



Periampuller bölge malign tümörleri nedeniyle pankreatikoduodenektomi uygulanan hastalarda mortalite ve yaşam süresi üzerine etki eden faktörler

Factors affecting survival in patients who underwent pancreaticoduodenectomy for periampullary cancers

Temel Deniz Şeren¹, Koray Topgül², Bülent Koca³, Kenan Erzurumlu⁴

ÖZET

Amaç: Periampuller bölge kanserleri nedeniyle pankreatikoduodenektomi uygulanan hastalarda mortalite ve sağkalıma etki eden faktörleri saptamak ve pankreatikoduodenektomi serimizin sonuçlarını tartışmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde, Eylül 1987 ve Ekim 2011 tarihleri arasında periampuller bölge kanserleri nedeniyle pankreatikoduodenektomi yapılan 79 hasta çalışmaya alındı. Bu retrospektif çalışmada yaş, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, tümörün diferansiyasyon durumu, preoperatif CA 19-9 düzeyi, preoperatif total bilirubin düzeyi, preoperatif albumin düzeyi, preoperatif safra drenaj girişi sağkalıma etkisi araştırılacak faktörler olarak belirlendi. Sağkalım süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Prognostik faktörlerin karşılaştırılması log-rank testi kullanılarak yapıldı ve sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörler Cox hazard regresyon testi ile belirlendi, risk oranları (RO) ve %95 güven aralıkları (GA) hesaplandı. P<0,05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Cox hazard regresyon testi sonucunda tümör boyutunun ≥ 2 cm olması (RO 2,0, %95 GA: 0,27-0,90), lenfovasküler invazyon (RO 2,9, %95 GA: 0,18-0,60), CA 19-9 ≥ 100 U/mL olması (RO 2,0, %95 GA: 0,26-0,90) ve albumin düzeyinin $< 2,5$ mg/dL olması (RO 2,7, %95 GA: 1,14-6,66) sağkalımı olumsuz etkileyen bağımsız prognostik faktörler olarak saptandı.

Sonuç: Bağımsız prognostik faktörleri periampuller kanser nedeniyle pankreatikoduodenektomi uygulanacak uygun hastaların seçiminde ve bu hastaların postoperatif sağkalımını öngörmekte kullanabiliriz.

Anahtar Kelimeler: Periampuller tümörler, pankreas kanseri, pankreatikoduodenektomi, prognostik faktör

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to determine the factors affecting survival in patients who underwent pancreaticoduodenectomy for periampullary cancers and to discuss the outcomes of our findings.

Material and Methods: This retrospective study included 79 patients who underwent pancreaticoduodenectomy for periampullary cancers between September 1987 and October 2011 in the Department of General Surgery at Ondokuz Mayıs University School of Medicine. The factors of age, tumor localization, tumor size, lymphovascular invasion, status of lymph node metastasis, tumor differentiation, preoperative CA 19-9 levels, preoperative total bilirubin levels, preoperative albumin levels, and preoperative biliary drainage were investigated to determine their influence on survival. The survival periods were calculated using the Kaplan-Meier method. The log-rank test was used for comparison of the prognostic factors. The independent prognostic factors affecting survival were determined by Cox hazard regression analysis and hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated. P<0.05 was considered as significant.

Results: The following were identified as independent prognostic factors adversely affecting survival: tumor size ≥ 2 cm (HR: 2.0, 95% CI: 0.27-0.90), lymphovascular invasion (HR: 2.9, 95% CI: 0.18-0.60), CA 19-9 levels ≥ 100 U/mL (HR: 2.0, 95% CI: 0.26-0.90), and albumin levels < 2.5 mg/dL (HR: 2.7, 95% CI: 1.14-6.66).

Conclusion: The independent prognostic factors identified in this study can be used for selection of patients for whom pancreaticoduodenectomy should be applied for periampullary cancers. These factors could help us to estimate survival rates.

Key Words: Periampullary tumors, pancreatic carcinoma, pancreaticoduodenectomy, prognostic factor

¹Çankırı Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Çankırı, Türkiye

²İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Korgun Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ordu, Türkiye

⁴Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence

Temel Deniz Şeren

Çankırı Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Çankırı, Türkiye
Tel: +90 376 213 27 27
e-posta: tdenizseren@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 07.03.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 05.09.2014

