavisi, klinik takip tercihleri, cerrahi girişimin genişliği gibi bazı konularda hala görüşbirliği sağlanamamıştır.

Daha önce de belirttiğimiz gibi SKA tanısı kesin ise ve semptom bulunmuyorsa cerrahi tedavi endikasyonu yoktur. Müsinöz kistadenom ve AD-İPMN'de tercih edilecek tedavi, ameliyat için genel durumu uygun hastalarda ilgili pankreas bölümünün rezeksiyonudur. Bu lezyonlarda malignite potansiyeli yüksek olduğundan cerrahi tedavi tercih edilmektedir. Lezyonun yer aldığı bölgenin cerrahi olarak çıkarılması invaziv bir patoloji olmayan hastalarda küratif olacaktır. Rezeksiyon sınırları bir invaziv hastalık tedavi ediliyormuşçasına geniş tutulmalı ve anatomik olmayan rezeksiyonlardan sakınıl-

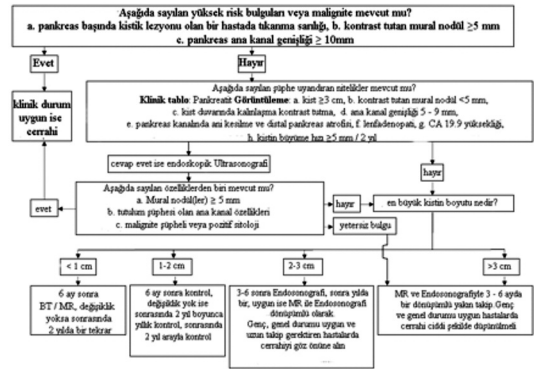
malıdır (Sarr). Sözelimi pankreas başında yer alan bir müsinöz kistadenomun veya ana dal İPMN'sinin tedavisi pankreas başı rezeksiyonudur (Whipple ameliyatı). Bu lezyonların belirli bölgelerinde invaziv hastalık (adenokarsinom) bulunma olasılığı yüksek olduğundan enükleasyon gibi sınırlı eksizyonlar tercih edilmez. Ancak invaziv hastalık bulunmadığı durumlarda rutin bir lenfadenektomi genellikle uygulanmamaktadır.

İnvaziv hastalığın tedavisi bu konunun ilgi alanı dışındadır. Ancak özellikle İPMN nedeniyle yapılan pankreas rezeksiyonlarında tartışmalı bir konu cerrahi sınırın ne denli geniş olacağıdır. Whipple ameliyatıyla pankreas başı rezeke edilen hastalarda pankreas kesi sınırından yapılan frozen section incelemesinde sıklıkla displazi saptanır. Bu konu üzerinde yaygın kabul gören uygulama sınırdaki yüksek dereceli displazi saptandığında cerrahi sınırın yeni bir rezeksiyonla yüksek dereceli displazi ortadan kalkana kadar (displazi olmaması veya düşük dereceli displazi olması) daha ileriye taşınmasıdır.⁽⁵⁾ Burada tartışılan ilginç bir konu yüksek dereceli displazi olan hastaların takibinde gelecekte bakiye pankreasta yeni İPMN veya invaziv hastalık görülme sıklığının yüksek olmasıdır.⁽¹⁶⁾ Bu hastalarda pankreas zeminin İPMN veya invaziv kanser gelişmesine uygun olduğu düşünülerek özellikle yaşam beklentisi uzun olan genç hastalarda total pankreatektominin bir seçenek olabileceği düşünülmektedir.⁽¹⁷⁾ Bu yaygın uygulanan bir seçenek olmasa da bireysel olarak değerlendirilen hastalarda göz önüne alınabilir.

Yan dal İPMN, pankreasın kistik neoplazileri içinde, tedavisi üzerinde en çok tartışma olan konudur. Her YD-İPMN hastasında ameliyat endikasyonu bulunmaz. YD-İPMN'de önemli kriterler hastanın genel durumu ve yaşıdır. Multimorbid hastalarda veya ileri yaşta hastalarda cerrahi seçeneğinden uzak durulması genellikle önerilmektedir. Şüphesiz hastanın yaşı kadar genel sağlık kondisyonu da değerlendirilmelidir.

İPMN hastalarında cerrahi veya takip seçenekleri arasındaki karar alınırken hastanın genel durumu, semp-

tom bulunup bulunmaması ve lezyonun radyolojik özellikleri göz önüne alınır. İPMN tedavisinde dünya çapında ortak bir strateji oluşturmak adına 2006 yılında *International Association of Pancreatology* (IAP) önerilen konsensüs kılavuzu (Sendai Kılavuzu) 2012 yılında gözden geçirilmiş (Fukuoka Kılavuzu) yaygın olarak kabul görmüş ve uygulanmıştır. Tanaka ve ark. Bu kılavuzu 2017 yılında gözden geçirmiş ancak kılavuzda tedavi planını etkileyen önemli bir değişiklik yapmamışlardır.⁽⁵⁾ Güncel olan Fukuoka kılavuzunun ayrıntıları Şekil 2'de belirtilmiştir. Kılavuz iki risk kategorisi tanımlamıştır. *High-Risk Stigmata* (HRS) yani yüksek risk bulguları ve *Worrisome Features* (WF) yani şüphe uyandıran nitelikler. Algoritma temelde bu iki kategorinin değerlendirilmesine dayanır.



Şekil 2: Şüpheli yan dal İPMN'ya yaklaşım için önerilen güncel algoritma.⁽⁵⁾ Bu algoritma gözden geçirilmiş Fukuoka kılavuzunun bir özetini sunmaktadır.

Bu kılavuzun uygulanmaya başlamasından sonra çeşitli eleştiriler de bildirilmiştir. Roch ve ark. çalışmalarında WF kriterlerinden sadece birinin bulunmasıyla birden fazla olması arasında İPMN'nin malignite riski anlamında fark olduğunu belirtmiş ve tek kriter pozitifliğini yeterli bulan kılavuz bu anlamda eleştirilmiştir.⁽¹⁸⁾ Görüldüğü kadar özellikle yan dal İPMN'nin tedavisiyle ilgili tartışmalar bir süre daha sürecektir ve öneriler güncellenecektir. Bu konuyla ilgili olarak daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

- (1) Mezhir JJ, Allen PJ. Cystic neoplasms of the pancreas. Epidemiology, clinical features, assessment, and management. In: Jarnagin WR (ed) *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*, 5th ed, Philadelphia, Elsevier, 2012: 901- 11.
- (2) Compagno J, Oertel JE. Microcystic adenomas of the pancreas (glycogen-rich cystadenomas): a clinicopathologic study of 34 cases. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 289-98.
- (3) King JC, Ng TT, White SC, Cortina G, Reber HA, Hines OJ. Pancreatic serous cystadenocarcinoma: a case report and review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1864-8.
- (4) Matsumoto TI, Hirano S, Yada K, Shibata K, Sasaki A, Kamimura T, Ohta M, Kitano S, Kashima K. Malignant serous cystic neoplasm of the pancreas: report of a case and review of the literature. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Mar; 39(3): 253-6.
- (5) Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, Salvia R, Shimizu Y, Tada M, Wolfgang CL. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017; 17: 738-753.
- (6) Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Domínguez I, Bassi C, Falconi M, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg* 2008; 247: 571-9.
- (7) Furukawa T, Klöppel G, Volkan Adsay N, Albores-Saavedra J, Fukushima N, Horii A, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch* 2005; 447: 794-9.
- (8) Serikawa M, Sasaki T, Fujimoto Y, Kuwahara K, Chayama K. Management of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: treatment strategy based on morphologic classification. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 856-62.
- (9) Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, Lillmoie KD. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg*. 2004 ; 239: 788-97.
- (10) Yoon WI, Ryu JK, Lee JK, Woo SM, Lee SH, Park JK, Kim YT, Yoon YB. Extrapancratic malignancies in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: prevalence, associated factors, and comparison with patients with other pancreatic cystic neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3193-8.
- (11) Siech M, Tripp K, Schmidt-Rohlfing B, Mattfeldt T, Widmaier U, Gansauge F, Görlich J, Beger HG. Cystic tumours of the pancreas: diagnostic accuracy, pathologic observations and surgical consequences. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 56-61.
- (12) Sarr MG, Murr M, Smyrk TC, Yeo CJ, Fernandez-del-Castillo C, Hawes RH, Freeny PC. Primary cystic neoplasms of the pancreas. Neoplastic disorders of emerging importance-current state-of-the-art and unanswered questions. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 417-28.
- (13) Fritz S, Hackert T, Hinz U, Hartwig W, Büchler MW, Werner J. Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Br J Surg* 2011; 98: 104-10.
- (14) Visser BC, Muthusamy VR, Yeh BM, Coakley FV, Way LW. Diagnostic evaluation of cystic pancreatic lesions. *HPB (Oxford)* 2008; 10: 63-9.
- (15) Ahmad NA, Kochman ML, Lewis JD, Ginsberg GG. Can EUS alone differentiate between malignant and benign cystic lesions of the pancreas? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3295-300.
- (16) Frankel TL, LaFemina J, Bamboat ZM, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Fong Y et al. Dysplasia at the surgical margin is associated with recurrence after resection of non-invasive intraductal papillary mucinous neoplasms. *HPB Oxf* 2013; 15: 814e21.
- (17) Bassi C, Sarr MG, Lillmoie KD, Reber HA. Natural history of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN): current evidence and implications for management. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 645-650.
- (18) Roch AM Ceppa EP, DeWitt JM, Al-Haddad MA, House MG, Nakeeb A, Schmidt CM. International Consensus Guidelines parameters for the prediction of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm are not properly weighted and are not cumulative. *HPB* 2014; 16: 929-935.



PANKREASIN NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ

Dr. Ertuğrul Göksoy, Dr. Kaya Sarıbeyoğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Pankreasın nöroendokrin tümörleri farklı klinik bulgularla ortaya çıkan ve çoğunlukla kötü huylu tümörlerdir. Nadir görülmeleri bu tümörlerin tedavisinde ortak bir protokolün gelişmesini engellemektedir. Bu bölümde pankreasın nöroendokrin tümörlerinin tanı ve tedavisindeki güncel yaklaşımları sunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: pankreas, nöroendokrin, insülinoma, gastrinoma

Abstract:

The neuroendocrine tumors of the pancreas are usually malignant and present with various clinical symptoms. They are infrequent tumors and this leads to a lack of consensus on its treatment. In this article we present the current management of pancreatic neuroendocrine tumors.

Key Words: pancreas, neuroendocrine, insulinoma, gastrinoma

Giriş

Nöroendokrin tümörler vücudun değişik yerlerinde nöroendokrin sistem içinde yer alan hücrelerden köken alan neoplazilerdir. Pankreasın nöroendokrin tümörleri (PNET) ise farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen ve tüm pankreas neoplazilerinin yaklaşık %1 ila 2'sini oluşturan nadir tümörlerdir.⁽¹⁾ Son yıllarda yapılan çalışmalarla PNET'nin pankreasın pluripotent kök hücrelerinden köken aldığı anlaşılmıştır.⁽²⁾ PNET hormon üreten ve üretmeyen tümörler olarak ikiye ayrılabilirler. Hormon üreten tümörlerden gastrin, insülin, vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP), glukagon ve somatostatin gibi farklı hormonlar salınabilir ve bu hormonların etkilerine paralel olarak değişik klinik tablolar ortaya çıkabilir. Bu hormon-aktif tümörler tüm PNET'nin yaklaşık %10'unu oluştururken geriye kalan %90'luk geniş grupta tanı anında herhangi bir hormon salınımı görülmez.⁽³⁾

PNET çoğunlukla sporadik olarak ortaya çıkan tümörlerdir. Bununla birlikte nadiren bazı kalıtsal klinik sendromların içinde yer alabilirler. Bu sendromlar multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN Tip 1), von Hippel-

Lindau sendromu, tüberöz sklerozis sendromu ve nörofibromatozis tip 1'dir.⁽⁴⁾

Bu bölümde PNET'nin genel özellikleriyle birlikte güncel tanı ve tedavi yöntemleri tartışılacaktır.

Sınıflama ve Prognoz

PNET'nin yaygın olarak kullanılan üç sınıflaması mevcuttur. Bunlar WHO (Dünya Sağlık Örgütü), TNM sınıflaması ve ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) sınıflamalarıdır. WHO sınıflamasında tümör çapı, mitoz sayısı, vasküler invazyon ve Ki-67 pozitif hücre yüzdesi parametreleri kullanılmaktadır. PNET bu parametreler ışığında iyi diferansiyel tümör, iyi diferansiyel karsinom ve kötü diferansiyel karsinom olarak ayrılır.⁽⁴⁾ TNM sınıflamasında tümör çapı, lenf düğümü tutulumu ve metastaz durumuna göre evreleme yapılır.⁽⁵⁾ ENETS sınıflamasında ise TNM sınıflaması revize edilmiştir.⁽⁶⁾ Öte yandan mitoz sayısı ve Ki-67 pozitifliği bulunan hücrelerin yüzdesi temel alınarak PNET Grade 1, 2 ve 3 olarak da ayrılmaktadır. Grade 1 ve 2 görece iyi diferansiyel PNET, Grade 3 agresif seyirli kötü diferansiyel PNET işaret eder.

Bu sınıflamalar PNET'lerin sadece tümör çapından bağımsız biyolojik tavırlarını değerlendirebilmek için ortaya çıkmıştır. Birçok klinik çalışma ile bu sınıflamaların klinik anlamları değerlendirilmiştir. Güncel bir çalışmada ENETS sınıflamasının diğer sınıflamalara göre hastaların prognoz tahminini daha uygun şekilde yaptığı bildirilmiştir.⁽⁷⁾

PNET'lerin farklı klinik seyirleri ve nadir görülme-leri genel bir görüş birliğine varılmasına engel olmaktadır. Bununla birlikte günümüzdeki yaygın görüşe göre yüksek mitoz sayıları, yüksek Ki-67 yüzdeleri ve ileri TNM evreleri kötü prognoza işaret etmekte ve agresif tedavileri gerektirmektedir.⁽⁸⁾

Hormon Salgılayan PNET, Klinik Özellikler ve Tedavi

İnsulinoma

İnsulinoma hormon salgılayan PNET arasında en sık görülen tümördür. Bu tümörler çoğunlukla selimdir ve diğer PNET'ye kıyasla en iyi prognoza sahiptir. İnsulinoma kadınlarda daha sık görülür ve ağırlıklı olarak 50-60 yaşları döneminde ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %3 kadarında, insülinoma MEN Tip 1 sendromunun bir parçasıdır.⁽⁹⁾ Sporadik tümörler unifokal iken MEN sendromunda tümörler genellikle multifokaldir.

İnsülinoma adından da anlaşılacağı üzere insülin salgılar. Bu nedenle hastalarda hipoglisemi atakları ve nörolojik semptomlar sıklıkla görülür. Nörolojik semptomlar arasında güçsüzlük, mental değişiklikler, epileptik nöbetler ve geç dönemde komadır.⁽⁴⁾ Hipoglisemi atakları sırasında terleme, anksiyete taşikardi vs. gibi bulgularla karşılaşılır. İnsülinoma hastaların psikolojik durumunu da etkileyen bir tümördür.

Whipple insülinoma tanısı için bir triad tanımlamıştır. Bunlar açlıkta veya egzersiz sonrasında hipoglisemi semptomları, semptomlar sırasında 45 mg/dL ve altında glukoz düzeyleri ve semptomların oral beslenmeyle azalması şeklindedir. Bununla birlikte hipoglisemi sırasında insülin / glukoz oranının 0,3'un üzerinde olması ve C-peptid suppresyon testi daha nesnel bilgi veren incelemelerdir.⁽¹⁰⁾

İnsulinomanın görüntüleme yöntemleriyle saptanması her zaman kolay olmayabilir. Bu amaçla ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans tomografi sıklıkla kullanılmaktadır. Öte yandan endosonografinin son dönemde sıkça uygulanmaya başlanması insülinoma lokalizasyon araştırmasında başarıyı arttırmıştır. İnsülinomalara vasküler tümörlerdir ve arteryel fazda görülebilirler. İnsülinomanın peroperatif görüntülemesi bazı durumlara gerekli olabilmektedir. Bu amaçla intraoperatif Doppler ultrasonografinin yararlı bir tetkik olabileceği bildirilmiştir.⁽¹¹⁾ İnsülinoma tanısında çeşitli

nükleer görüntüleme yöntemleri denenmişse de anlamlı başarı oranları yakalayan ve yaygın kabul gören bir yöntem henüz yoktur.

İnsülinomanın yegâne küratif tedavisi cerrahidir. Bununla birlikte hastanın cerrahi öncesi nörolojik durumunun stabilleşmesi ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesi önem taşır. Bu amaçla glukoz infüzyonları, sık aralıklarla beslenme, diazoksit ve somatostatin tedavileri uygulanmaktadır. İnsülinomalara büyük oranda selim tümörler olduğundan enükleasyon gibi sınırlı rezeksiyon genellikle tercih edilmektedir. Enükleasyon sınırlı bir girişim olsa da postoperatif pankreas fistülü riski yüksek olduğu unutulmamalıdır.⁽¹²⁾ Enükleasyonun yanında tümörün çapı ve yerleşimine göre distal pankreatektomi, kuyruk rezeksiyonu veya pankreatoduodenektomi gibi daha geniş rezeksiyonlar da uygulanabilir. Öte yandan insülinomanın cerrahi tedavisinde laparoskopinin de başarıyla uygulanabildiği bildirilmektedir.

Gastrinoma (Zollinger-Ellison Sendromu)

Gastrinoma, insülinomadan sonra en sık 2. Hormon üreten PNET'dir. Yavaş ilerleyen bir tümör olmasına karşın olguların yaklaşık çoğunluğu kötü huyludur. Tümör multisentrik olma eğilimindedir, karaciğer ve lenf düğümü metastazı olasılığı %70-80 kadardır.⁽¹⁰⁾

Gastrinomadaki aşırı gastrin üretilmesi asit hipersekresyonuna ve gastrointestinal ülserlere neden olur. Bu durumun diğer adı Zollinger-Ellison sendromudur. Ülserler alışıksız olmaksızın yerleşimlerde görülebilmektedir. Ülserin yanında diare, karın ağrısı, bulantı ve kilo kaybı görülebilir. Gastrinoma tanısı klinik şüphe ve ayrıntılı inceleme sonucu konulabilir.