©Telif Hakkı 2015

Türk Cerrahi Derneği

Makale metnine

www.ulusalcerahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2015

by Turkish Surgical Association

Available online at

www.ulusalcerahidergisi.org

GİRİŞ

Periampuller bölge kanserleri major papilla ve 2 cm etrafından köken alan tümörleri içerir (1). Bu tümörler azalan görülme sıklığı sırasına göre pankreas başı kanserleri, ampulla Vateri kanserleri, distal koledok kanserleri ve duodenum kanserleridir (1, 2). Biyolojik davranışları ve prognozları farklı olsa da periampuller bölge kanserleri benzer klinik özellikler gösterirler ve genelde tümörün köken aldığı doku preoperatif görüntüleme yöntemleriyle ve hatta ameliyat sırasında dahi belirlenemez. Ancak hepsinin de günümüzde bilinen küratif tek tedavisi pankreatikoduodenektomidir (PD) (3). Pankreatikoduodenektomi ameliyatındaki en büyük sorunlar cerrahi işlemin karmaşıklığı ve ameliyata bağlı morbidite ve mortalite oranlarının yüksek oluşudur. 1960'lı yıllarda çoğu cerrah ameliyata bağlı mortalite oranını %20-40 olarak bildirmiştir. Bu sonuçlar uzun süreli sağkalım oranının da düşük olması ile birlikte ele alındığında ameliyatın hastalıktan daha kötü olduğu şeklinde sorgulamanın yapılmasına yol açmıştır (4). Son dönemlerde ise ameliyata bağlı mortalite oranlarının %5 olduğu bildirilmiştir (5, 6).

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri ve 3 yıllık sağkalım oranları

	Hasta sayısı (n=79) ve yüzdesi (%)	3 yıllık sağkalım (%)	p
Yaş			
<65	39 (49)	28,1	0,118
≥65	40 (51)	20,1	
Lokalizasyon			
Pankreas başı	28 (35)	9	
Nonpankreatik periampuller karsinom	51 (65)	42,2	0,02
-Ampulla Vateri	41 (52)		
-Distal koledok	7 (9)		
-Duodenum	3 (4)		
Boyut			
<2 cm	35 (44)	42,9	0,042
≥2 cm	44 (56)	25,8	
LVI			
Var	31 (39)	20,1	<0,001
Yok	48 (61)	39,3	
Lenf nodu metastazı			
Var	36 (45)	35	0,375
Yok	43 (55)	41,5	
Diferansiyasyon durumu			
İyi	38 (48)	37,1	0,245
Orta veya kötü	41 (52)	25,4	
Preoperatif CA 19-9 (U/mL)			
<100	35 (44)	41,9	0,013
≥100	44 (56)	22,3	
Preoperatif total bilirubin (mg/dL)			
<5	31 (39)	43,6	0,031
≥5	48 (61)	23,8	
Preoperatif albumin (g/dL)			
<2,5	7 (9)	0	<0,001
≥2,5	72 (91)	34,1	
Preoperatif girişim (ERCP ve/veya PTK)			
Var	42 (53)	31,2	0,737
Yok	37 (47)	30,3	

LVI: lenfovasküler invazyon; CA: karbonhidrat antijen; ERCP: endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi; PTK: perkütan transhepatik kolanjiyografi

Pankreatikoduodenektomi sonrası mortalite ve morbiditenin yüksek oluşu ve PD uygulanan hastaların sağkalım sürelerinin kısa oluşu nedeniyle periampuller bölge tümörlü hastalarda PD kararı vermeden önce ameliyata uygun hasta seçimi optimal önem arz eder. Sağkalım beklentisi daha uzun olan hastaları belirleyebilmek bu durumda önem kazanmaktadır. Biz bu çalışmada periampuller bölge malign tümörleri nedeniyle

PD uygulanan hastalarda sağkalıma etki eden bağımsız prognostik faktörleri saptamayı ve kliniğimizde uyguladığımız PD serisinin sonuçlarını ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Eylül 1987 ve Ekim 2011 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda periampuller bölge malign tümörleri nedeniyle PD yapılan, histolojik tanısı adenokarsinom olan ve tamamı rezektabl olan 85 hastanın tıbbi kayıtları incelendi. Beş hasta dosya bilgilerine ulaşılamadığından, bir hasta ameliyat sonrası 5. ayda akut miyokard enfarktüsü nedeniyle öldüğünden çalışma dışı bırakıldı ve çalışmaya 79 hasta dahil edildi. Retrospektif olarak yürütülen çalışmada yaş (<65, ≥65), lokalizasyon (pankreas, pankreas dışı), tümör boyutu (<2 cm, ≥2 cm), lenfovasküler invazyon (LVI), lenf nodu metastazı varlığı, tümörün diferansiyasyon durumu (iyi, orta-kötü), CA 19-9 düzeyi (<100 U/mL, ≥100 U/mL), preoperatif total bilirubin düzeyi (<5 mg/dL, ≥5 mg/dL), preoperatif albumin düzeyi (<2,5 g/dL, ≥2,5 g/dL) ve hastalara preoperatif safra drenaj girişimi uygulanması (tanısal ve/veya hiperbilirubinemi tedavisi için) (ERCP ve/veya PTK), sağkalıma etkisi araştırılacak faktörler olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Sosyal Bilimler için İstatistik Programı SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, IL, ABD) 15,0 kullanılarak yapıldı. Sağkalım süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Prognostik faktörlerin karşılaştırılması log-rank testi kullanılarak yapıldı ve sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörler Cox hazard regresyon testi ile belirlendi. P<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