Tanıda açlık serum gastrin düzeylerinin tayini önemlidir. Bununla birlikte sekretin stimülasyon testi veya kalsiyum infüzyon testi de uygulanabilir. Bu biyokimyasal incelemeler gastrin düzeyindeki anormal yükselmeleri araştırmayı amaçlar.

Gastrin düzeyindeki yükselmenin tespiti sonrası tümörün yerleşimini saptamak aşamasına gelinir. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans tomografi gibi yöntemlerle tümör saptanabilir. Somatostatatin reseptör sintigrafisi, viseral anjiyografi veya endoskopik ultrasonografi gibi yöntemler de tümörün saptanmasını kolaylaştırır.

Cerrahi rezeksiyon rezektabl olgularda küratif tedavi seçeneğidir. Gastrinomaların çoğunluğu, köşeleri sistik kanallı koledokla birleştiği nokta, duodenumun 2. ve 3. bölümlerinin birleşim yeri ve pankreas boynu olan "Gastrinoma üçgeni" içinde yer alır. Küçük duodenum tümörleri (<5mm) enükleasyon ile çıkarılabilir. Enükleasyona müsait pankreas gastrinomalarında da bu sınırlı rezeksiyon uygulanabilir. Ancak daha geniş tümörlerde

duodenopankreatektomi gibi geniş rezeksiyonlar uygulanmalıdır. Duodenum gastrinomalarında tümörü saptayabilmek için duodenotomi, bimanuel palpasyon ve intraoperatif ultrasonografi uygulanır.⁽⁴⁾

Metastatik hastalıkta sitoredüktif cerrahi, karaciğer rezeksiyonları, karaciğere yönelik lokorejyonel tedaviler (kemoembolizasyon, radyoembolizasyon vs), sistemik kemoterapi, biyolojik tedavi (somatostatin) ve karaciğer nakli gibi birbirinden çok farklı tedaviler denenmiştir.⁽¹³⁾ Sistemik kemoterapinin yaşam süresini arttırdığı bildirilmekteyse de metastatik hastalıkta hangi tedavi stratejisinin izleneceği konusunda henüz görüş birliği bulunmamaktadır.

Glukagonoma

Glukagonoma oldukça nadir görülen bir tümördür. Klinik tabloda diyabet, nekrotik migratuar eritem kilo kaybı, stomatit, diyare, depresyon ve tromboembolizm yer alır.⁽¹⁰⁾ Tanıda açlık glukagon düzeyinin yüksek saptanması tanı koydurucudur. Bununla birlikte birçok hastada tanı geç konulduğundan tanı anında tümör genellikle büyüktür.

Glukagonomanın görüntülemesinde ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans tomografi gibi standart görüntüleme yöntemleri çoğu zaman yeterlidir.

Glukagonomaların yaklaşık %60-70'i kötü huyludur ve tanı anında R0 rezeksiyon ancak hastaların %30'unda mümkün olabilmektedir.⁽¹⁴⁾ Tümörlerin çoğunluğu gövde ve kuyruk yerleşimlidir, rezektabl olgularda distal pankreatektomiyle R0 şansı yakalanabilir.

Metastatik olgularda somatostatin analogları, dakarbazin ve streptozotosin kullanılmaktadır. Karaciğer metastazlarında ise rezeksiyon, lokorejyonel tedaviler (ablasyon, kemoembolizasyon) ve karaciğer nakli vs. gibi farklı yöntemler denenmiştir. Bu hastalarda kararların multidisipliner olarak alınması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Vazoaktif İntestinal Peptid Tümör

Oldukça nadir görülen tümörlerdir. Genellikle selimdir ve 3 ila 5 cm'lik soliter bir lezyon şeklinde ortaya çıkar.⁽⁴⁾ Tipik klinik bulgusu şiddetli diyaredir. Buna steatore, safra taşları, hipokalemi ve glukoz intoleransı ilave olabilir. Ayırıcı tanısı oldukça zor olan bu tümörlerde tanıyı koymak çok uzun zaman alabilir. Tanı plazma vazoaktif intestinal peptid düzeyindeki yükselmeyle konulur. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans tomografi gibi yöntemlerle tümör büyüklüğü ve çevre yapılarla ilişkisi ortaya konulur.

Somatostatin reseptör sintigrafisi ile tümörün reseptör ekspresyonu ve metastazlar araştırılır. Somatostatin

analoglarının tedavide önemli yeri vardır.⁽¹⁰⁾ Bununla birlikte mümkünse radikal cerrahi uygulanmalıdır. Ancak bu yapılamıyorsa semptom kontrolü için debulking cerrahisi de yapılabilir.

Somatostatinoma

Somatostatinomalar oldukça nadir tümörlerdir. Klinik tablonun tanımlandığı somatostatinoma sendromunda hiperglisemi, kolelitiasis, steatore ve diyare yer alır. Ancak hastaları birçoğunda bu sendrom görülmez.⁽¹⁵⁾ Tümör genellikle soliter ve büyüktür. Tanıda *somatostatin-like immunoreactivity* (SLI) düzeyine bakılır.⁽¹⁵⁾

Yegâne küratif tedavi seçeneği cerrahidir. Ne var ki tanı anında birçok hastada metastaz bulunmaktadır. Sistemik tedavide somatostatin analogları, interferon – alfa ile semptomlar kontrol edilmeye çalışılabilir. Metastaz yapmamış olgularda prognoz mükemmeldir.

Hormon Salgılamayan PNET ve Tedavisi

PNET'lerin büyük çoğunluğu hormon salgılamaz. Klinik tabloda özellikli bir semptom saptanmaz. Hastaların çoğunda spesifik karın ağrısı veya başka nedenlerle yapılan görüntüleme yöntemleriyle tanı konulur. Karşılaştırmalı bilgisayarlı tomografi birçok hastada tanı koydurucu bilgiler sunmaktadır. Öte yandna somatostatin reseptör sintigrafisiyle hem evreleme yapılabilir hem de ameliyat sonrası somatostatin analogu tedavisi için hazırlık yapılmış olunur.

Hastalarda nöroendokrin tümörler pankreas adenokarsinomuna göre daha çok ekspansiyonla ilerleyen tümörlerdir. PNET'de mümkünse onkolojik cerrahi uygulanmalıdır. Güncel NCCN kılavuzunda tümör büyüklüğüne bakılmaksızın, mümkün olan durumda cerrahi rezeksiyon önerilmektedir.⁽⁵⁾

Metastatik Hastalık

PNET'nin karaciğer metastazlarında adenokarsinomdan farklı olarak karaciğer rezeksiyonu tercih edilen tedavi yöntemidir. R0 rezeksiyonun yapılabildiği olgularda rezeksiyon en iyi prognoza sahip seçenektir.⁽⁴⁾ Bununla birlikte karaciğer nakli de gündeme gelmiş tedavi seçenekleri arasındadır. Ancak bu tedavinin başarı oranları hepatoselüler kanser için yapılan karaciğer nakline göre daha kötüdür.

Cerrahi girişim yapılamayan olgularda everolimus, sunitib, Lutesyum tedavisi, sitotoksik kemoterapi veya karaciğerin diğer lokorejyonel tedavilerinden birisi seçilebilir.⁽⁵⁾

KAYNAKLAR

- (1) *Paniccia A, Edil BH, Schulick RD. Pancreatic Neuroendocrine Tumors: an Update. Indian J Surg 2015; 77: 395-402*
- (2) *Vortmeyer AO, Huang S, Lubensky I, Zhuang Z. Non-islet origin of pancreatic islet cell tumors. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 1934-8*
- (3) *Cusati D, Zhang L, Harmsen WS, et al. Metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine carcinoma to liver: surgical treatment and outcomes. J Am Coll Surg 2012; 215: 117-24*
- (4) *Moo-Young TA, Prinz RA. Endocrine tumors of the pancreas. In: Jarnagin WR (ed) Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, 5th ed, Philadelphia, Elsevier, 2012: 934-44*
- (5) *Neuroendocrine and Adrenal Tumors. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines for pancreatic cancer, version 2.2018.*
- (6) *Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. all other Frascati Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). Virchows Arch 2006; 449: 395-401*
- (7) *Gao S, Pu N, Liu L, Li C, Xu X, Wang X, Lou W. The latest exploration of staging and prognostic classification for pancreatic neuroendocrine tumors: a large population-based study. J Cancer 2018; 19: 1698-1706.*
- (8) *Boninsegna L, Panzuto F, Partelli S, Capelli P, Delle Fave G, Bettini R, Pederzoli P, Scarpa A, Falconi M. Malignant pancreatic neuroendocrine tumour: lymph node ratio and Ki67 are predictors of recurrence after curative resections. Eur J Cancer 2012; 48: 1608-15.*
- (9) *Öberg K. Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas. Gland Surg 2018; 7: 20-27.*
- (10) *Connor S. Cystic and neuroendocrine tumors of the pancreas. In: Garden OJ, Parks RW (eds) Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, 5th ed, Elsevier Philadelphia, 2014: 289-303.*
- (11) *Kalafat H, Mihmanli I, Saribeyoglu K, Belli A. Intraoperative Doppler ultrasound: A reliable diagnostic method in insulinoma. Hepatogastroenterology 2007; 54: 1256 - 1258.*
- (12) *España-Gómez MN, Velázquez-Fernández D, Bezaury P, Sierra M, Pantoja JP, Herrera MF. Pancreatic insulinoma: a surgical experience. World J Surg 2009; 33: 1966-7.*
- (13) *Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome: recent advances and controversies. Curr Opin Gastroenterol. 2013 Nov; 29(6): 650-61*
- (14) *Abood GJ, Go A, Malhotra D, Shoup M. The surgical and systemic management of neuroendocrine tumors of the pancreas. Surg Clin North Am. 2009 Feb; 89(1): 249-66*
- (15) *Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012 Dec; 26(6): 737-53*

AJCC
KANSER EVRELEME ATLASI

2013

ÇEVİRİ EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY

Türkiye Kansерle Savaş Vakfı'nın hekimlere armağanıdır.

DEĞİŞİKLİKLERİN ÖZETİ

- Pankreatik nöroendokrin tümörler (karsinoid tümörler dahil) artık tek bir pankreas evreleme sistemiyle evrelendirilmektedirler.
- Ekzokrin pankreas için TNM Tanımları ve Anatmik Evre/Prognostik Gruplar altıncı versiyondan bu yana değişmemiştir.

ICD-0-3 TOPOGRAFI KODLARI

- C25.0 Pankreas başı
- C25.1 Pankreas gövdesi
- C25.2 Pankreas kuyruğu
- C25.3 Pankreatik kanal
- C25.4 Langerhans adacıkları (endokrin pankreas)
- C25.7 Pankreasın belirtilen diğer bölümleri
- C25.8 Pankreasın çakışan lezyonları
- C25.9 Pankreas, belirtilmemiş

ICD-0-3 HİSTOLOJİ KOD ARALIKLARI

8000-8576, 8940-8950, 8980-8981

ANATOMİ

Primer Bölge. Pankreas batin arka tarafında duodenumdan splenik hilusa kadar seyreden uzun ve lobüle konturlu bir organdır (Şekil 24.1). Organ küçük bir unsinat prosesli baş, boyun, gövde ve kuyruktan oluşmaktadır. Gövdenin ön yüzü midenin arka duvarıyla direk komşuluktadır ve arkasında inferior vena kava, süperior mezenterik ven, splenik ven ve sol böbrek bulunmaktadır.

Bölgesel Lenf Nodları. Pankreas çok zengin bir lenfatik ağ ile sarılmıştır ve doğru tümör evrelemesi çıkarılan tüm lenf nodlarının incelenmesini gerektirmektedir. Pankreatikoduodenektomi spesmeninin optimal histolojik değerlendirmesi minimum 12 lenf nodunun incelenmesini gerektirmektedir. Baş ve boyun yerleşimli pankreas tümörlerin standart bölgesel lenf nodu ve yumuşak doku rezeksiyonu ana safra kanalı, common hepatik arter, portal ven, posterior ve anterior enterik ven ile süperior mezenterik arterin sağ lateral duvarı boyunca seyreden lenf nodlarını içermelidir (Şekil 24.2 ve 24.3). Gövde ve kuyruk yerleşimli kanserler için bölgesel lenf nodu bölgeleri common hepatik arter, çölyak aks, splenik arter ve splenik hilus nodlarıdır. Bölgesel lenf nodlarının anatomik ayrımı gerekli değildir. Ancak, ayrı bir şekilde gönderilen lenf nodları cerrahın işaretlediği şekilde raporlanmalıdır.

Metastatik Bölgeler. Metastatik yayılım tanı anında sıktır ve tipik olarak karaciğer, peritoneal kavite ve akciğerleri tutmaktadır. Diğer bölgelere metastaz nadirdir.

YERLEŞİM TANIMI

Pankreas başı tümörleri süperior mezenterik-portal ven birleşim yerinin sağından gelişmektedirler (Şekil 24.1). Unsinat proses pankreas başının bir parçasıdır. Pankreas gövdesi tümörleri süperior mezenterik-portal ven birleşim yerinin solu ile aortun sol ucu arasında gelişmektedirler. Pankreasın kuyruk tümörleri aortun sol sınırının solundan gelişmektedirler.

Patolojik Evreleme. Pankreatikoduodenektomi materyalinde safra kanalı, pankreatik kanal ve süperior mezenterik arter sınırları gros ve mikroskobik olarak değerlendirilmelidir. Süperior mezenterik arter sınırı retroperitoneal, mezopankreatik ve unsinat sınır olarak da adlandırılmaktadır. Total pankreatektomi materyalinde safra kanalı ve retroperitoneal sınırlar değerlendirilmelidir. Duodenal (pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi ile) ve mide (standart pankreatikoduodenektomi ile) sınırları nadiren tutulmaktadır ancak durumları patoloji raporunda belirtilmelidir. Sınırların raporlanması şu sınırların belgelenmesiyle kolaylaşacaktır; (1) ana safra (hepatik) kanalı, (2) pankreas boynu, (3) süperior mezenterik arter sınırı, (4) diğer yumuşak doku sınırları (posterior pankreatik, vb), duodenum ve mide.

Süperior mezenterik arter sınırına (süperior mezenterik arter sağ lateral sınırına yakın perinöral doku içeren yumuşak doku, Şekil 24.4), çoğu lokal yinelemelerin pankreas yatağında bu sınır boyunca meydana gelmesinden dolayı özellikle dikkat edilmelidir. Vena kavanın ön yüzü ile pankreas ve duodenumun arka yüzü arasındaki yumuşak doku posterior pankreatik sınırı (retroperitoneal sınır değil) temsil etmektedir. Süperior mezenterik arter sınırı (retroperitoneal veya unsinat sınır) materyalin gros incelemesinin bir parçası olarak boyanmalı ve materyal daha sonra histolojik analiz için boyalı sınıra dik bir şekilde kesilmelidir. Tümörün sınıra en yakın mikroskobik uzanımı milimetre cinsinden kayıt edilmelidir.

PROGNOSTİK ÖZELLİKLER

Adenokarsinom. Pankreasın lokalize non-metastatik adenokarsinomu nedeniyle cerrahi rezeksiyon yapılan hastalar %20'lik bir uzun dönem sağkalım ve 12-20 aylık bir medyan sağkalıma sahiptirler (Tablo 24.1). Lokal ileri non-metastatik hastalığı olan vakalar 6-10 aylık bir medyan sağkalıma sahiptirler (Tablo 24.2). Metastatik hastalar hastalık uzanımı, performans durumu ve sistemik tedaviye yanıtı göre değişmekle birlikte kısa bir sağkalıma (3-6 ay) sahiptirler.

Pek çok araştırmacı kısa sağkalımla ilişkili olabilecek prognostik değişkenleri belirlemek amacıyla rezeke materyalde (belirgin bir şekilde lokalize rezektabl pankreas kanserli hastalarda) patolojik faktörleri araştırmıştır. Bölgesel lenf nodlarında metastatik hastalık, kötü diferansiye histoloji, lenfovasküler invazyon ve yüksek CA 19-9 seviyeleri kötü bir prognozla ilişkilidir. Pankreatikoduodenektomi olan hastalarda bir diğer önemli prognostik faktör yetersiz rezeksiyondur. Bu nedenle pankreatikoduodenektomi materyalinin gros ve mikroskobik değerlendirmesinde sınır incelemesi son derece önemlidir. Rezeksiyon boyutunun (R0: gros ve mikroskobik negatif sınırla tam rezeksiyon, R1:gros olarak negatif ancak mikroskobik olarak pozitif sınırlı rezeksiyon ve R2: gros ve mikroskobik olarak pozitif sınırla rezeksiyon) TNM evreleme sisteminin bir parçasının olmadığı ancak prognostik olarak önemli olduğuna dikkat edilmelidir. Arşiv materyalinin geriye dönük patolojik

incelemesi cerrahi rezeksiyon sınırı ve pozitif lenf nodu açısından doğru bilgi sağlamayabilir ve bu bilgi materyalin çıkarıldığı ve cerrahi patoloji odasına gönderildiği sırada elde edilmelidir. Pozitif olması en muhtemel rezeksiyon sınırı süperior mezenterik arter sınırındır. Bu sınır, süperior mezenterik arterin tam 3-4 cm proksimalindeki yumuşak doku sınırındır ve histolojik inceleme kesitlerinde sınır durumunu değerlendirmek üzere boyanmaktadır (Patolojik evreleme bölümüne bakınız). Gros pozitif retroperitoneal sınır bırakarak yapılan yetersiz cerrahi rezeksiyon hiçbir sağkalım avantajı sağlamamaktadır (cerrahi olmayan ve kemoradyoterapi alan hastalara kıyasla).