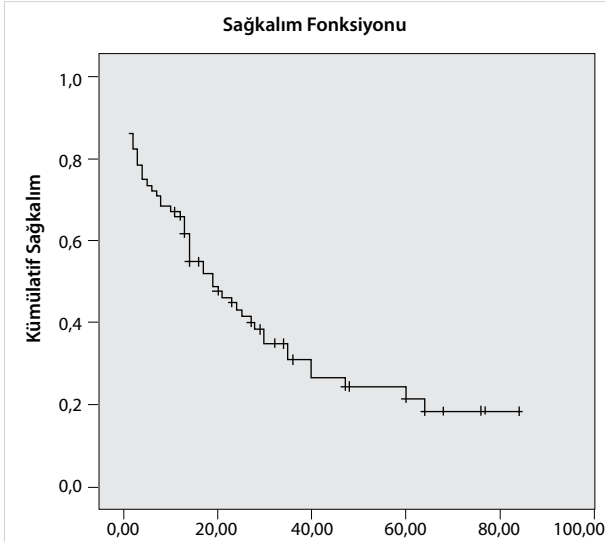
BULGULAR

Çalışmaya periampuller bölge yerleşimli, histolojik tanısı adenokarsinom olan, tamamı rezektabl olan ve PD ameliyatı yapılan 79 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 63,7 (aralık: 37-85) olarak bulundu. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama takip süresi 22,3 (aralık: 1-84) aydı. Yıllara göre yapılan ameliyat dağılımına bakıldığında 1987-1997 yıllarını kapsayan dönemde 3 hastanın ameliyat edildiği ve hastane mortalitesinin gözlenmediği, 1998-2007 yıllarını kapsayan on yıllık dönemde 32 hastanın ameliyat edildiği ve hastane mortalitesinin 6 olduğu saptanmışken buna karşılık 2008-2011 yıllarını kapsayan son dört yıllık dilimde ise 44 hastanın ameliyat edildiği ve hastane mortalite sayısının 3 olduğu görüldü.

Dokuz hasta postoperatif ilk 30 gün içerisinde kaybedildi. İlk yirmi yıllık dönemde mortal seyreden ameliyat sayısı 6 iken son dört yılda mortal seyreden ameliyat sayısının 3 olduğu görüldü. Genel postoperatif hastane mortalitesi %11,3'tü. Son dört yılı içeren bölümde yapılan 44 olguda ise postoperatif hastane mortalitesi sayısının 3 olduğu ve hastane mortalitesi oranının %6,8 olduğu saptandı.

Nonpankreatik periampuller bölge tümörleri nedeniyle PD uygulanan hastalarda 5 yıllık sağkalım %33 olarak hesaplandı. Üç yıllık sağkalım oranı ise %42,2 idi. Pankreas başı kanseri nedeniyle PD uygulanan hastalarda beş yıl yaşayan hastamız olmadığı için beş yıllık sağkalımdan söz edemiyoruz, bu hasta grubunda üç yıllık sağkalım %9'dur. Pankreatikoduodenektomi



Şekil 1. Çalışmaya alınan hasta grubundaki sağkalım grafiği

mi uygulanan tüm hasta grubumuzda ise 5 yıllık sağkalımın %24 olduğu saptandı (Şekil 1).

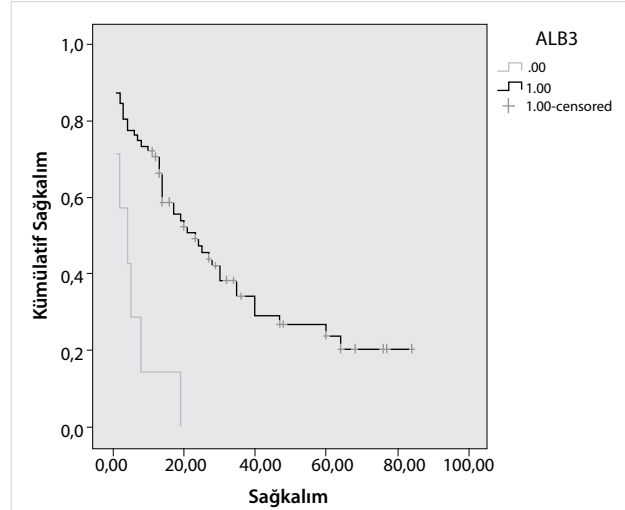
Yapılan log-rank analizinde hastaların 65 yaşından genç veya yaşlı olmasının sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olmadığı saptandı ($p=0,118$). 65 yaşından genç hastaların 3 yıllık sağkalım oranları %28,1, 65 yaş veya üzerindeki hastaların 3 yıllık sağkalım oranları %20,1 idi.