Nöroendokrin Tümörler. Pankreasın lokalize nöroendokrin tümöründen dolayı cerrahi rezeksiyon yapılan hastalar yaklaşık %55.4'lük bir 5-yıllık genel sağkalım oranına sahiptirler ve bu pankreatik adenokarsinomlu hastalardan anlamlı bir şekilde daha iyidir (Tablo 24.3). Rezeksiyon yapılmayanlarda 5-yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık %15.6'dır. Bu tümörlerin doğal süreci nispeten nadir olduklarından az anlaşılmaktadır ancak gösterilen prognostik faktörler hasta yaşı, uzak metastaz, tümörün fonksiyonel durumu ve diferansiyasyon derecesidir. Bu tümörlerin pankreas kanseri evreleme sistemine dahil edilmesi veri toplama ve prognostik faktörlerin tanımlanması sürecini iyileştirmeye olanak sağlayacaktır. Bu tümörlerin "benign" veya "malign" olarak sınıflandırılması çelişkilidir ve tüm pankreatik nöroendokrin tümörler benign ya da malign oluşuna bakılmadan evrelendirilmelidirler.

TNM TANIMLAMALARI

Primer Tümör (T)*

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ*
T1	En büyük boyutu 2 cm veya daha küçük ve pankreasa sınırlı tümör (Şekil 24.5)
T2	En büyük boyutu 2 cm'den büyük ve pankreasa sınırlı tümör (Şekil 24.5)
T3	Çölyak aks veya süperior mezenterik artere invaze olmadan pankreas dışına uzanım gösteren tümör (Şekil 24.6A, B, C, D)
T4	Çölyak aks veya süperior mezenterik artere invaze tümör (unrezektabl tümör) (Şekil 24.7)

*Bu "PanINIII" sınıflamasını da içermektedir

Bölgesel Lenf Nodları (N)

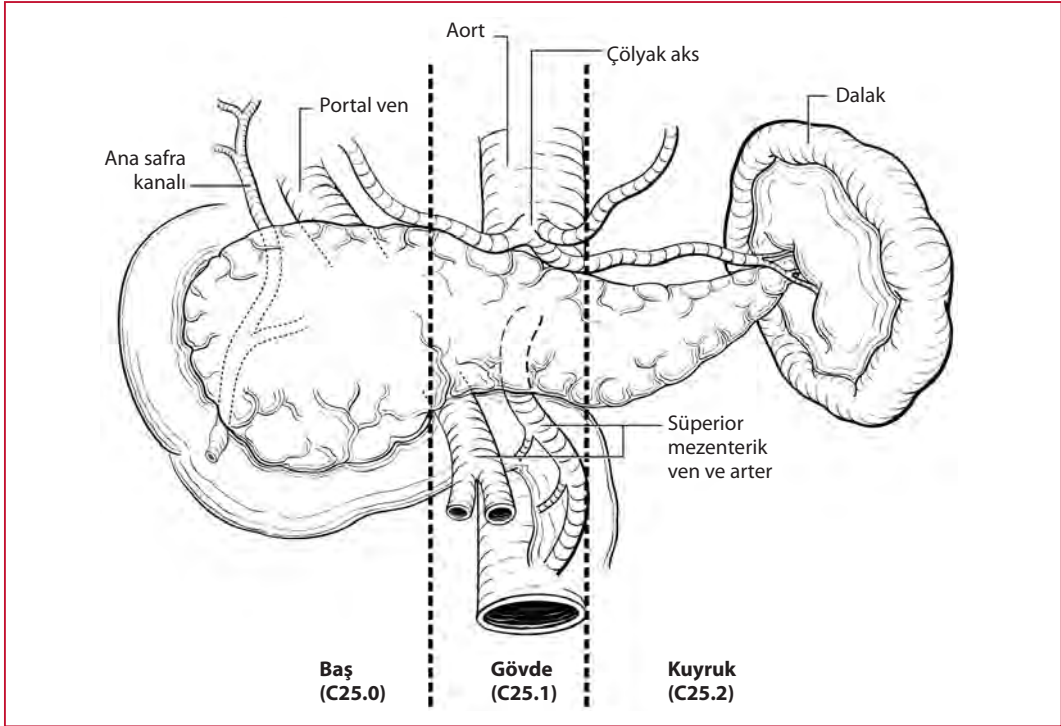
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var (Şekil 24.8A, B, C, D)

Uzak Metastaz (M)

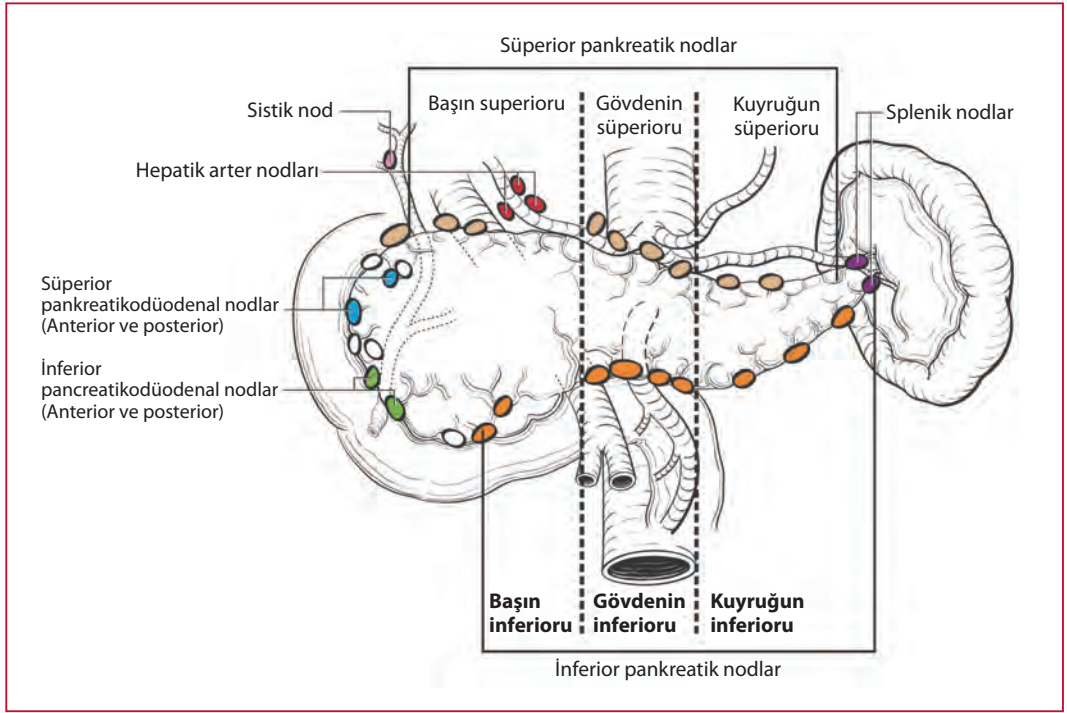
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

ANATOMİK EVRE/PROGNOSTİK GRUPLAR

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



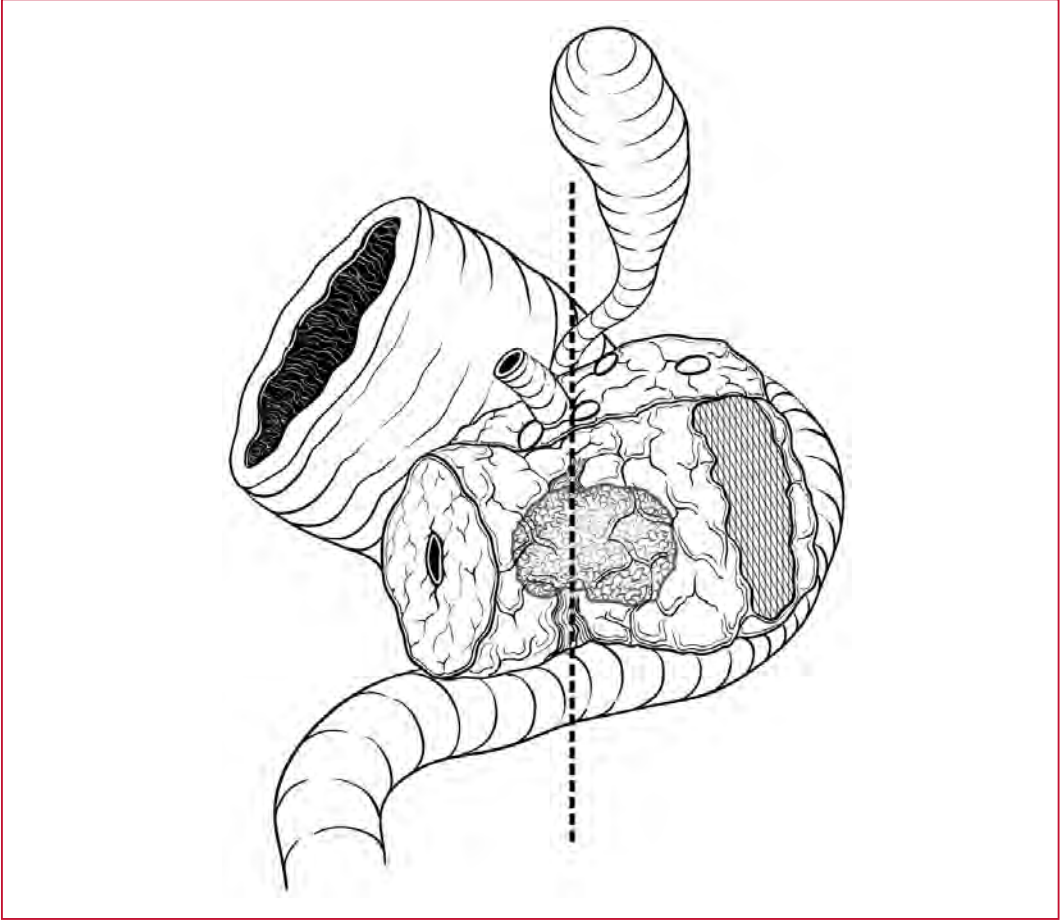
ŞEKİL 24.1. Pankreasın anatomik alt bölgeleri



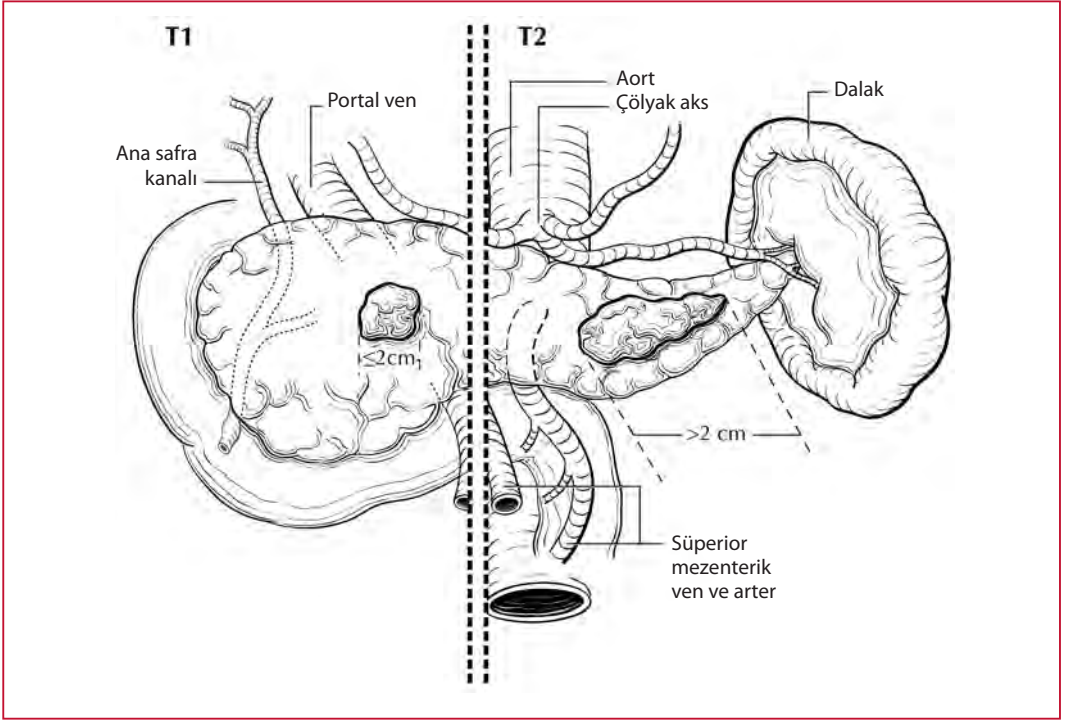
ŞEKİL 24.2. Pankreasın bölgesel lenf nodları (önden görünüm).



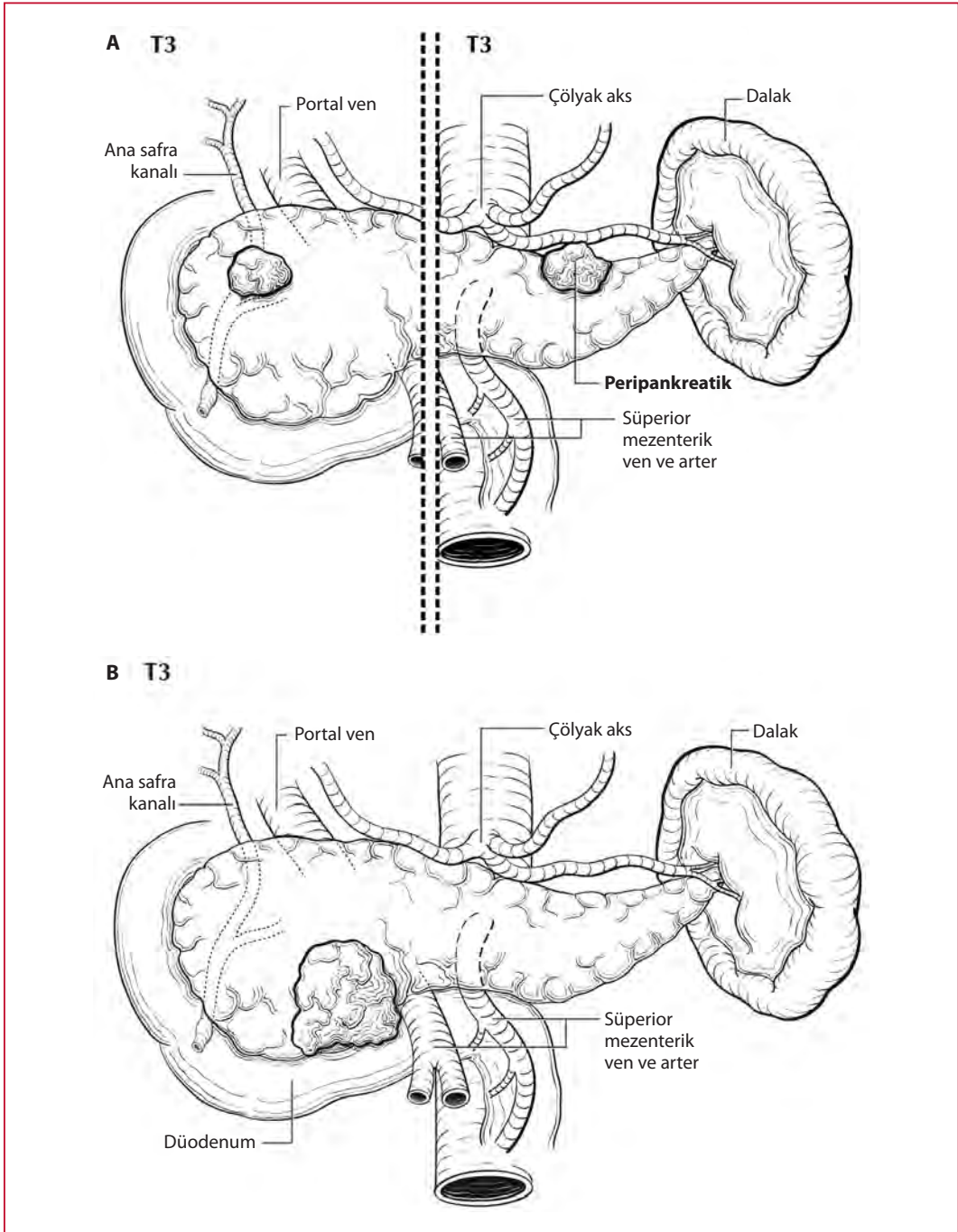
ŞEKİL 24.3. Pankreasın bölgesel lenf nodları (retroperitoneal damarlar ve lenf nodlarını göstermek üzere pankreas gövdesinin çıkarılmış olduğu ön görünüm)