Hastaların 28'inde (%35) tümör pankreas başında yerleşmişken, 51 (%65) hastada tümör pankreas dışı periampuller yerleşimliydi. Pankreas dışı yerleşimli olanlardan 3'ü duodenum yerleşimli, 7'si distal koledok yerleşimli, 41'i ampulla Vateri yerleşimli idi. Tek değişkenli analizde PD uygulanan nonpankreatik periampuller bölge kanserlerinde, pankreatik yerleşimli kanserlere göre sağkalımın anlamlı düzeyde iyi olduğu görüldü ($p=0,02$). Tümörü pankreas yerleşimli olan hastalarda 3 yıllık sağkalım %9 iken pankreas dışı periampuller bölge kanserli hastalarda bu oran %42,2 olarak bulundu.

Çalışmada, ortalama tümör boyutu 2,1 cm (aralık: 0,7-8 cm) olarak bulundu. Hastaların 35'inde tümör boyutu <2 cm iken, 44 hastada tümör boyutu ≥ 2 cm idi. Yapılan log-rank analizinde tümör boyutu ≥ 2 cm olanlarda sağkalımın daha kısa olduğu saptandı ($p=0,042$). Tümör boyutu 2 cm ve üzerinde olan hastalarda 3 yıllık sağkalım oranı %25,8 olarak bulundu. Tümör boyutu 2 cm altında olan hastalarda ise 3 yıllık sağkalım oranı %42,9 olarak bulundu.

Yapılan istatistiksel değerlendirmede LVİ'nun sağkalım üzerine anlamlı düzeyde etki ettiği saptandı ($p<0,001$). Lenfovasküler invazyonu pozitif bulunan olgularda sağkalımın daha kötü olduğu görüldü. Lenfovasküler invazyonu pozitif olan hastalarda 3 yıllık sağkalım oranı %20,1, LVİ negatif olan hastalarda ise bu oran %39,3 olarak hesaplandı.

Hastaların 36'sında lenf nodu metastazı mevcuttu. Kırk üç hastada lenf nodu metastazına rastlanmadı. İstatistiksel analizde lenf nodu metastazının sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görüldü ($p=0,375$). Lenf nodu metastazı olan hastalarda 3 yıllık sağkalım oranı %35 olarak bulundu. Lenf nodu



Şekil 2. Preoperatif albumin değerine bağlı sağkalım grafiği ($p<0,001$)

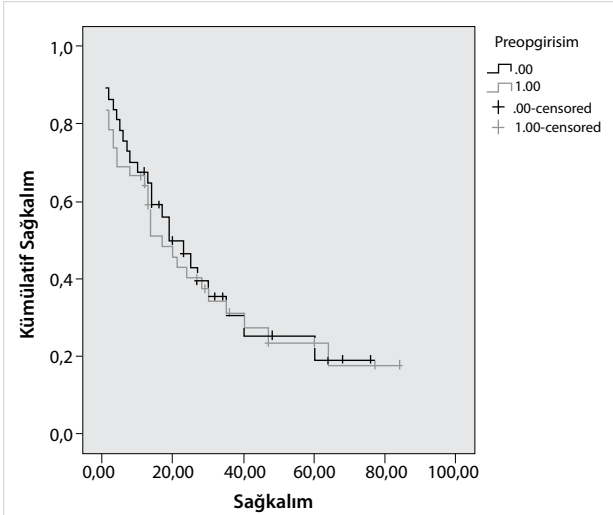
metastazı olmayan hastalarda ise bu oran %41,5 olarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil olan hastaların tümör diferansiyasyonları, iyi ve orta veya kötü diferansiye olmak üzere iki grupta sınıflandırıldı. 38 hastanın tümör diferansiyasyonunun iyi diferansiye, 41 hastanın tümör diferansiyasyonunun ise orta veya kötü diferansiye olduğu görüldü. İstatistiksel çalışmada tümör diferansiyasyonunun sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olmadığı saptandı ($p=0,245$). İyi diferansiye tümörlerde 3 yıllık sağkalım oranı %37,1 idi, orta-kötü diferansiye grupta ise bu oran %25,4 olarak hesaplandı.

Çalışmada 35 hastada CA 19-9 değerinin 100 U/mL'den küçük olduğu, 44 hastada ise CA 19-9 değerinin 100 U/mL veya 100 U/mL'den büyük olduğu görüldü. Yapılan istatistiksel analizde preoperatif CA19-9 değerinin ≥ 100 U/mL olmasının sağkalım üzerine anlamlı olarak olumsuz etki ettiği saptandı ($p=0,013$). CA 19-9 düzeyi ≥ 100 U/mL olan hasta grubunda 3 yıllık sağkalım oranı %22,3 olarak hesaplandı. CA 19-9 <100 U/mL olan grupta ise 3 yıllık sağkalım oranı %41,9 olarak bulundu.

Çalışmamızda 31 hastanın total bilirubini 5 mg/dL'nin altında ve 48 hastanın total bilirubin değeri ise 5 mg/dL veya üzerindedir. Ortalama preoperatif total bilirubin değeri 13,2 mg/dL (aralık: 0,3-34,6 mg/dL) olarak hesaplandı. Yapılan analizde total bilirubin değerinin 5 mg/dL veya üzerinde bulunmasının mortaliteyi anlamlı şekilde artırdığı saptandı ($p=0,031$). Preoperatif total bilirubin düzeyi 5 mg/dL altında olan hastalarda 3 yıllık sağkalım oranı %43,6, preoperatif total bilirubin ≥ 5 mg/dL olan hastalarda ise %23,8 idi.

Hastaların 7'sinde preoperatif albumin değerinin 2,5 g/dL'nin altında olduğu görüldü. Hastaların 72'sinde ise preoperatif albumin değerinin 2,5 g/dL'ye eşit veya daha yüksek olduğu görüldü. Ortalama albumin değeri 3,3 g/dL (aralık: 1,75-4,85 g/dL) olarak hesaplandı. Tek değişkenli analizde preoperatif albumin değerinin 2,5 g/dL veya daha yüksek olmasının sağkalım üzerine anlamlı derecede etki ettiği saptandı ($p<0,001$). Preoperatif albumin değeri 2,5 g/dL altında olan hastalarda sağkalımın daha kötü olduğu görüldü (Şekil 2). Albumin de-



Şekil 3. Preoperatif biliyer drenaj yapılmamasına bağlı sağkalım grafiği (p=0,737).

geri 2,5 g/dL altında olan hastalarda 3 yıl yaşayan hasta görülmezken, albumin değeri 2,5 g/dL veya üzerinde olan hastaların 3 yıllık sağkalım oranı %34,1 olarak bulundu.

Çalışmaya alınan hastalara preoperatif biliyer drenaj (ERCP ve/veya PTK) uygulanmasının sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak analiz edildi. Hastaların 42'sine preoperatif ERCP ve/veya PTK uygulandığı saptandı. Buna karşılık 37 hastada preoperatif herhangi bir girişim uygulanmadığı görüldü. Preoperatif girişim uygulanmasının sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olmadığı saptandı (p=0,737) (Şekil 3). Preoperatif girişimsel işlem uygulanan hastalarda 3 yıllık sağkalım oranı %31,2 olarak bulundu. Bu oran girişim yapılmamış hastalar için %30,3 idi.

Tek değişkenli analiz sonucunda anlamlı olduğu saptanan tümör yerleşimi, tümör boyutu, LVİ, preoperatif CA 19-9 düzeyi, preoperatif bilirubin ve preoperatif albumin düzeyi kullanılarak yapılan Cox hazard regresyon testi sonucunda tümör boyutunun ≥ 2 cm olması (RO 2,0, %95 GA: 0,27-0,90), LVİ olması (RO 2,9, %95 GA: 0,18-0,60), preoperatif CA 19-9'un 100 U/mL'den fazla olması (RO 2,0, %95 GA: 0,26-0,90) ve preoperatif albumin düzeyinin $< 2,5$ mg/dL olması (RO 2,7, %95 GA: 1,14-6,66) sağkalımı olumsuz etkileyen bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır (Tablo 2).

TARTIŞMA

Periampuller bölge tümörleri insidansı yaşla birlikte artan, mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan hastalıklardır. Beşinci dekadın en sık görülen gastrointestinal tümörleri periampuller tümörlerdir (7). Nuzzo (8) yaptığı çalışmada ortalama yaşı 67,4 olarak bildirmiştir. Kim ve ark.'nın (3) yaptığı çalışmada ise ortalama yaş 61,5 olarak bulunmuştur. Ülkemizde Mersin ve ark.'nın (9) yaptığı çalışmada ise medyan yaş 53 olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda ise ortalama yaş 63,7 idi.

Periampuller kanserler erkeklerde daha sık görülmektedir. Kim ve ark.'nın (3) aynı çalışmasında erkek/kadın oranı 1,5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda erkek/kadın oranı 1,2 olarak bulundu.

Pankreatikoduodenektomi periampuller bölge tümörlerinin geçerli tek küratif tedavidir (3). Pankreatikoduodenektomi

Tablo 2. Cox hazard regresyon testi sonuçları

	Risk oranı (RO)	%95 güven aralığı (GA)	p değeri
Boyut	2	0,27-0,9	0,022
LVİ	2,9	0,18-0,6	<0,001
CA 19-9	2	0,26-0,9	0,022
Albumin	2,7	1,14-6,66	0,024

LVİ: lenfovasküler invazyon; CA: karbonhidrat antijen

ameliyatındaki en büyük sorunlar cerrahi işlemin karmaşıklığı ve ameliyata bağlı morbidite ve mortalite oranlarının yüksek oluşudur. 1970'lerde birçok seride postoperatif hastane mortalitesinin %25'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (10-16). 1980'li yıllardan itibaren ise postoperatif hastane mortalitesi dramatik bir azalma olmuş ve %5'ten daha az hastane mortalitesi bildirilmeye başlanmıştır (5, 6). Uygun hasta seçimi, uygun cerrahi tekniğin seçimi, postoperatif bakım, girişimsel radyoloji desteğinin üst düzeyde sağlanmış olması mortalite ve morbiditeyi azaltıcı faktörler olmuştur. Riall ve ark.'nın (17) 1970-1999 yılları arasında periampuller adenokarsinomlar nedeniyle yaptıkları 915 hastalık PD çalışmasında hastane mortalitesi oranları 1970'li yıllarda %30 olarak bildirilirken, 1980'li yıllarda %3,6, doksanlı yıllarda ise %2,3 olarak bildirilmiştir. Hatzaras ve ark.'nın (18) yaptığı çalışmada 398 hastalık PD serisinde periampuller kanserler için perioperatif mortalite %4,6 olarak bulunmuştur. Sosa ve ark.'nın (19) yaptığı çalışmada hastaneler yaptıkları pankreatik rezeksiyon sayısına göre düşük ölçekli (< 5 işlem/yıl), orta ölçekli (5-19 işlem/yıl) ve yüksek ölçekli (> 20 işlem/yıl) olmak üzere 3 gruba ayrılmışlardır. Bu çalışmada hastane mortalitesi düşük ölçekli hastaneler için %18,8, orta ölçekli hastaneler için %6,9 ve yüksek ölçekli hastaneler için %0,9 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda postoperatif dönemde 9 hasta kaybedilmiştir ve hastane mortalitemiz %11,3'tür. Sosa'nın çalışmasına paralel olarak vaka sayımız yıllık 3,2 olarak görülmektedir. Bu vaka sayısı ile küçük ölçekli hastaneler grubuna dahil olduğumuz görülsede, yıllara göre olgu sayısı incelendiğinde özellikle son dört yılda ameliyat sayımızla orta ölçekli hastaneler grubuna dahil olmaktadır. İlk on yıllık bölümde 3 PD, ikinci on yıllık bölümde 32 PD olmak üzere yirmi yılda toplam sadece 35 vaka yapılmıştır. Buna karşılık son 4 yılda yaptığımız ameliyat sayımız 44'tür ve yıllık 11 ameliyat ortalamasıyla dahil olduğumuz grup orta ölçekli hastaneler grubudur. Sosa'nın çalışmasında düşük ölçekli hastaneler için hastane mortalitesi oranı %18,8 olarak verilmiştir. Orta ölçekli hastaneler için ise oran %6,9 olarak bildirilmiştir. İlk yirmi yıllık dönemde mortalite sayımız beş ve mortalite oranımız %17,1 iken 24 yıllık genel süreçte hastane mortalitemiz %11,3'tür ve küçük ölçekli hastaneler için iyi bir oran olmakla birlikte halen kabul edilebilir seviyede görülmemektedir. Buna karşılık orta ölçekli hastaneler grubuna dahil olduğumuz son dört yılda 44 hastamızdan sadece üçü mortal seyretilmiştir ve mortalite oranımız %6,8 olarak bulunmuştur. Günümüzde hastane mortalitesinin %5'in altında olduğu merkezler PD yapılması için uygun merkezler olarak kabul edilmektedir. %6,8'lik bu oranımız orta ölçekli hastaneler için literatürle uyumludur ve kabul edilebilir bir mortalite oranıdır. Deneyim arttıkça mortalite oranları bundan olumlu etkilenmektedir. Yine Sosa'nın (19) çalışmasında da belirttiği gibi yapılan vaka sayısının çokluğunun mortalite oranlarında azalmaya neden olmasının yanı sıra

yüksek hacimli merkezlerde tedavi ve bakım yönetiminin daha tecrübeli bir ekip tarafından dikkatli yapılmasının da bu oranın azalmasında büyük önemi vardır.

Periampuller bölge tümörlerinde mortalite ve morbiditenin yüksek oluşu ve sağkalımın düşük olması nedeniyle PD uygulanacak uygun hastaların belirlenmesi ve beklenen yaşam süresi ve kalitesine etki edecek faktörlerin tespit edilmesi önem arz etmektedir. Daha önce bu amaçla yapılmış çalışmalar mevcuttur.

Birçok yüksek hacimli merkezde kabul edilebilir mortalite ve morbidite oranıyla yapılabilmesine rağmen, PD sonrası uzun süreli yaşam beklentisi ne yazık ki kötüdür (5, 6, 20). Andersen ve ark.'nın (21) yaptığı periampuller tümörlü 117 hastalık çalışmada ameliyat sonrası 5 yıllık sağkalım %15 olarak bildirilmiştir. 2006 yılında yayınlanan bir başka çalışmada, Cameron ve ark.'nın (22) 1000 ardışık PD serisinde 5 yıllık yaşam süresi %18 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise PD uygulanan hastalarda 5 yıllık sağkalımın %24 olduğu görüldü. 3 yıllık sağkalım oranlarımız ise pankreas başı kanserleri için %9, pankreas başı haricindeki periampuller tümörler (ampulla Vateri, distal koledok ve duodenum) için ise %42,2 idi. Literatür eşliğinde değerlendirildiğinde 5 yıllık sağkalım oranımızın yüz güldürücü olduğu söylenebilir. Bizim çalışmamızda 5 yıllık sağkalımın literatürde bildirilenden daha yüksek olmasında ampulla Vateri kökenli tümörlerin oransal olarak daha fazla olmasının rol aldığını düşünmekteyiz.

Hatzaras ve ark.'nın (18) yaptığı çalışmada, periampuller bölge kanserli hastalar için yapılan tek değişkenli analizde tümörün köken aldığı doku (pankreas), cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu metastazı varlığı, LVI ve perinöral invazyon varlığının sağkalım üzerine kötü etki ettiği saptanmıştır. Cox hazard testinde ise sadece nöral invazyon varlığı ve lenf nodu metastazı varlığının sağkalıma kötü etki yaptığı saptanmıştır. Yoon ve ark. (23) cerrahi rezeksiyon uygulanan 176 pankreas kanserli hastalarıyla yaptıkları çalışmada; çok değişkenli analizde preoperatif serum total bilirubin düzeyinin >7 mg/dL olmasını ve preoperatif CA 19-9 seviyesinin 37 U/mL üzerinde olmasını sağkalıma etki eden kötü prognostik faktörler olarak bulmuşlardır. Kim ve ark.'nın (2) yaptığı benzer bir çalışmada tek değişkenli analizde tümörün pankreastan köken alması, tümör boyutunun 2 cm üzerinde olması, lenf nodu pozitifliği ve klasik PD uygulanması kötü prognostik faktörler olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada yapılan çok değişkenli analizde ise tümörün pankreastan köken alması ve lenf nodu pozitifliği kötü prognozlu bağımsız prognostik faktörler olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise tek değişkenli analizde; yaştan (<65 veya ≥65), lenf nodu metastazının, diferansiyasyon durumunun (iyi veya orta-kötü olması) ve preoperatif biliyer drenaj (PTK ve/veya ERCP) uygulanmasının prognoz üzerine etkilerinin olmadığı görüldü. Tek değişkenli analizde prognoz üzerine olumsuz etkili faktörler ise tümör boyutunun ≥2 cm olması, tümörün köken aldığı dokunun pankreas olması, LVI pozitifliği, preoperatif CA19-9 seviyesinin 100 U/mL veya üzerinde olması, preoperatif albumin düzeyinin <2,5 g/dL olması ve preoperatif bilirubin değerinin ≥5 mg/dL olması olarak saptandı. Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan değişkenlerle yapılan çok değişkenli analizde ise; tümör boyutunun ≥2 cm olması, LVI pozitifliğinin olması, preoperatif albumin seviyesinin < 2,5 g/dL olması ve preoperatif CA19-9

seviyesinin ≥100 U/mL olmasının sağkalım üzerine olumsuz etki eden bağımsız prognostik faktörler olduğu bulundu.

SONUÇ

Lenfovasküler invazyon pozitifliği postoperatif saptanabilen bir bulgu olduğundan preoperatif dönemde cerrahiye uygun hastaların seçiminde kullanılabilecek bir prognostik faktör değildir. Pankreatikoduodenektomi uygulanacak periampuller bölge kanserli hastaların seçiminde tümör boyutu, CA 19-9 düzeyi ve albumin düzeyi kullanılabilecek bağımsız prognostik faktörlerdir. Albumin düzeyi preoperatif dönemde uygun nutrisyon desteği ve albumin replasmanı ile düzeltilebilecek bir faktördür. Saptadığımız bu prognostik faktörleri PD uygulanan hastaların seçiminde ve hastaların postoperatif sağkalım oranlarını öngörmekte kullanabiliriz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden (30.11.2012) alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif özelliğinden dolayı hastalardan yazılı onam alınmayıp, hastane Etik Kurulu'nun verdiği Kurumsal Değerlendirme onamı dikkate alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - T.D.Ş.; Tasarım - T.D.Ş., K.T.; Denetleme - K.T., K.E.; Kaynaklar - T.D.Ş., B.K.; Malzemeler - T.D.Ş., B.K.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - T.D.Ş., B.K.; Analiz ve/veya yorum - T.D.Ş., K.T., B.K.; Literatür taraması - T.D.Ş., B.K.; Yazıyı yazan - T.D.Ş.; Eleştirel İnceleme - K.T., K.E.; Diğer - T.D.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine (30.11.2012).

Informed Consent: We only considered the ethical committee approval due to retrospective characteristic of the research. No written informed consent was obtained.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - T.D.Ş.; Design - T.D.Ş., K.T.; Supervision - K.T., K.E.; Funding - T.D.Ş., B.K.; Materials - T.D.Ş., B.K.; Data Collection and/or Processing - T.D.Ş., B.K.; Analysis and/or Interpretation - T.D.Ş., K.T., B.K.; Literature Review - T.D.Ş., B.K.; Writer - T.D.Ş.; Critical Review - K.T., K.E.; Other - T.D.Ş.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Noor MT, Vaiphei K, Nagi B, Singh K, Kochnar R. Role of needle knife assisted ampullary biopsy in the diagnosis of periampullary carcinoma. World J Gastrointest Endosc 2011; 3: 220-224. [CrossRef]
2. Kim K, Chie EK, Jang JY, Kim SW, Han SW, Oh DY, et al. Prognostic significance of tumour location after adjuvant chemoradiotherapy for periampullary adenocarcinoma. ClinTransl Oncol 2012; 14: 391-395. [CrossRef]

3. Kim CG, Jo S, Kim JS. Impact of surgical volume on nation wide hospital mortality after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4175-4181. [\[CrossRef\]](#)
4. Beger HG, Treitschke F, Gansauge F, Harada N, Hiki N, Mattfeldt T. Tumor of the ampulla of Vater: experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients. *Arch Surg* 1999; 134: 526-532. [\[CrossRef\]](#)
5. Beger HG, Rau B, Gansauge F, Poch B, Link KH. Treatment of pancreatic cancer: Challenge of the facts. *World J Surg* 2003; 27: 1075-1084. [\[CrossRef\]](#)
6. Jarufe NP, Coldham C, Mayer AD, Mirza DF, Buckels JA, Bramhall SR. Favourable prognostic factors in a large UK experience of adenocarcinoma of the head of the pancreas and periampullary region. *Dig Surg* 2004; 21: 202-209. [\[CrossRef\]](#)
7. Johnson CD, Ozmen MM. Pankreas kanseri. In: Temel Cerrahi. Sayek İ (ed). Ucuncu baskı. Ankara: Guneş Kitabevi. 2004: 1429-1436.
8. Nuzzo G, Clemente G, Cadeddu F, Giovannini I. Palliation of unresectable periampullary neoplasms: "surgical" versus "non-surgical" approach. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1282-1285.
9. Mersin HH, Yıldırım E, İrkin F, Berberoğlu U, Gülben K. Düşük yoğunluklu bir merkezde pankreatikoduodenektomi deneyimi. *Ulus Cerrahi Derg* 2010; 20: 18-23.
10. Howard JM. Development and progress in resective surgery for pancreatic cancer. *World J Surg* 1999; 23: 901-906. [\[CrossRef\]](#)
11. Crile G Jr. The advantages of bypass operations over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 130: 1049-1053.
12. Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients. *Ann Surg* 1975; 182: 715-721. [\[CrossRef\]](#)
13. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas: 50 years of surgery. *Cancer* 1987; 60: 2284-2303. [\[CrossRef\]](#)
14. Monge JJ, Judd ES, Gage RP. Radical pancreaticoduodenectomy: a 22-year experience with complications, mortality rate and survival rate. *Ann Surg* 1964; 160: 711-722.
15. Lansing PB, Blalock JB, Ochsner JL. Pancreaticoduodenectomy: a retrospective review 1949-1969. *Am Surg* 1972; 38: 29-86.
16. Gilsdorf RB, Spanos P. Factors influencing morbidity and mortality in pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1973; 177: 332-337.
17. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, Winter JM, Campbell KA, Hruban RH, et al. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow up. *Surgery* 2006; 140: 764-772. [\[CrossRef\]](#)
18. Hatzaras I, George N, Muscarella P, Melvin S, Ellison EC, Blomston M. Predictors of survival in periampullary cancers following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 991-997. [\[CrossRef\]](#)
19. Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA, Bass EB, Yeo CJ, Lillemoe KD, et al. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998; 228: 429-438. [\[CrossRef\]](#)
20. Michelassi F, Erroi F, Dawson PJ. Experience with 647 consecutive tumors of the duodenum, ampulla, head of the pancreas and distal common bile duct. *Ann Surg* 1989; 210: 544-556. [\[CrossRef\]](#)
21. Anderson HB, Baden H, Brahe NE, Burcharth F. Pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 545-552.
22. Cameron JL, Riall TS, Coleman JA, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006; 244: 10-15. [\[CrossRef\]](#)
23. Yoon KW, Heo JS, Choi DW, Choi SH. Factors affecting long-term survival after surgical resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Korean Surg Soc* 2011; 81: 394-401. [\[CrossRef\]](#)