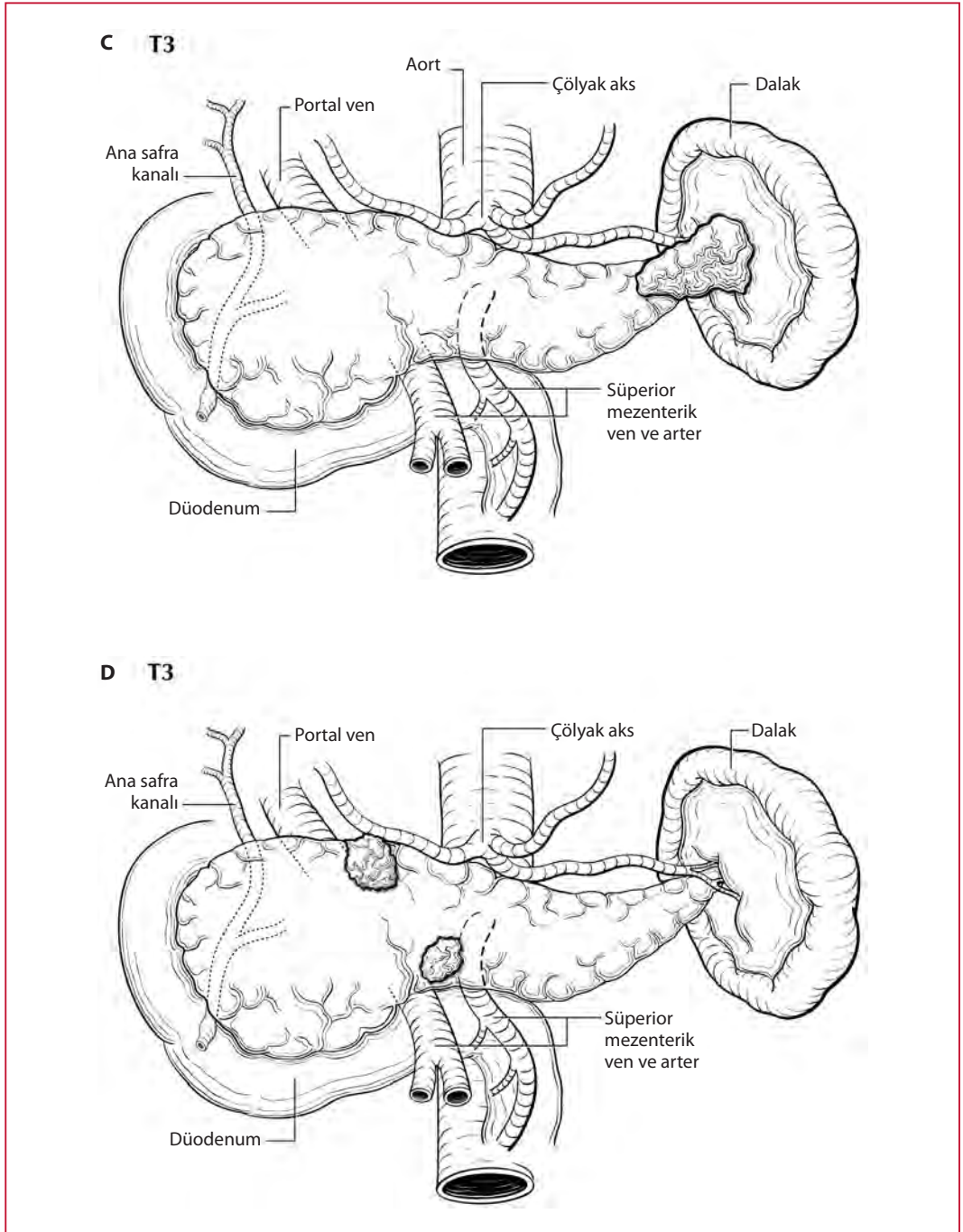
ŞEKİL 24.4. Pankreas başının kesikli çizgi ile portal ve süperior mezenterik venlerin birleştiği yerin gösterildiği ön görüntüsü. Taralı bölge uncinat çıkıntının sınırlarını göstermektedir.



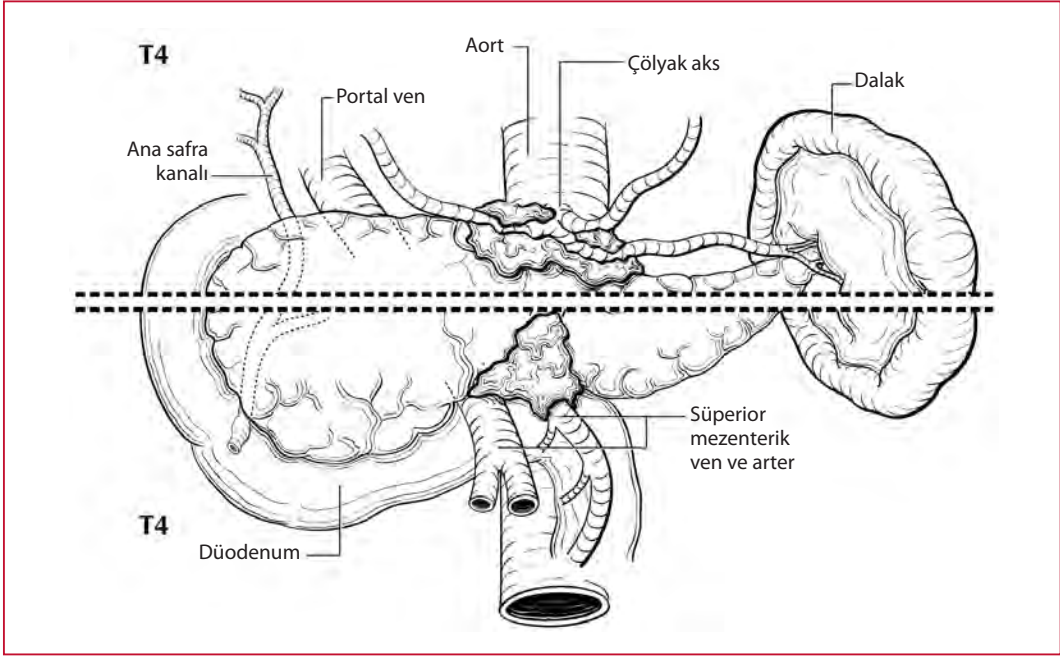
ŞEKİL 24.5. T1 (kesikli çizginin sol tarafı), en büyük boyutu 2 cm veya daha küçük ve pankreasa sınırlı tümör olarak tanımlanmaktadır. T2 (Kesikli çizginin sağ tarafı), En büyük boyutu 2 cm'den büyük ve pankreasa sınırlı tumor olarak tanımlanmaktadır.



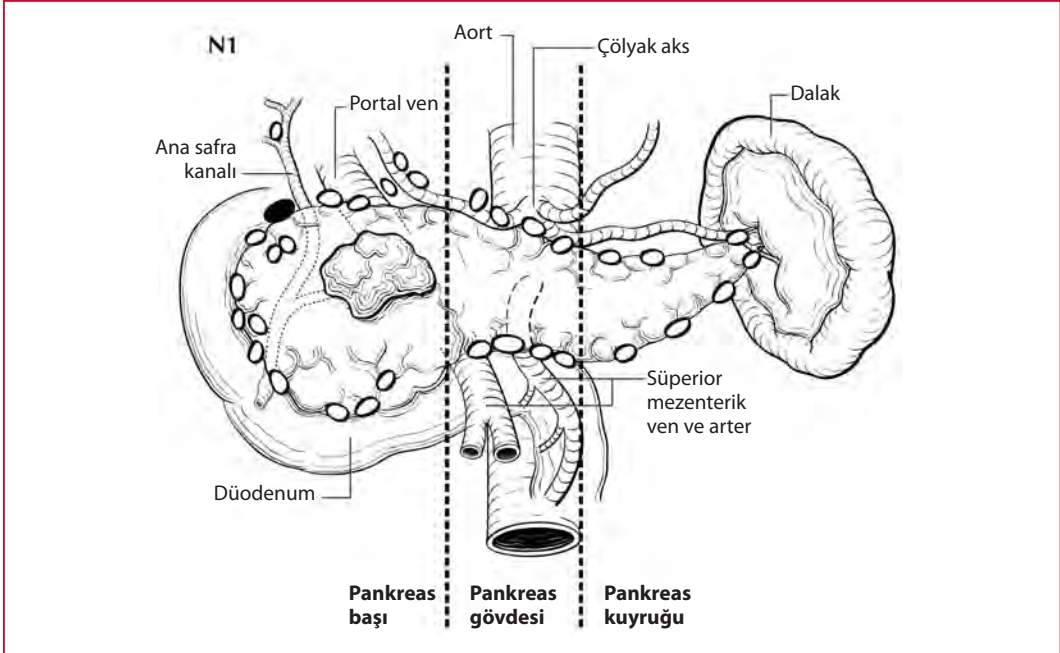
ŞEKİL 24.6. (A) çölyak aks veya superior mezenterik artere invaze olmadan pankreas dışına uzanım gösteren tumor olarak tanımlanan T3'ün iki ayrı görüntüsü. Noktalı çizginin solunda: Tümör süperior mezenterik arteri tutmadan ana safra kanalına invaze. Noktalı çizginin sağı: Tümör çölyak aksı tutmadan peripankreatik dokulara invaze. (B) T3: Tümör süperior mezenterik arteri tutmadan düodenuma invaze.



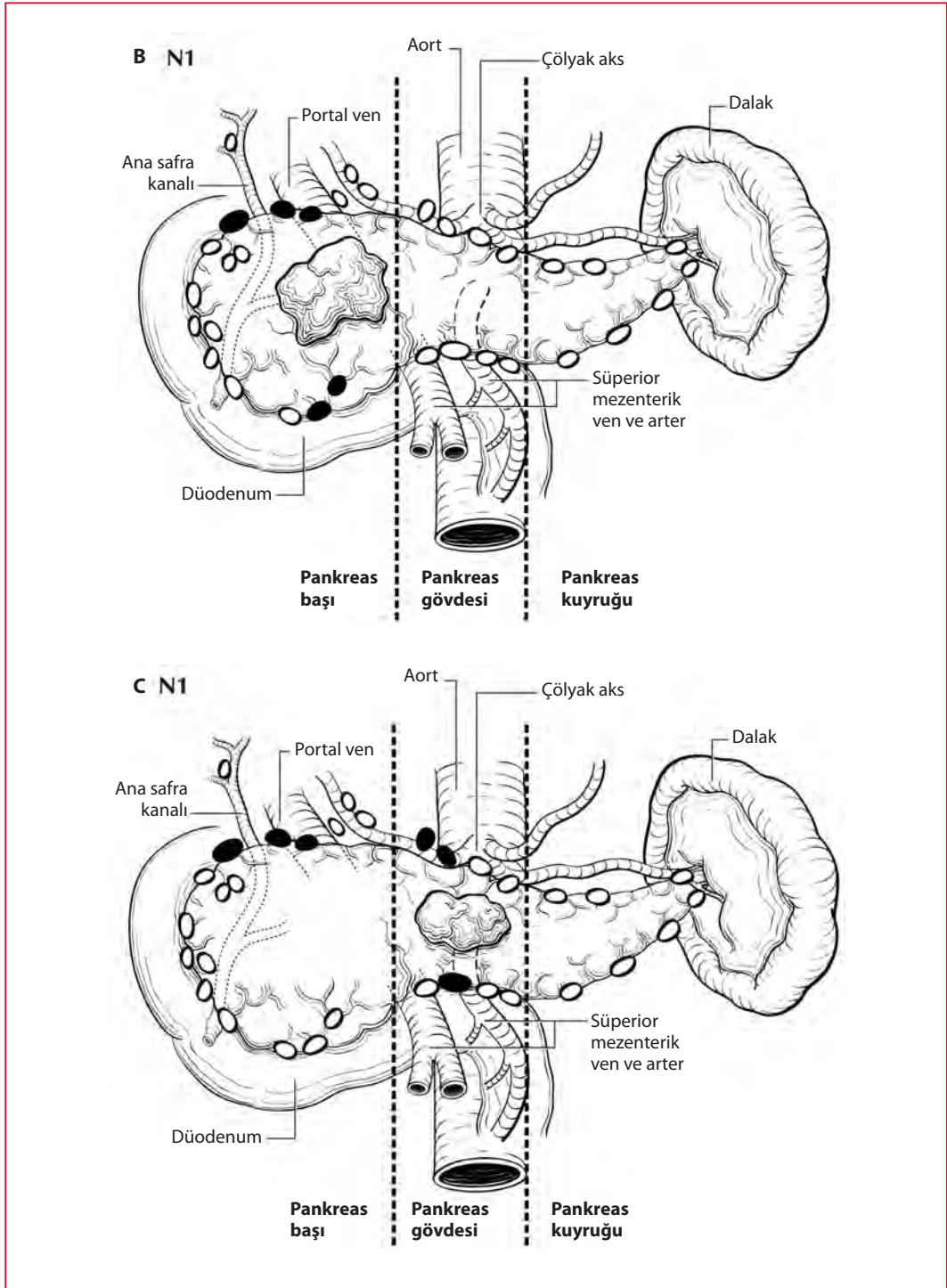
ŞEKİL 24.6. (Devamı) (C) T3: Tümör çölyak aks veya süperior mezenterik arteri tutmadan dalağa invaze. (D) Süperior mezenterik arter ve portal vene yapışık ancak sarmamış tümörü tarif eden T3'ün iki ayrı görünümü.



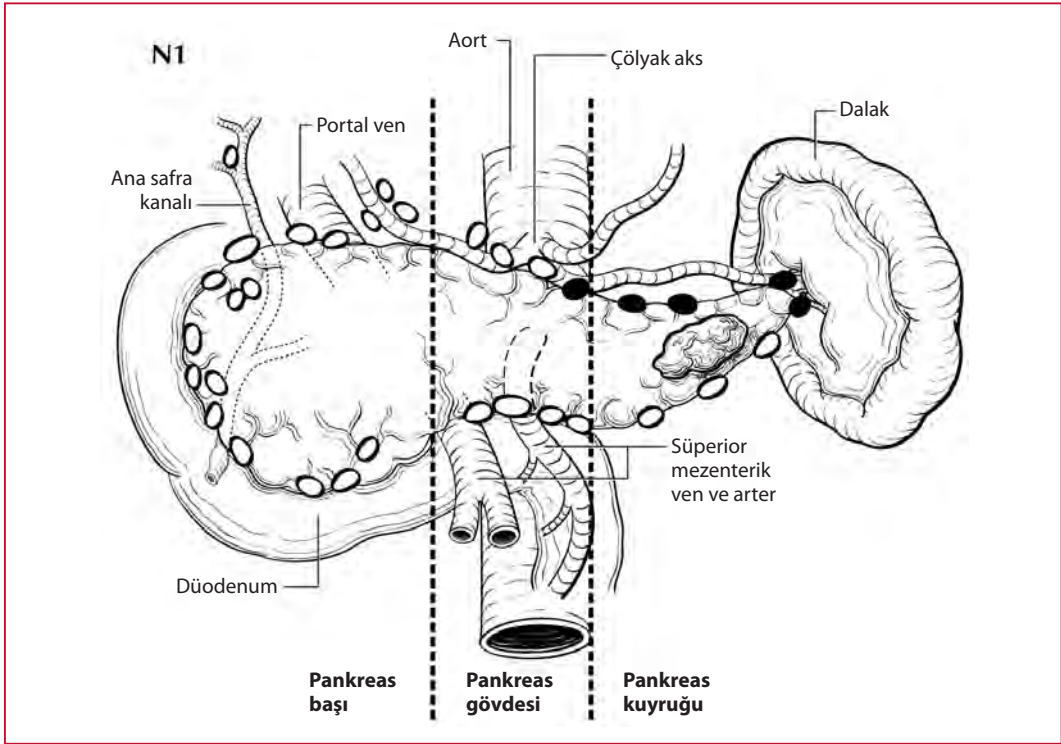
ŞEKİL 24.7. Çölyak aks (noktalı çizginin üst) ya da süperior mezenterik arteri (noktalı çizginin altı; unrazekeabl primer tümör) sarmış tümör olarak tanımlanan T4'ün iki ayrı görünümü.



ŞEKİL 24.8. N1, bölgesellenf nodu metastazı olarak tanımlanmaktadır. (A) Burada, primer tümör ve tek nodal metastaz pankreas başında yerleşmiştir.



ŞEKİL 24.8. (Devamı) (B) Burada, primer tümör ve multipl nodal metastazlar pankreas başında yerleşmiştir. (C) burada, primer tümör pankreas gövdesinde ancak multipl nodal metastazlar pankreas başı ve gövdesinde yerleşmiştir.



ŞEKİL 24.8. (Devamı) (D) Burada, Primer tümör pankreas kuyruğunda; multipl nodal metastazlar ise pankreas kuyruğu ve dalak hilusunda yerleşmiştir.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER (BÖLGEYE ÖZEL FAKTÖRLER)

(Toplanması önerilen)

Evreleme için gerekli	Yok
Klinik olarak önemli	Preoperatif CA 19-9 Preoperatif karsinoembriyonik antijen (CEA) Preoperatif plazma kromogranin A seviyesi (CgA) (endokrin pankreas) Mitotik indeks (endokrin pankreas)



Yazım Kuralları

Kanser Gündemi Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 4 ayda bir, yılda 3 kez (Ocak, Mayıs, Eylül) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSv Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçe'dir. Yazıların Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmaktadır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulacak makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayımlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4.000 kelimeyi aşmamalı; sayfanın sağ ve sol yanlarından üçer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto, "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıklı, ve her bir sayfa 200 kelimeyi aşmadan yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli; metin içinde atfları yapılmalı; ve gerekiyorsa, altyazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar) aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir:

KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı, In(Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa

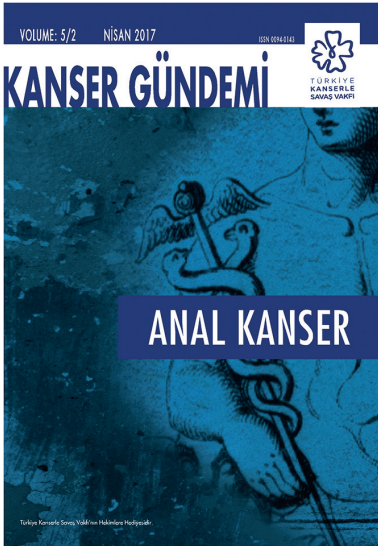
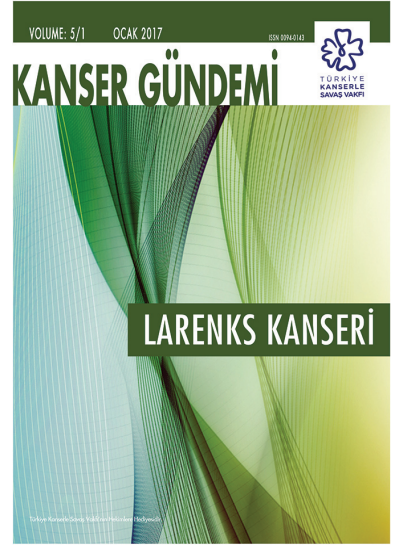
ÇEVİRİ KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa

MAKALE

Konu yazarı: makale başlığı, Dergi adı, yıl, volume: sayfa

www.kanservakfi.com



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.*

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI



www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi