TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PANKREAS KİTLELERİNDE AMELİYAT ÖNCESİ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ SONUÇLARI İLE AMELİYAT SONRASI PATOLOJİ SONUÇLARININ KIYASLANMASI

Dr. Musa ATLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2018

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PANKREAS KİTLELERİNDE AMELİYAT ÖNCESİ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ SONUÇLARI İLE AMELİYAT SONRASI PATOLOJİ SONUÇLARININ KIYASLANMASI

Dr. Musa ATLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof.Dr. Selçuk Mevlüt HAZİNEDAROĞLU

ANKARA
2018

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Musa ATLI	**Tarih:** 30/ 05/ 2018
Anabilim/Bilim Dalı	: Genel Cerrahi	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Selçuk HAZİNEDAROĞLU	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Pankreas Kitlelerinde Ameliyat Öncesi Bilgisayarlı Tomografi Sonuçları İle Ameliyat Öncesi Patoloji Sonuçlarının Kıyaslanması			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Prof.Dr.Nezih ERVERDİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Selçuk HAZİNEDAROĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç.Dr. Kamil GÜLPINAR
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

TEŞEKKÜR

Değerli bilgi ve deneyimleri ile genel cerrahi uzmanlik eğitim hayatımda benzersiz katkıları bulunan, en sıkıntılı günlerimde bile manevi desteğini her zaman hissettiğim anabilim dalı başkanımız ve çok değerli hocam sayın Prof. Dr. A. Nezih Erverdi'ye ve adeta elimden tutarak doğru cerrahi teknikleri anlamamı ve uygulamayı öğrenmemi sağlayan Prof. Dr. Mehmet Gürel'e,

Tanıdığım ilk günden, tezimin planlama ve yazım aşamasına kadar iyi niyeti ile bireysel ve bilimsel desteğini daima hissettiğim, bilimsel ufkumun genişlemesine büyük katkıları bulunan, engin bilgi ve tecrübesinin yanı sıra insanı yönü ve tıp ahlakı ile her zaman örnek aldığım, adını daima minnet, saygı ve sevgi ile anacağım sevgili hocam Prof. Dr. Selçuk M. Hazinedaroğlu'na,

Her yönüyle cerrahi eğitimime katkılarını hatırlayıp, edindiğim bu eşsiz bilimsel tecrübeleri uygulamaya çalışacağım değerli Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Beş yıllık asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım, her türlü duyguyu birlikte yaşadığımız, dostlarım olan tüm asistan arkadaşlarıma ve uzman abilerime,

Akademik hayatın heyecanını hissetmemi sağlayan tüm intern doktor arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen kliniğimizin hemşire ve personellerine,

Ve son olarak tanıdığım ilk günden son anıma kadar ihtiyacım olan her an ve her konuda en büyük desteğim sevgili eşim Merve'ye gönülden teşekkürlerimi sunuyorum.

Sevgili Eşim ve müstakbel Oğluma!.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR v
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ viii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Pankreas Anatomisi 3
2.1.1. Pankreas 3
2.1.2. Pankreatik Kanallar 3
2.1.3. Pankreasın Kanlanması 5
2.1.4. Pankreasın Lenfatikleri 6
2.1.5. Pankreas Ligamanları ve Anatomik İlişkileri 8
2.2. Pankreas Kitleleri 10
2.2.1. Tarihçe 10
2.2.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri 11
2.2.3. Pankreas Kitlelerinin Sınıflandırılması 16
2.2.4. Pankreas Kistik Tümörleri 20
2.3. Pankreas Kanseri 32
2.3.1. Sınıflandırma 32
2.3.2. Klinik Bulgular 33
2.3.3. Laboratuar ve Radyolojik Bulgular 36
2.3.4. Histopatoloji ve İmmunohistokimyasal Bulgular 40
2.3.5. Tedavi Yöntemleri 42
2.4. Pankreas Kitlelerinde Bilgisayarlı Tomografi ile Görüntüleme 47
2.4.1. Pankreas Kanserlerinde BT Görüntüleme 47
2.4.2. Pankreas Endokrin Neoplazilerinde BT görüntüleme 50
2.4.3. Pankreas Kistik Neoplazilerinde BT Görüntüleme 51
2.4.4. Pankreas Asiner Hücreli Karsinomunda BT Görüntüleme 56
3. MATERYAL VE METOD 58

4. BULGULAR 60
5. TARTIŞMA 66
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 70
ÖZET 71
ABSTRACT 73
KAYNAKLAR 75

KISALTMALAR

5-FU : Florourasil
AJCC : American Joint Committee on Cancer
BT : Bilgisayarlı tomografi
CDKN : Siklin-bağımlı kinaz inhibitörü
CEA : Karsinoembrionik antijen
DPA : Dorsal pankreatik arter
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
ERCP : Endoskopik retrograd kolanjio-pankreatografi
EUS : Endoskopik ultrasonografi
FAMMS : Familyal atipik multipl mol sendromu
FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FNA : İnce iğne aspirasyonu
HMOK : Herediter meme-ovaryen kanser sendromu
HU : Hounsfield ünitesi
IPMN : İntraduktal papiller müsinöz neoplazi
IVK : İnferior vena kava
MKN : Müsinöz kistik neoplazi
MR : Manyetik rezonans görüntüleme
MRCP : Manyetik rezonans kolanjio-pankreatografi
NET : Nöroendokrin tümör
PanNET : Pankreatik nöroendokrin tümör
PEN : Pankreas endokrin neoplazileri
PET : Pozitron emisyon tomografisi
PK : Pankreas kanseri
PKN : Pankreatik kistik neoplaziler
RAMPS : Radikal antegrad modüler pankreato-splenektomi
SKN : seröz kistadenom
SMA : Süperior mezenterik arter
SMV : Süperior mezenterik ven
SPT : Solid psödopapiller tümör

USG **:** Ultrasonografi

VKE **:** Vücut kitle endeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil **Sayfa**

2.1. Pankreasın arteryel kanlanması 5
2.2. Pankreas gövde ve kuyruk kısmının lenfatik drenajı. 7
2.3: Pankreas kuyruğunda müsinöz kistik neoplazi..... 24
2.4. Pankreas gövde ve kuyruk kısmında seröz kistadenom 27
2.5. BT'de pankreas başını tutan bir intraduktal papiller müsinöz neoplazi (IPMN) 29
2.6. Transvers ve koronal kesit BT görüntülerinde 16 yaşındaki bir kız çocuğunda geniş yayılım gösteren pankreasın solid psödopapiller tümörü. .. 30
2.7. ERCP'de pankreas kanserli bir hastada safra kanalı ve pankreas kanalındaki darlıklar. 37
2.8. Pankreas kanserinde EUS görüntüsünde tümör biyopsisi esnasında iğne görüntüsü 38
2.9. Whipple operasyonu. 44
2.10. Pankreas başında düşük atenüasyon gösteren kitle. 48
2.11. Pankreas başındaki kansere sekonder dilate pankreas kanalı..... 48
2.12. Vasküler yapıları saran ("encasement") pankreas kanseri. 49
2.13. Pankreatik parankimal (geç arteryel) fazda, pankreas başında hipervasküler bir görünümü olan pankreas endokrin neoplazisi. 51
2.14. Pankreas başında intraduktal papiller müsinöz tümör görünümü. 52
2.15. İntraduktal papiller müsinöz neoplazi.. 52
2.16. BT'de pankreas kuyruğunda düşük atenüasyon gösteren seröz kistadenom ve hepatik hemanjiom. 53
2.17. Portal fazda gösterilen pankreas başında seröz kistadenom. 54
2.18. Müsinöz kistadenokarsinom 55
2.19. Portal venöz fazda kalsifikasyonlar içeren pankreas papiller epitelyal neoplazisi. .. 56
2.20. Pankreas asiner hücreli karsinomu..... 57

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo **Sayfa**

2.1. Pankreas kanser riskini artıran sendromlar. 13
2.2. Üretilen hormona göre PanNET tipleri. 19
2.3. Dünya Sağlık Örgütü Panreatik Kistik Neoplazi Sınıflandırması..... 20
2.4. Pankreas kistik neoplazilerinin epidemiyolojik ve biyolojik karakteristikleri..... 22
2.5. Pankreasın çeşitli kistik lezyonlarında kist sıvısı analizi. 23
2.6. Primer Ekzokrin Pankreas Tümörleri DSÖ Sınıflaması 33
2.7. AJCC evreleme sistemi. 35
2.8. Pankreas Kanseri TNM Sınıflandırması 35
4.1. Hastaların Genel Demografik, Klinik ve Laboratuar Özellikleri 60
4.2. Hastaların Nihai Patoloji Raporu Sonuçları 60
4.3. Kanser Olan ve Olmayan Hastaların Genel Demografik, Klinik ve Laboratuar Özellikleri 62
4.4. Hastaların Preoperatif Stent Varlığı, Ameliyat Prosedürleri ve Ameliyat Sonrası Cerrahi Komplikasyonları 62
4.5. Hastaların Preoperatif BT Özellikleri 63
4.6. Cerrahi Piyeslerin Genel Patolojik Özellikleri 64
4.7. Preoperatif BT'nin Tümör Saptamada Sensitivite, Spesifite, Pozitif Tahmin Değeri ve Negatif Tahmin Değerleri 64
4.8. Patolojide TM Çapı ≤ 2cm Olan Kanserleri Saptamada Preoperatif BT'nin Sensitivite, Spesifite, Pozitif Tahmin Değeri ve Negatif Tahmin Değerleri.. 65
4.9. Patolojide TM Çapı > 2cm Olan Kanserleri Saptamada Preoperatif BT'ninSensitivite, Spesifite, Pozitif Tahmin Değeri ve Negatif Tahmin Değerleri..... 65

1. GİRİŞ

Pankreatik kanserler sindirim sistemindeki en agresif tümör gruplarındandır (Jemal, 2010). ABD'de 562875 hasta üzerinde yapılan tüm yaş grupları, ırklar ve cinsiyetler arasındaki araştırmada prevalansı yaklaşık %6 olarak belirlenmiştir (Jemal, 2010). Kanserden ölüm sebepleri içerisinde dördüncü sırada yer almaktadır (Jemal, 2010). Sindirim sistemi tümörleri içerisinde kolorektal kanserlerden sonra ikinci en önemli ölüm sebebidir (Jemal, 2010). Cerrahi rezeksiyon hastalığın tek kür yöntemidir ancak sadece hastaların %20'sine yakınında mümkündür (Prokesch, 2003). Cerrahi rezeksiyonun hastalarda beş yıllık sağkalım oranını %5'lerden %20'lere taşıdığı düşünülmektedir (Prokesch, 2003). Ancak cerrahi rezeksiyonun da mortalitesinin %5'ten daha az olmasına karşın, morbiditesinin %20 dolaylarında olduğu unutulmamalıdır (Warshaw, 1992). Bu yüzden tanı aşamasında tümörün cerrahi rezeksiyona uygunluğunun anlaşılması önemlidir.

Yapılan çalışmalarda özellikle dinamik 3 fazlı bilgisayarlı tomografinin pankreatik kanserleri tespit etmede geleneksel tomografiden ve manyetik rezonans görüntelemeden daha iyi olduğu ortaya konulmuştur (Kaneko, 2010; Soriano, 2004; Lu, 1997; Neoptolemos, 2001; Ellsmere, 2005; Smith, 2007). Ancak aynı çalışmalar sonucunda pozitif prediktif değerin %45 ile %90 arasında değiştiği, negatif prediktif değerin ise %80 ile %100 arasında değiştiği gösterilmiştir (Kaneko, 2010; Soriano, 2004; Lu, 1997; Neoptolemos, 2001; Ellsmere, 2005; Smith, 2007). Yani hastaların bir kısmına yanlış tanı konulmaktayken bir kısım gerçekten hasta olanların da bilgisayarlı tomografi görüntülemesi sonucu atlandığı görülmektedir. Pankreas tümörlerinin prevelansının yüksek oluşu, yüksek seviyede mortal seyretmesi, cerrahi rezeksiyonun halen tek kür yöntemi olması hastalığın seyrinin başlangıçtan itibaren vakit kaybetmeden bilinmesini önemli kılmaktadır. Bu da tümörün çapını, invazyon derecesini tam olarak bilmeyi gerektirmektedir. Vasküler rezeksiyon gereken vakalarda ameliyat içi morbidite ve ameliyat sonrası mortalite riski artar. Bu sayede cerrahi rezeksiyona uygun vakalar daha doğru seçilecek ve bu hastalarda ciddi bir sağkalım kazancı olacaktır.

Klinik pratikte bu amaçla sık kullanılan bilgisayarlı tomografi yönteminin avantaj ve dezavantajları belli açılardan literatürde ortaya konulmuştur. Buna göre bilgisayarlı tomografinin pankreas tümörlerinin tanısındaki yerini netleştirmek amacıyla süreci farklı şekillerde ele alan çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Bu çalışmada cerrahi müdahale öncesi pankreas tümörlerinin tespitinde bilgisayarlı tomografinin tanı değerinin, cerrahi müdahale sonrası patolojik materyallerle kıyaslanması ile saptanması amaçlanmıştır**.**

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Anatomisi

2.1.1. Pankreas

Pankreas üst abdomende oblik olarak seyreden retroperitoneal bir organdır. Bu pozisyonu kuyruk kısmının baş kısmına göre süperior yerleşimli olmasını sağlamaktadır. Embriyonik gelişimde pankreas dorsal ve ventral tomurcukların füzyonuyla oluşur, bu süreç ventral pankreas dorsal pankreasla füzyone olmak için geriye doğru rotasyonuyla gerçekleşir (Strasberg, 2014). Erişkinde ortalama 22 cm boyundadır. Pankreas başı diskoid görünümlüdür ve infero-medial olarak kanca şeklindeki unsinat proceste sonlanır. Boyun, gövde ve kuyruk düzleştirilmiş bir silindir şeklindedir ve bazen kesitlerde anterioru düz, posterioru sivri üçgen biçiminde de görülebilmektedir. Organın bölmeleri anatomik olarak kesin sınırlarla ayrılmamakla birlikte pankreasın boyun kısmı mezenterik ve portal venlerin anterior ve süperiorunda oturmaktadır. Normal bir pankreas glandının kıvamı yumuşaktır. (Strasberg, 2014)

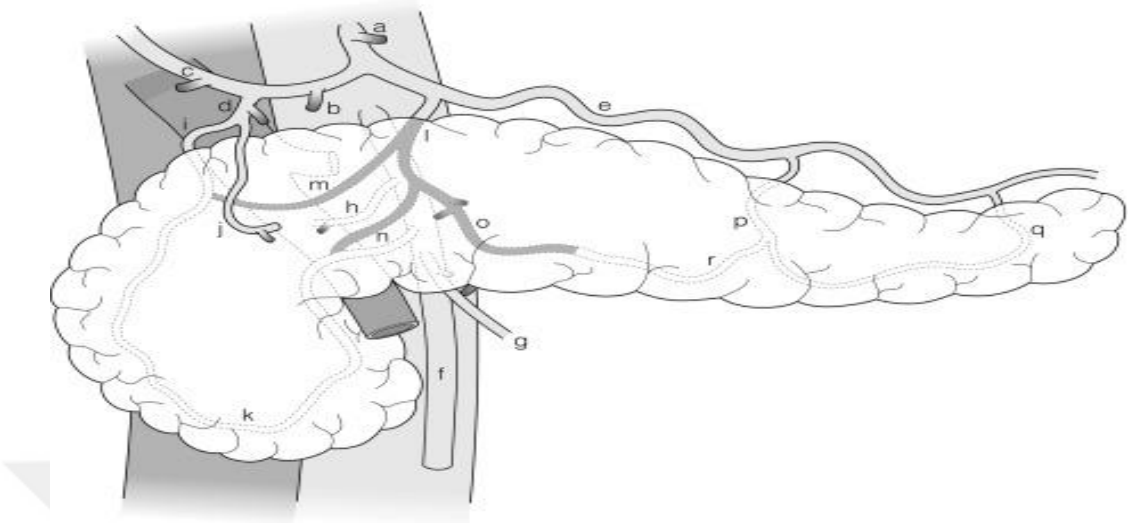
2.1.2. Pankreatik Kanallar

Pankreatik kanalın yaygın olan anatomik paterni ventral kanal (Wirsung) ve dorsal kanalın (Santorini) birleşimiyle oluşur ve bu yapıda baş kısmındaki dorsal kanal kısmi regresyona uğrar. Ventral kanalın dorsale bağlandığı bölgede bulunan kanalın "genu"su (dirsek kısmı) kanala eğim vererek inferiorundan konkavlaştırır. Her iki kanal nihayetinde duodenuma açılmaktadır. Dorsal kanal, majör papillanın yaklaşık 2 cm üzerinde ve 5 mm anteriorunda bulunan minör papilla düzeyine açılır (Strasberg, 2014). Diğer duktal paternlerde pankreas başında bulunan kanalların kısımlarının çeşitli düzeyde dominansı veya regresyonu izlenebilmektedir (Strasberg, 2014). Örnek olarak, kanallar birleşmeyip ventral ve dorsal pankreastan ayrı ayrı drenajın olduğu pankreas divisum anomalisi, dorsal kanalın duodenumla bağlantısının olmayışı veya bu kanalın geri kalan tüm duktal sistemle bağlantısını kaybetmesi verilebilir. Alternatif olarak, ventral kanal regrese olabilir ve dorsal kanal

pankreasın daha büyük bir kısmını veya tamamını minör papilla vasıtasıyla drene edebilir (Strasberg, 2014). Unsinat procesin de kendine ait kanalı bulunmaktadır ve ana pankreatik kanala, kanalın duodenuma bağlantısına 1-2 cm kala bağlanır.

Ventral kanal genellikle ana safra kanalına katılarak duodenum duvarı içerisindeki ampulla Vateriden birkaç milim uzaklıkta ortak bir kanal oluşturur. Safra kanalı duodenal duvarı oblik olarak geçer ve pankreatik kanala dik bir açı oluşturur. Ortak kanal dahil olmak üzere her kanalın kendisine ait sfinkteri bulunmaktadır. Sfinkterler duodenum içerisinde palpe edilebilmektedir ve ortak kanalın açıldığı apeks kısmı görülebilen, bir kısmı duvardan çıkıntı gösteren majör papillayı oluştururlar. Ortak kanal daha uzun seyredebilir veya her iki kanalın duodenuma ayrı ayrı açılması halinde (pankreatik kanal daha inferiorda yerleşerek) hiç bulunmayabilir. Sfinkteroplasti uygulamasında, pankreatik kanalın orifisinden (saat 4 hizasında) kaçınmak için ortak kanal açılma noktasının süperior kısmından açılması (mobilize duodenumda saat 10-12 hizasından) önerilmektedir. Ampulla normalde duodenum ikinci kısmının orta noktasında yerleşim gösterir. Nadiren daha yüksek yerleşimli olmakla birlikte duodenum üçüncü kısmının orta noktasına kadarda alçalabilmektedir. Dorsal kanalın duodenumla kendine ait ilişkisinin bulunduğu durumlarda majör papillanın 2 cm proksimali ve 1 cm anteriorunda minör papilla izlenebilmektedir. (Strasberg, 2014)

2.1.3. Pankreasın Kanlanması



Şekil 2.1. Pankreasın arteryel kanlanması a: çölyak a., b: ortak hepatik a., c: sağ hepatik a., d: gastroduodenal a., e: splenik a., f: süperior mezenterik a., g: orta kolik a., h: sağ hepatik a. (aberran), i: süperior pankreatiko-duodenal a., j: sağ gastroepiploik a., k: inferior pankreatiko-duodenal a., l: dorsal pankreatik a.(DPA), m: pankreatiko-duodenal kemerin süperior kısmına DPA'nın sağ anostomoz dalı, o: transvers pankreatik artere dönüşen DPA'nın sol anostomoz dalı, p: a. Pankreatika magna, q: kaudal pankreatik a., r: transvers pankreatik a. (Strasberg, 2014)

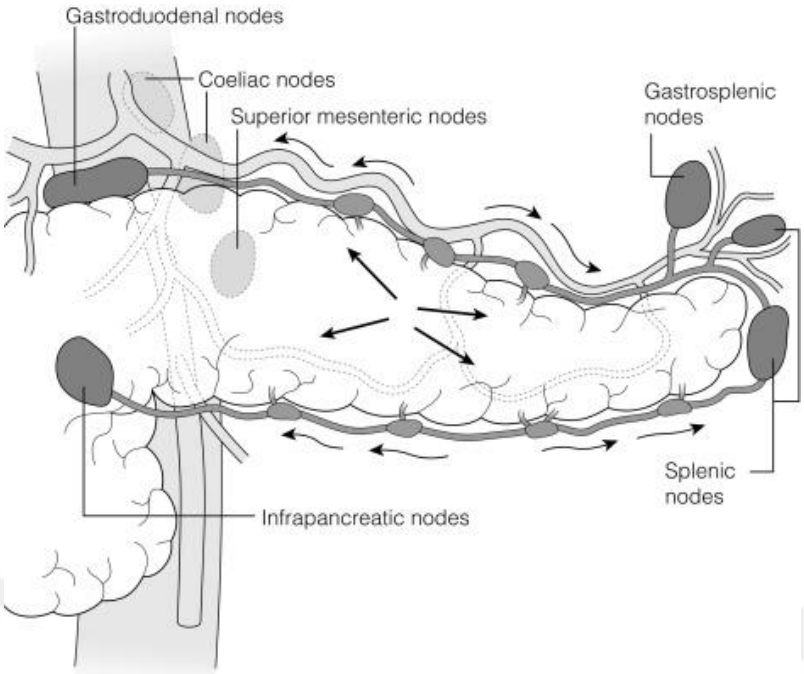
Pankreasın arteryel beslenmesi iki vasküler sistem vasıtasıyla gerçekleşmektedir; bunlardan biri baş ve unsinat procesi beslerken diğeri gövde ve kuyruk kısmını besler. Bu iki beslenme alanı arasında boyun kusmu bir sınır oluşturmaktadır (Michels, 1955). Baş ve unsinat proces, superior pankreatiko-duodenal arter (gastroduodenal arterin dalı) ve inferior pankreatiko-duodenal arterden (SMA'nın dalı) çıkan iki veya daha fazla vasküler ilmikten oluşan pankreatiko-duodenal kemer tarafından beslenmektedir. Kemerler duodenumun hemen yanında, pankreasın anterior ve posterior yüzünde ilerlerler, anterior kemer duodenuma daha yakın seyretmektedir. (Strasberg, 2014) İkinci sistem glandın dorsal yüzüne üç arter veren splenik arterden köken alır. (**Şekil 2.1,** (Strasberg, 2014)) Dorsal pankreatik arter (DPA) bu üç arterin en medialinde bulunan en önemli daldır. Bu arter pankreatiko-duodenal kemer ile pankreas boynunda anostomoz yapar. DPA üst abdomendeki en sık anomali gösteren (aberran) arterdir ve pankreatiko-duodenektomi esnasında rutin olarak bağlanan damarlardan köken alabilmekte, bu

durumda işlem sonrası fistül formasyonu gelişimine yol açabilmektedir. (Strasberg, 2014)

Venöz drenaj genellikle arteryel beslenmeyi takip eder. Pankreasın baş ve kuyruk kısmının venleri glandın posterior yüzünde kısmen gömülü halde bulunan splenik vene dökülür. Bu venler kısa ve frajildir. Baş ve unsinat proces venleri bu yapıların sağ lateralindeki süperior mezenterik ven (SMV) ve portal vene dökülür. Unsinat venler sıklıkla sonrasında SMV ye dökülecek olan geniş birinci jejunal kol venlere dökülürler. Bu ven genellikle SMA arkasından dolaşır. Yeri genellikle sabit olan posterior superior pankreatiko-duodenal venler duodenum seviyesinde portal venin sağ lateral kısmına açılırlar. (Strasberg, 2014)

2.1.4. Pankreasın Lenfatikleri

Cerrahi amaçlar için pankreasın lenfatik drenajı en çok iki ana cerrahi prosedürle ilişkili bulunmaktadır; pankreas başı rezeksiyonu ve pankreas kuyruk ve gövde rezeksiyonu. Bu işlemler esnasında lenfatik rezeksiyon yapmanın amacı primer lenf nodlarının (pankreas dokusundan direkt olarak lenfatik drenajı olan lenf nodları (N1 nodlar)) rezeksiyonunu gerçekleştirmektir. Pankreas etrafında, pankreas dokusunun drenajını sağlamakta olan bir lenf nodu halkası bulunmaktadır (N1 nodları) (O'Morchoe, 1997). Bunlar sırayla SMA, çölyak arter ve aort (aksiyel nodlar) etrafındaki lenf nodlarına dökülürler. Aksiyel lenf nodları, pankreasın çoğu alanında N2 olmakla birlikte, aorta yakın olan pankreas başı, gövdesi ve unsinat proces kısımlarında N1 olarak da nitelendirilebilmektedir (Strasberg, 2014). (Şekil 2.2)



Şekil 2.2: Pankreas gövde ve kuyruk kısmının lenfatik drenajı. Dört kadrandaki intraparankimal lenfatikler pankreasın süperior ve inferior sınırındaki lenfatik kanallara boşalmaktadır (oklar). Bu kanallar boyunca ufak lenf nodları bulunmaktadır. Lenf sıvısı "halkaya" ait lenf nodlarına akar. Bunlar N1 lenf nodlarıdır fakat bahsedildiği gibi lenf sıvısının bir kısmı daha küçük lenf nodlarına dökülebilmektedir. Halkadaki lenf nodları SMA, çölyak arter ve aort çevresindekilere dökülür (Bahsedilen bir kısmı hariç N2 lenf nodları). (Strasberg, 2014)

Baş ve unsinat procesin lenfatikleri glandın bu kısmı için bir lenf nodu halkasına dökülür, bunlar anterior ve posterior olarak pankreatiko-duodenal yarıktaki lenf nodları, inferior olarak subpilorik lenf nodları, superior olarak ana safra kanalı ve hepatik arterle komşu nodlar ve medial olarak SMA boyunca bulunan lenf nodlarından ibarettir (O'Morchoe, 1997). Bahsi geçen lenf nodları N1 dir ancak yukarıda belirtildiği gibi, aksiyal düğümlerin bazılarıdır. Whipple prosedüründeki standart lenf nodu diseksiyonunda bu lenf nodu gruplarının tamamı çıkarılır. Bu şekilde hastaların ufak bir kısmında görülen SMA'nın sol yanına veya çölyak arter çevresindeki lenf nodlarına direkt lenfatik drenaj olmadıkça N1 lenf nodlarının tamamı çıkarılmış olur.

2.1.5. Pankreas Ligamanları ve Anatomik İlişkileri

Pankreas, karaciğer ve biliyer ağacın büyük çoğunluğunun aksine abdomen açıldığında belirgin olmayan derin yerleşimli bir organdır. Bu sebeple pankreatik cerrahide pankreasın anatomik ilişkileri çok önemlidir. Bu bölgedeki yapılar tümörler tarafından sıklıkla invazyona uğramaktadır.

Pankreas anterior renal fasyanın anteriorunda ve peritonun arkasında, anterior pararenal alanda bulunmaktadır. Posterior olarak pankreas sağdan sola doğru, sağ böbrek ve perinefrik yağ, IVC ve sağ gonadal ven, aort, sol renal ven (hafif inferior), retropankreatik yağ, sol adrenal bez ve sol böbreğin üst kutbu ile ilişkilidir. Bahsi geçen tüm yapılar perirenal boşlukta ve anterior renal fasyanın arkasında yer alır (Skandalakis, 1993). Onkolojik rezeksiyonlarda, radikal antegrad modüler pankreato-splenektomi (RAMPS) prosedürü için tarif edildiği gibi negatif sınır elde etme şansını maksimuma çıkarmak için diseksiyon düzlemi anterior renal fasya arkasında olmalıdır (Mitchem, 2012). SMV ve portal ven pankreas boynunun, splenik ven ise gövde ve kuyruk kısmının posterioruyla ilişkilidir.

SMV ve portal ven pankreas boynunun, splenik ven ise gövde ve kuyruk kısmının posterioru ile ilişkilidir. SMA ve SMV'nin her ikiside unsinat proces ile ilişkili olup bu bölüme dal verirler. Bu küçük arter ve venler pankreas başı rezeksiyonunda cerrahi açıdan önemlidir. Çölyak arter, ortak hepatik arter ve splenik arter dallarını verdiği kısımda pankreasın süperior kenarına yakın bölgede SMA süperiorunda vertikal olarak yükselir. Bu arter portal venin önünden geçtiği noktada pankreas boynunun anteriorundan geçen ve bazen bu bölgenin içerisinde gömülü olan gastrodudenal artere bölünür ve sağ gastroepiploik arterde sonlanır (Strasberg, 2014). Splenik arter ise pankreasın üst kenarı boyunca gizlenerek pankreas bitiminden 2-3 cm önce buradan ayrılır. Pankreas başı duodenumun ilk üç kısmı tarafından sarılmıştır ve kuyruk kısmı splenik hilus ilişkisiyle sonlanır. Pankreas kuyruğunun dalağa yakınlığı değişkenlik gösterebilmektedir. Bazı vakalarda pankreas dalağa ulaşmadan 2 cm önce sonlanmaktayken bazılarında dalağı da geçebilmektedir (Strasberg, 2014). Pankreasın gövde ve kuyruk kısmının anterior yüzü omental bursanın posteriorundaki peritonla çevrilidir ve anteriorunda midenin posterior duvarı bulunmaktadır. Mezokolon transversum pankreas inferior kenarıyla

ilişkilidir ve transvers kolonun sağ ve sol ekstremiteleri glandın baş ve kuyruk kısımlarıyla ilişkilidir. İnferior mezenterik ven pankreas boynunun inferior kenarıyla ilişkili olup arkasından geçerek splenik vene bağlanabilir veya mediale dönerek SMV'ye açılabilmektedir.

Pankreasa cerrahi olarak omental bursaya girilerek erişilebilmektedir. Bu bölgeye gastroepiploik kemerin altındaki omentum majus ayrılarak veya omentum majusun transvers kolonla bağlantısı koparılarak girilebilir (Trede, 1997). Omental bursaya girildiğinde, boyun kısmının anterior yüzeyi, gövde ve kuyruk kısmı sıklıkla görülebilmektedir fakat bazı vakalarda midenin posterior duvarına olan konjenital film yapışıklıklar nedeniyle gizlenebilmektedir (Trede, 1997). Pankreas başını ortaya çıkarabilmek için transvers kolonun sağ kısmı ve hepatik fleksura inferiora mobilize edilmeli ve sağ gastroepiploik ven ayrıştırılmalıdır. Bu bölgeyi tam olarak ortaya çıkarmak için, örn. bir Frey prosedürü için, sağ gastroepiploik arter de ayrıştırılır ve subpilorik lenf nodları pankreastan yukarı doğru süpürülür (Frey, 2003). Pankreasın inferior kenarında SMV'ye ulaşmak için boynun inferior kenarındaki periton ayrıştırılır ve diseksiyon, unsinat proces ve mezenter arasında bir yarık oluşturmak için inferior ve laterale doğru genişletilir. Pankreasın inferior kenarında sağ gastroepiploik venin ayrıştırılması bu manevrayı büyük oranda kolaylaştırmaktadır. Normalde pankreasın posterior yüzeyinden SMV veya portal vene hiçbir ven dökülmez. Burdan yola çıkarak avasküler olan bu planda pankreas boynu SMV/portal venin anterior yüzeyinden ayrılabilir. Boynun inferior kenarındaki periton, pankreas gövdesi ve kuyruk kısmı avaskülerdir ve retroperitoneal dokular ile pankreasın boyun ve kuyruğunun arkası arasında çok az sayıda vasküler bağlantı bulunmaktadır. Sonuç olarak panreas retroperitondan halihazırda diseke edilmiş olabilir. Splenik ven, glandın soluna eriştiği, SMV ile birleşerek sonlanmasından 1 cm önceki noktada pankreasın arka kısmına kısmen gömülü halde bulunmaktadır (Strasberg, 2014).

2.2. Pankreas Kitleleri

2.2.1. Tarihçe

Pankreas kanserinin bilinen en erken tanınması, modern anatomik-patolojinin tarihsel babası kabul edilen ve pankreastaki çeşitli kanser vakalarını takip etmiş olan, 18. yy İtalyan bilim adamı Giovanni Battista Morgagni'ye atfedilmektedir. 18. ve 19. yy da yaşamış pek çok hekim pankreatitin benzer prezentasyonu nedeniyle hastalığın var oluşu konusunda şüpheliydiler. 1820 ve 1830 larda bazı vaka raporları yayınlanmış ve kendisi de Morgagni'nin yorumlarının güvenilirliğinden şüphe duymuş olan Amerikalı klinisyen Jacob Mendes Da Costa tarafından gerçek bir histopatolojik tanı koyulabilmiştir. 20. yy'ın başından itibaren pankreas başı kanserleri tam olarak netleştirilmiş bir tanı haline gelmiştir (Busnardo, 1983).

Rapor edilen ilk parsiyel pankreatikoduodenektomi operasyonu 1898'de İtalyan cerrah Alessandro Codivilla tarafından gerçekleştirilmiştir fakat hasta gelişen komplikasyonlar neticesinde hayatını kaybetmeden evvel yalnızca 18 gün yaşayabilmiştir (Schnelldorfer, 2009). İnsanların duodenumu çıkarılırsa ve pankreatik sıvıların akımı durursa yaşayamayacağı düşünüldüğünden, erken dönemde yapılacak olan operasyonlara uzun bir süre gölge düşmüştür. 1907-1908 yıllarında cerrahlar tarafından yapılan başarısız operasyonların artması üzerine Fransız cerrahlar deneysel prosedürleri cesetler üzerinde gerçekleştirmişlerdir (Are, 2011).

1913'de Alman cerrah Walther Kausch ilk kez duodenum ve pankreasın büyük bir kısmını birlikte çıkarmıştır (en blok) (Specht, 2011). 1918'de köpekler üzerinde yapılan operasyonlarda duodenumun tamamen çıkarımının hayat ile bağdaştığı ortaya konmuş fakat Amerikan cerrah Allen Oldfather Whipple'ın New York'ta Columbia Presbyterian Hastanesinde gerçekleştirdiği üç adet operasyon serisinin sonuçlarını yayınladığı 1935 tarihine kadar insanlar üzerinde bu gerçek kanıtlanamamıştır (Schulick, 2002). Bu operasyonlarda hastalardan yalnızca birinin duodenumu tamamen çıkarılmış ve bu hasta karaciğer metastazından ölmeden önce iki yıl hayatını sürdürebilmiştir. Whipple'ın bu başarısı geleceğe ışık tutmuştur fakat yapılan bu operasyon son on yıllara kadar zor ve tehlikeli bir operasyon olarak

kalmıştır. Whipple, kendi prosedürüne çeşitli düzenlemeler getiren yayınlar yapmıştır fakat totalde yalnızca 37 operasyon gerçekleştirebilmiştir (Are, 2011).

1930 ların sonunda K vitamininin kanama ile sarılığı önlediğinin keşfedilmesi ve kan transfüzyonunun günlük bir işlem haline gelecek düzeyde gelişmesiyle post-operatif sağ kalım düzeyleri önemli derecede artmıştır fakat; 1970'lerin sonuna kadar hastaların neredeyse %25'i hastaneden sağ çıkamamıştır (Are, 2011; Cameron, 2006). 1970'lerde bir grup Amerikan cerrah, prosedürün çok tehlikeli olduğunu ve terkedilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. O günden bu yana hastalarda mortalite kayda değer düzeyde gelişim göstermiş ve operasyon mortalitesi %4'ün altına kadar inmiştir (Govindan, 2009). 2006 yılında, 1969 ve 2003 yılları arasında Johns Hopkins Hastanesi'nden tek bir cerrah tarafından gerçekleştirilen 1000 ardışık pankreatikoduodenektomi serisinin bir raporu yayınlanmıştır (Cameron, 2006). Bu operasyonların oranı, bu dönem boyunca düzenli olarak artış göstermiş, sadece üç tanesi 1980'den önce gerçekleştirilmiş, medyan operasyon süresi 1970'lerde 8,8 saatten 2000'lerde 5.5 saate kadar düşmüş ve 30 gün içinde veya hastanede ölüm oranı %1 düzeyine gerilemiştir (Are, 2011; Cameron, 2006). 1941 ve 2011 yılları arasında Massachusetts General Hospitalbet'te bir başka 2.050 operasyon serisinde de benzer bir gelişim gözlenmiştir (Fernández-del Castillo, 2012).

2.2.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

2.2.2.1. Epidemiyoloji

Amerikada her yıl yaklaşık 55,440 hasta egzokrin pankreas kanseri tanısı almaktadır ve bu hastaların neredeyse tamamı hastalık yüzünden hayatını kaybetmektedir (Siegel, 2018). Pankreas kanseri Amerikada hem erkek hem de kadınlarda kanser ilişkili ölümlerin en sık dördüncü sebebidir ve bu tümörlerin büyük çoğunluğu (%85) duktal epitelden kaynaklanan adenokarsinomlardır (Fernandez-del Castillo, 2017).

Dünya çapında pankreas kanseri, kanser ilişkili ölümlerde erkeklerde 8. Sıradayken (yıllık 138.100 ölüm) kadınlarda 9. Sırada (yıllık 127,900 ölüm) yer

almaktadır (Jemal, 2011). Genel olarak, pankreas kanseri endüstriel/batı toplumunda yaşıyan bireylerde daha sık görülmektedir. En yüksek insidans Yeni Zelanda daki Maoris kentinde, Hawai yerlilerinde ve Siyahi Amerikan popülasyonunda rapor edilmiştir, bununla birlikte en düşük insidans Hindistan ve Nijeryada yaşayan insanlarda rapor edilmiştir (Boyle,1989; Hariharan, 2008).

Hastalık 45 yaşından önce nadirdir fakat bu yaştan sonra insidans ciddi miktarda artış göstermektedir. İnsidans ve ölüm oranları cinsiyet ve ırka göre değişkenlik göstermektedir (Zhang, 2008). İnsidansın erkeklerde kadınlara oranla (e/k = 1.3/1), siyahilerde beyazlara oranla (100.000 kişide siyahilerde 14.8, beyaz popülasyonda 8.8) daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Ries, 2002). Ancak güncel verilere göre bu ırksal fark ortadan kalkmaktadır (Ma, 2013).

2.2.2.2. Risk Faktörleri

Pankreas kanserinin sebebi bilinmemektedir. Ancak riskin artmasına neden olan bazı çevresel etkenler, diyet, geçirilmiş veya mevcut olan bazı hastalıklar ve genetik etkenlerin varlığı oraya konulmuştur. Pankreas kanseri için majör risk faktörleri şunlardır (Fernandez-del Castillo, 2017):

- Sigara kullanımı
- Yüksek vücut kitlesi ve fiziksel aktiviteden yoksunluk
- Non-herediter kronik pankreatit
- Herediter pankreatit, bilinen kansere neden olan genlerde germline mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkan diğer yüksek düzeyde penetran kondüsyonlar ve belirli bir genetik anomali henüz tespit edilememiş olan ailevi pankreas kanseri gibi herediter risk faktörleri bulundurma
- Pankreas kistleri

Herediter risk faktörleri — Pankreas kanseri bazı ailelerde daha fazla görülmektedir; pankreas kanseri olan bireylerin yaklaşık %5-10'unda aile hikayesi bulunmaktadır (Klein, 2001; Olson, 2013). Pankreas kanseri için iki geniş herediter risk kategorisi bulunmaktadır: hastaların pankreas kanseri (ve sıklıkla diğer

maligniteler) açısından risk taşıdığı tanımlanmış sendromlar ve spesifik moleküler temellerin henüz belirlenmediği ailevi pankreas kanserleri. Bu sendromlar ve pankreas kanseri açısından oluşturdukları yaklaşık risk oranları **Tablo 2.1**'deki gibidir.

Tablo 2.1. Pankreas kanser riskini artıran sendromlar (Fernandez-del Castillo, 2017).

Grup (mutasyona uğramış gen)	**Diğer karakteristikler**	**Pankreas kanseri relatif riski**	**70 yaşa kadar hayat boyu risk (insidans)**
Negatif hikaye		1	%0.5
HMOK(BRCA1)	Meme, over, prostat kanser predispozisyonu	3	%1.2
HMOK(BRCA2)	Meme, over, prostat kanser predispozisyonu	3.5-10	%2-5
Ailesel PK + etkilenmiş 1 BDY	Kişide pankreatik duktal adenokarsinom ve etkilenmiş bir adet BDY (kardeş, ebeveyn veya çocuk)	4.6	
Ailesel PK + etkilenmiş 2 BDY	Kişide pankreatik duktal adenokarsinom ve etkilenmiş iki adet BDY	6.4	
Lynch II sendromu (MLH1, MSH2, MSH6)	Kolorektal ve endometrium kanseri predispozisyonu	8.6	%3.7
FAMMS (CDKN2A)	Melanom, multipl nevüs, atipik mollere (otozomal dominant) predispozisyon	13-36	%10-19
Ailesel PK + etkilenmiş 3.DY	Kişide pankreatik duktal adenokarsinom ve etkilenmiş üç adet BDY	32	
Herediter Pankreatit (PRSS1, SPINK1)	Genç başlangıçlı pankreatit (otozomal dominant)	50-82	%25-44
Peutz-Jeghers Sendromu (STK11)		132	%11-66
HMOK (PALB2)		Bilinmiyor	Bilinmiyor
Ataksi-Telenjiektazi (ATM)		Bilinmiyor	Bilinmiyor
Li-Fraumeni (TP53)		Bilinmiyor	Bilinmiyor
**HMOK: Herediter meme-ovaryen kanser sendromu; PK: pankreas kanseri; BDY: birinci derece yakını; FAMMS; Familyal atipik multipl mol sendromu; CDKN: siklin-bağımlı kinaz inhibitörü; BRCA: meme ilişkili kanser			

Diğer Kalıtsal Risk Faktörleri

ABO kan grubu — ABO kan grubu tipleri, pankreas kanserini de içeren çeşitli gastrointestinal malignite riskiyle ilişkili bulunmuş olan kalıtsal bir

karakteristiktir (Wolpin, 2009; Annese, 1990; Risch, 2010; Wolpin, 2010). Kan grubu tipi ile pankreas kanseri riski arasındaki ilişki iki büyük bağımsız prospektif kohort çalışmasında ele alınmış ve özellikle "O" kan grubuna sahip bireylerde pankreas kanseri gelişiminin diğer gruplara oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir (Wolpin, 2009; Amundadottir, 2009). Bununla birlikte pankreas kanseri açısından kan grubunun ortak kalıtsal bir duyarlılığı ifade ettiğini söylemek için veriler henüz yeterli bulunmamaktadır. Ek olarak "O" kan grubu dışındaki gruplarla Helikobakter pilori kolonizasyonu arasında bir etkileşim olduğu öne sürülmüştür (Risch, 2010).

Non-Herediter Kronik Pankreatit— Pankreasın kronik inflamasyonu pankreas kanseri için bir risk faktörüdür (Lowenfels, 1993; Ekbom, 1994; Duell, 2012; Bang, 2014). Uluslararası Pankreatit Çalışma Grubunun sunduğu bir raporda 2015 kronik pankreatit hastası ortalama 7.4 yıl boyunca takip edilmiş ve bu hastaların 56'sında pankreas kanseri tanımlanmıştır (Lowenfels, 1993). Kronik pankreatitten invazif kansere dönüşüme neden olan sinyalizasyon mekanizması büyük oranda bilinmemektedir fakat bu mekanizmalar aydınlatılmaya başlanmıştır (Liou, 2013).

Diabetes mellitus, glukoz metabolizması ve insulin rezistansı — Çok sayıda epidemiyolojik çalışma diabet ve pankreas kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (Huxley, 2005; Inoue, 2006; Chow, 1995; Calle, 1998; Wideroff, 1997; Jee, 2005; Aggarwal, 2013; Bosetti, 2014; Batabyal, 2014). 88 ayrı çalışma (çoğunluğu tip 2 diyabet üzerine yapılan bir meta analizde diyabeti olmayan hastalara göre diyabetiklerde pankreas kanseri için havuzlanmış relatif risk (RR) 2.08 olarak hesaplanmıştır (Batabyal, 2014).

Diyabetin, pankreas kanserinin bir nedeni olmaktan ziyade bir sonucu olduğu öne sürülmektedir (Gullo, 1994; Chari, 2008; Pannala, 2008). Örnek olarak, bir çalışmada yeni pankreas kanseri tanısı almış 512 hasta, aynı yaştaki 933 kontrol gurubu ile kıyaslanmış, diyabetin pankreas kanseri vakalarında daha yaygın olduğu (%47 vs %7) ortaya konmuş, bununla birlikte pankreatikoduodenektomi sonrası yeni başlangıçlı diyabeti olan 30 hastanın 17 sinde (%57) diabetin ortadan kalktığı gösterilmiştir (Pannala, 2008).

In vitro çalışmadan türeyen ilgi çekici bir olasılık ise pankreas kanserlerinin paraneoplastik beta hücre disfonksiyununu indükleyebileceği ve sistemik sirkülasyona adrenomedulin (insülin dengesini düzenleyen vazodilatör bir peptittir ve diabet oluşumunda rol oynayabilir) salınımı yaparak insülin sekrestonunu inhibe edebileceği yönündedir (Wong, 2014; Javeed 2015).

Diğer taraftan başka veriler anormal glukoz metabolizması ve insülin rezistansının subklinik kanserin birer sonucu olmasından çok birer etiyolojik faktör olduğu görüşünü desteklemektedir (Gapstur, 2000; Stolzenberg-Solomon, 2005; Michaud, 2002; Wolpin, 2013; Carreras-Torres, 2017). Bu ilişkinin altında yatan mekanizma net değildir. Ancak en azından bazı veriler diabetes mellitus ve diğer insülin rezistansı ilişkili durumlara ek olarak obezite gibi metabolik hastalığı olan hastalarda pankreas kanseri risk artışının plazma adiponektin (insülin duyarlaştırıcı ve anti inflamatuar özellikleri olan yağ doku türevi bir hormon) düzeylerindeki azalmayla kontrol ediliyor olabileceğini öne sürmektedir (Bao, 2012).

Pankreatik kistler —Neoplastik pankreatik kistlerin en yaygın tipi olan pankreas intraduktal papiller müsinöz neoplazili (IPMN) hastalar, malign dejenerasyon riski taşımaktadırlar ve genellikle gözetim altına alınırlar (Fernandez-del Castillo, 2017). IPMN'den invasif kanser geliştiğinde çoğunlukla IPMN-ilişkili adenokarsinom olarak adlandırılır. Ancak bu hastalar anatomik olmayan (konvensiyonel) pankreas kanseri (eşzamanlı veya ayrı duktal adenokarsinom) de geliştirme riski taşımaktadırlar. Bu tip vakalar kistten uzak bir bölgede ortaya çıkmaktadırlar. Bu fenomen IPMN için takip edilen hastaların %2-9 unda tanımlanmıştır (Tanaka, 2011).

Çevresel risk faktörleri

Sigara kullanımı — Sigara kullanımı pankreas kanseri riskini artırmaktadır ve tek başına tüm vakaların %25'inden sorumlu tutulmaktadır (Lowenfels, 2000). Çok sayıda kohort ve vaka-kontrol çalışmasında sigara içenlerde pankreas kanseri gelişimi için relatif risk en azından 1.5 olarak tespit edilmiştir (Mack, 1986; Lynch, 2009; Duell, 2002). Tüketilen sigara miktarı arttıkça risk artış göstermektedir (Lynch, 2009) ve karsinojen metabolize edici enzim glutatyon S-transferaz T1

(GSTT1) geninde homozigot delesyonları da olan ağır sigara içicilerinde çok daha yüksek olabilmektedir (Duell, 2002). Sigaranın bırakılmasıyla bu risk azalmaktadır (Fuchs, 1996).

Obezite ve fiziksel inaktivite — Pankreas kanseri riski ile yüksek vücut kitlesi ve fiziksel aktivite eksikliği arasında bir bağlantı ortaya koyan bir takım çalışmalar bulunmaktadır (Carreras-Torres, 2017; Michaud, 2001; Li, 2009). VKE'nin 30 kg/m^2'yi geçmesi durumunda VKE'si 23 kg/m^2 ve altındaki kişilere göre pankreas kanseri riskinin önemli düzeyde artış gösterdiği ortaya konmuştur, bununla birlikte orta düzeyde fiziksel aktivitenin bu risk artışını önlediği de tespit edilmiştir (Michaud, 2001). Başka çalışmalarda ise aşırı kilolu ve obez bireylerin daha genç yaşta pankreas kanseri geliştirdiği ve pankreas kanseri tanısı aldıktan sonra yaşam beklentisinin daha düşük olduğu iddia edilmiştir (Li, 2009; Yuan, 2013).

Diyet — Batı tipi beslenme paterni pek çok çalışmada pankreas kanseri ile ilişkilendirilmekle birlikte bu ilişkiyi desteklemeyen sonuçlarda elde edilmiştir (Nöthlings, 2005; Larsson, 2012; Rohrmann, 2013). Bu alanda yapılan çalışmalarda taze sebze ve meyve tüketiminin koruyucu olabileceğine dair raporlarda bulunmaktadır (Norell, 1986; Howe, 1990; Gold, 1985).

Helikobakter pylori — H. Pylori ve pankreas kanseri arasında da istatistiki olarak önemli bir ilişki ortaya konmuştur.

HBV ve HCV enfeksiyonu — Çeşitli raporlara göre HBV veHCV enfeksiyonu ile pankreas kanseri arasında bir ilişki ortaya konmakla birlikte, ortaya çıkan risk düzeyi hepatoselüler kanser riskinden daha az olarak tespit edilmiştir (Hassan, 2008; Mahale, 2017; Huang, 2013).

2.2.3. Pankreas Kitlelerinin Sınıflandırılması

Pankreas kitleleri egzokrin ve endokrin pankreas kanserleri ve pankreasın kistik lezyonları alt başlıkları altında incelenebilir. Pankreas neoplazileri orijin aldığı hücresel komponentlere göre sınıflandırılabililmektedir. Pankreas kanseri vakalarının büyük çoğunluğu (yaklaşık %99) pankreasın egzokrin komponenti olarak bilinen sindirim enzimlerinin üretildiği kısımda meydana gelmektedir. Egzokrin pankreas

kanserlerinin çeşitli alt tipleri olmakla birlikte tanı ve tedavileri bir çok açıdan ortaktır. Kanserlerin küçük bir kısmı ise pankreasın hormon üreten (endokrin) dokusundan köken almaktadır ve farklı klinik karakteristiklere sahiptirler. Her iki grupta yaygın olarak 40 yaş üstündeki erkeklerde görülmektedir fakat bazı daha nadir alt tipler kadın ve çocuklarda daha sık ortaya çıkabilmektedir (Harris, 2013; Öberg, 2012)

Egzokrin Kanserler

Egzokrin grup tüm pankreas kanseri vakalarının %85 ini temsil ederek açık ara en sık görülen tip olan pankreatik adenokarsinom tarafından domine edilmiştir (Ryan, 2014). Bunların neredeyse tamamı pankreatik duktal adenokarsinomda olduğu gibi pankreas duktuslarında gelişmeye başlamaktadır (Neoptolemos, 2009) Köken aldığı doku (pankreas duktus epiteli) pankreas hacminin %10'undan azına tekamül etse de bu kanallar pankreas içerisinde geniş bir alana yayılmış kapiller benzeri yapılardır (Govindan, 2011). Bu kanser tipi enzimler ve bikarbonat gibi sekresyonları pankreastan dışarı taşıyan duktuslardan köken almaktadır. Adenokarsinomların yaklaşık %60-70'i pankreas başında meydana gelmektedir (Ryan, 2014).

Pankreasın ikinci en sık kanser tipi egzokrin pankreas kanserlerinin %5'ini temsil eden asiner hücreli karsinomlardır ve enzim üreten hücre gruplarından ortaya çıkarlar (Tobias, 2014). Fonksiyone endokrin kanserlere benzer olarak asiner hücreli karsinomlar belli başlı moleküllerin (sindirim enzimleri) aşırı üretimi sonucu deri döküntüleri ve eklem ağrıları gibi farklı semptomlara yol açabilmektedir (Martin, 2009).

Kistadenokarsinomlar pankreas kanserlerinin %1'ini temsil ederler ve diğer egzokrin tiplere göre daha iyi bir prognoza sahiptirler (Tobias, 2014).

Pankreatoblastom nadir bir formdur, sıklıkla çocukluk çağında görülür ve görece daha iyi bir prognozu vardır. Diğer egzokrin kanserler arasında adenoskuamöz karsinomlar, signet-ring hücre karsinomları, hepatoid karsinomlar, kolloid karsinomlar, farklılaşmamış karsinomlar ve osteoklast benzeri dev hücreleri olan farklılaşmamış karsinomlar bulunmaktadır. Solid psödopapiller tumor daha genç

kadınları etkileyen ve genellikle çok iyi bir prognoza sahip, nadir, düşük gradeli bir neoplazidir (Neoptolemos, 2009).

Pankreatik müsinöz kistik neoplaziler değişken düzeyde malign potansiyel taşıyan geniş bir pankreas tümör grubudur. Bunlar BT inceleme daha çok gelişip, sıklaştıkça çok daha yüksek oranlarda tespit edilir hale gelmişlerdir (Farrell, 2013).

Nöroendokrin Tümörler

Pankreas tümörlerinin küçük bir kısmını pankreatik nöroendokrin tümörler (PanNET) oluşturmaktadır (Klimstra, 2010). Nöroendokrin tümörler (NET), sinir sistemi ve endokrin sistemin entegrasyonundan sorumlu olan, nöroendokrin hücrelerden köken alan benign veya maling yapıda geniş bir gruptur. NET'ler pankreası da içeren vücuttaki pek çok organda ortaya çıkabilmekle birlikte nadir olarak nitelendirilen çeşitli malign tipler de bulundurmaktadırlar. PanNET'ler ürettikleri hormonların miktarına bağlı olarak "fonksiyone" ve "non-fonksiyone" sınıflara ayrılmışlardır. Fonksiyone tipler kana sıklıkla yüksek miktarlarda insülin, gastrin ve glukagon gibi hormonları sekrete ederek düşük kan şekeri gibi ciddi semptomların ortaya çıkmasına neden olabilirler ve bu sayede görece erken tespit edilmeleri kolaylaşır (Klimstra, 2010). En sık karşılaşılan PanNET'ler ürettikleri hormonlarca isimlendirilen insulinomalar ve gastrinomalardır (Halfdanarson, 2008). Non-fonksiyone tipler belirgin klinik semptom ortaya çıkaracak miktarda hormon salgılamamaktadırlar. Bu sebeple, non-fonksiyone PanNET'ler sıklıkla vücudun diğer kısımlarına yayılım gösterdikten sonra tanı alabilmektedirler (Burns, 2012).

Diğer nöroendokrin tümörlerde olduğu gibi PanNET'lerin terminoloji ve sınıflandırma geçmişleri komplekstir (Klimstra, 2010). PanNET'ler daha önce düşünüldüğü gibi gerçekte adacık hücrelerinden köken almasalar dahi (Burns, 2012) bazen "adacık hücreli kanserler" olarak da adlandırılmaktadırlar.

PanNET'lerin büyük çoğunluğu benign olmakla birlikte bazıları malign özellik gösterebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırma şeması anatomik orijin yerine tümör derecesini vurgulayarak nöroendokrin tümörleri üç ana kategoriye sokmuştur (Klimstra, 2010).

Tablo 2.2. Üretilen hormona göre PanNET tipleri (Vinik, 2015).

Tip	Tümör Lokalizasyonu	Biyobelirteç
İnsulinoma	Pankreas baş, gövde ve kuyruğu	insulin, proinsulin, C-peptide
Gastrinoma	Gastrinoma üçgeni	gastrin, PP
VIPoma	Distal pankreas (gövde ve kuyruk)	VIP
Glukagonoma	Pankreas gövde ve kuyruğu	glucagon, glycentin
Somatostatinoma	Pankreatoduodenal yarık, ampuller bölge, periampuller bölge	somatostatin
PPoma	Pankreas başı	pancreatic polypeptide

Pankreasın Kistik Lezyonları

Pankreasın kistik lezyonları patolojik olarak inflamatuar sıvı koleksiyonları, non-neoplastik pankreatik kistler ve pankreatik kistik neoplaziler olarak sınıflandırılabilir. Nadiren, solid pankreatik tümörler de bir pankreatik kist olarak prezentasyon gösterebilmektedirler (örn; adacık hücreli tümör). Pek çok pankreatik kist, başka endikasyonlarla yapılan abdominal görüntülemeler esnasında insidental olarak tespit edilmektedir (Spinelli, 2004).

Revize edilmiş olan Atlanta sınıflandırmasına göre; inflamatuar sıvı koleksiyonları içerisinde akut peripankreatik sıvı koleksiyonları, psödokistler, akut nekrotik koleksiyonlar ve duvarlanmış pankreatik nekrozlar bulunmaktadır (Banks, 2013).

Non-neoplastik pankreatik kistler (NNPK) içerisinde sıklıkla asemptomatik olan ve rezeksiyon gerektirmeyen, çeşitli çok nadir kistler bulunmaktadır. Bunlar gerçek kistler, retansiyon kistleri, müsinöz non-neoplastik kistler ve lenfoepitelyal kistlerdir. Bu kistler tipik olarak preoperatif değerlendirmede pankreatik kistik neoplazi (PKN) olduğu düşünülen bir lezyonun cerrahi rezeksiyonu sonrasında tanı alırlar (Khalid, 2017).

Bazıları malign potansiyel taşıdığından, pankreatik kistik neoplazileri (PKN) tanımlamak önemlidir. PKN'ler DSÖ'nün histolojik sınıflandırması kullanılarak kategorize edilmiştir (Hamilton, 2000; Zamboni, 1999).

Tablo 2.3. Dünya Sağlık Örgütü Panreatik Kistik Neoplazi Sınıflandırması

Seröz kistik tümörler
Seröz kistadenom
Seröz mikrokistik adenom
Seröz oligokistik adenom
Seröz kistadenokarsinom
Müsinöz kistik neoplaziler
Müsinöz kistadenom
Orta düzeyde displastik müsinöz kistik neoplazi
Müsinöz kistadenokarsinom
Noninvazif
İnvazif
İntraduktal papiller müsinöz neoplaziler
İntraduktal papiller müsinöz adenom
Orta düzeyde displazi içeren İntraduktal papiller müsinöz neoplazi
İntraduktal papiller müsinöz karsinom
İnvazif
Noninvazif
Solid psödopapiller neoplaziler
Solid psödopapiller neoplazi
Solid psödopapiller karsinom

Çok nadir olmakla birlikte vücudun herhangi bir organında olduğu gibi pankreasta da destek dokuları (mezenşim elemanları) ve komşu organlardan kaynaklanan tümörler görülebilmektedir.

2.2.4. Pankreas Kistik Tümörleri

Pankreasın kistik tümörleri, pankreatik neoplazilerin %10'undan daha azını temsil etmesinden dolayı göreceli olarak nadirdir (Brugge, 2004). Ancak, tanı koymanın önündeki engeller kalktıkça pankreasın kistik lezyonlarının prevelansı dramatik olarak artış göstermiştir. Güncel durumda, kesitsel görüntülemelerin yaygın şekilde erişilebilir olması ve çözünürlüğünün iyileşmesiyle %3'lük bir BT prevelansı

tespit edilmiştir (Laffan, 2008). MR serilerinde 70 yaş üzeri hastalarda %40'lık bir kümülatif prevelans ile %20 düzeyine varan prevelans oranları elde edilmiştir (Lee, 2010). Güncel bir derlemede 24.000 adet abdominal BT ve MR çalışması 8 yıllık bir peryotta incelenmiş ve hastaların %1,2'sinde pankreas kisti tespit edilmiştir, bu kistlerin %60'ı ise kistik neoplazi lehine değerlendirilmiştir (Spinelli, 2004). MKN'ler, seröz kistadenomlar (SKN'ler) ve IPMN'ler pankreasın primer kistik neoplazilerinin %80'ini oluştumaktadırlar (Shires, 2016). (Tablo 4) Bu lezyonların doğru tanısı, pankreatik psödokist düşündürerek maskelenebilmelerinden ve cerrahi tedaviden sonra yüksek iyileşme oranlarından dolayı önemlidir.

Pankreasta kistik bir lezyon keşfedilmesi sonrası yapılacak olan değerlendirmeler ilk etapta pankreatik psödokisti dışlamaya yönelik olmalıdır. Klinik bulgular sıklıkla daha ileri incelemelere yönlendirmektedir. Kistik neoplazilerin tersine, psödokistlerin epitel döşemesi bulunmamaktadır ve bununla birlikte bu lezyonlar inflamasyon veya obstrüksiyon nedeniyle hasar gören bir kanaldan ekstravazasyona uğrayan pankreatik sekresyonların koleksiyonunu temsil etmektedir. Psödokisti olan hastaların sıklıkla akut-kronik pankreatit veya abdominal travma öyküsü bulunmasına karşın kistik tümörü olanların pek çoğunda bu faktörler mevcut değildir (Shires, 2016). BT veya MR'da Septasyon, lokülasyon, solid komponent veya kist duvarında kalsifikasyon bulundurmama kistik neoplazilerden bizleri uzaklaştırırken psödokist tanısını destekleyen karakteristik özelliklerdir (Kim, 2005). Psödokistlerde, ERCP veya MRCP'de sıklıkla, kist ve ana pankreas kanalı arasında bir bağlantı görülmektedir. Psödokist sıvısının analizi yapıldığında yüksek düzeyde amilaz içerdiği tespit edilir fakat bu bulgu kistik tümörler için, pankreas kanalıyla bağlantıları bulunmadıkça, atipiktir (Shires, 2016).

Tablo 2.4. Pankreas kistik neoplazilerinin epidemiyolojik ve biyolojik karakteristikleri (Brugge, 2004).

Neoplazi	Cinsiyet Sıklığı	Pik Yaptığı Dekat	Kistik Neoplaziler Arasındaki %	Malignite Potansiyeli ve Doğal Seyir
Seröz Kistadenom	Kadın	7. dekat	32-39	Rezeksiyon küratiftir; seröz kistadenom ekstrem düzeyde nadirdir.
Müsinöz Kistik Neoplazi	Kadın	5. dekat	10-45	Epitelyal displazinin derecesinden bağımsız olarak rezeksiyon küratiftir; invazif adenokarsinom varlığında prognoz zayıftır.
İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi	Eşit	6.-7. dekat	21-33	Yalnızca adenomatöz ve borderline sitolojik atipi gösteren lezyonlarda prognoz mükemmeldir; invazif adenokarsinom varlığında prognoz zayıftır.
Solid Psödopapiller Neoplazi	Kadın	4. dekat	<10	Nadir nodal ve ekstranodal metastazları olan yavaş seyirli neoplazi; tamamen rezeke edildiğinde prognoz mükemmeldir.
Kistik Endokrin Neoplazi	Eşit	5.-6. dekat	<10	Solid nöroendokrin neoplazilere benzerdir.
Kistik Dejenerasyonlar İçeren Duktal Adenokarsinom	Hafif Erkek Predominansı	6.-7. dekat	<1	Solid adenokarsinomlara benzer şekilde prognoz kötüdür.
Asiner Hücreli Kistadenokarsinom	Erkek	6.-7. dekat	<1	Solid tipe benzerdir; duktal adenokarsinomdan bir miktar daha iyi prognoza sahip agresif neoplazi.

Eğer bir pankreatik psödokist tanısı dışlanabilmekteyse, incelemeler var olan veya potansiyel malignite ihtimalinden ötürü cerrahi rezeksiyon gerektiren tümörleri tanımlamaya odaklanmalıdır. Duktal adenokarsinomun tersine, malignite potansiyeli taşıyan kistik neoplaziler, yavaş büyüyen ve malign dejenerasyon gösterenlerde bile, görece daha iyi prognozu olan lezyonlardır (Brugge, 2004). Malignite potansiyeli taşıyan tümörler içerisinde MKN, IPMN, solid psödopapiller tümörler ve kistik

adacık hücreli tümörler bulunmaktadır (Spinelli, 2004). Seröz kistadenomların neredeyse tamamı benign karakterdedir ve bunlar pankreas kistik neoplazilerinin yaklaşık üçte biridir. Bu aşamada klinisyenin karşısına çıkan ilk zorluk, malignite potansiyeli taşıyan kistik tümörleri benign olanlardan ayırma aşamasıdır. Bu aşamadan daha zorlayıcı olanı ise; daha yaşlı erişkin, yüksek riskli hastaların aşırı tedavisinden kaçınmak ve güvenli bir nonoperatif stratejiye olanak tanımak amacıyla uygun maliyetli bir yaklaşımla sürveilans görüntülemelerine odaklanmak için premalign lezyonları invaziv tümörlerden ayırmaktır (Pyke, 1992).

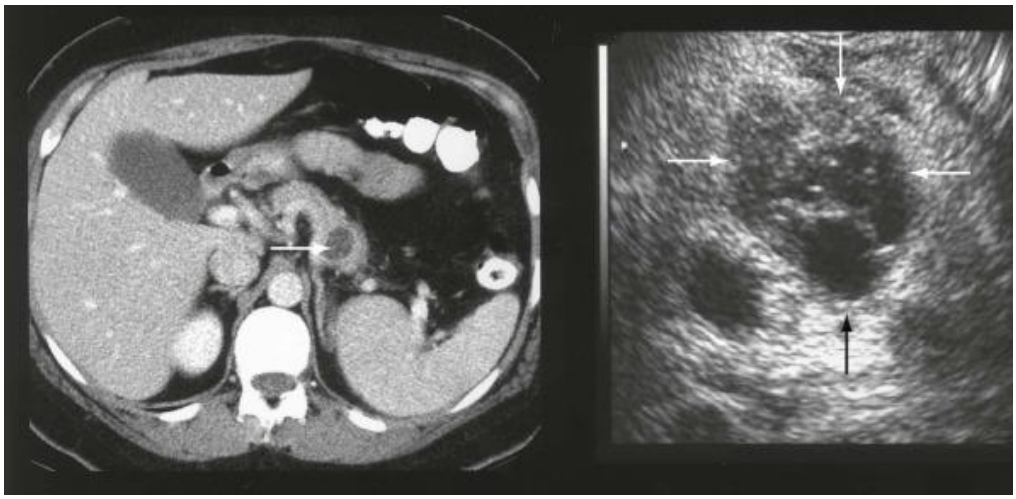
Tanısal yaklaşımda tercih edilen modaliteler, tümör lokalizasyonu sağlayan ve bazen psödokist ile kistik neoplazilerin ayrımını ortaya koyabilen, IV kontrastlı abdominal BT veya MR görüntülemedir. ERCP, IPMN tanısında kullanışlıdır ve biopsi örneği alma olanağı da sağlar. EUS ile kist duvarının detaylı karakteristik özellikleri, septa, papilla veya duvar nodülleri gibi ince yapılar tanımlanabilmektedir (Sedlack, 2002). Ek olarak EUS yardımıyla kist içeriğinin ince iğne aspirasyonu da mümkün hale gelmektedir. Kistik neoplazilerde kist sıvı analizi de tanıya yardımcı tetkikler arasındadır (Brugge, 2004). (Tablo 2.5)

Tablo 2.5. Pankreasın çeşitli kistik lezyonlarında kist sıvısı analizi (Brugge, 2004).

Parametre	**Psödokist**	**Seröz Kistadenom**	**MKN-benign**	**MKN-malign**	**IPMN**
Viskozite	Düşük	Düşük	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Amilz Düzeyi	Yüksek	Düşük	Düşük	Düşük	Yüksek
CEA düzeyi	Düşük	Düşük	Yüksek	Yüksek	Yüksek
CA 72-4 düzeyi	Düşük	Düşük	Orta	Yüksek	Orta - Yüksek
Sitolojik bulgular	Histiyositler	Glikojenden zengin sitoplazması olan küboidal hücreler	Değişken düzeyde atipili kolumnar müsinöz epitelyal hücreler	Adenokarsinom hücreleri	Değişken düzeyde atipili kolumnar müsinöz epitelyal hücreler

2.2.4.1. Müsinöz Kistik Neoplazi

MKN'ler genellikle IPMN ve SKN'lerden daha az sıklıkta izlenen nadir pankreas kistik tümörleridir (Kosmahl, 2004). Bazı çalışmalarda MKN prevalansının IPMN'lerin yaklaşık yarısı kadar olduğu ileri sürülmüştür (Crippa, 2010). Bu tumorlerin büyük bir kısmı kalın mukus veya hemorajik materyalle dolu, nadiren septasyonlar içeren, kalın duvarlı kistlerden oluşmaktadır (Şekil 2.3) (Compagno, 1978). MKN'ler klinik ve hidrolojik olarak tamamen benign lezyonlardan kesin olarak malign lezyonlara kadar olan bir spektrum göstermektedirler. Güncel patolojik sınıflandırma, benign, borderline, in situ karsinom ve malign (kistadenokarsinom) tümörleri, bunların maksimal displazi derecelerine dayanarak, birbirinden ayırmıştır. Güncel bir seride bunların %72'sinin benign adenomlar, %10.5'inin borderline neoplaziler, %5.5 'inin in situ karsinomlar ve %12'sinin ise invaziv kanserler olduğu ortaya konmuştur (Crippa, 2008). Bu sınıflandırma şeması hastaların prognozuyla uyumlu bulunmuş ve tüm bu tümörlerin tedavisiz bırakıldığında agresif özellikler gösterebilecek olan premalign lezyonlar olarak kabul edilip buna göre tedavi edilmesi gerektirdiğini göstermiştir.



Şekil 2.3: Görüntüleme çalışmalarında pankreas kuyruğunda bir müsinöz kistik neoplazi gösterilmektedir. Sol; Kist BT'de açıkça görülmektedir (ok). Sağ; Bir EUS görüntüsünde BT'de net olarak görülemeyen kist içerisindeki septa ve lokülasyonlar tanımlanmıştır (oklar lezyon sınırlarını gösteriyor).

MKN'ler 20:1 kadın/erkek oranıyla yüksek düzeyde kadın predominanttır ve vakaların %95'inde candın gövde ve kuyruk kısmında bulunurlar (Shires, 2016). Bunlar soliter, müsin içeren, multiloküler veya uniloküler lezyonlardır ve kalın bir fibrotik duvar bulundururlar (Campbell, 2008). Ortalama prezantasyon yaşı 50'dir. BT ve MR taramanın yaygınlaşmasıyla insidental olarak tespit edilen tümör miktarı artmıştır (Shires, 2016).

Orta yaşlı bir kadında abdominal BT veya MR görüntülemede pankreas baş veya kuyruk kısmında bir kistik oluşum tespit edildiğinde MKN olasılığı düşünülmelidir. MRCP yapıldığında pankreas kanalı ile kistik kendisine ait kanal arasında bir bağlantı olmamalıdır. EUS, bahsedilen klasik klinik ve görüntüleme bulgularında farklılık tespit edilmişse endikedir. EUS ile septasyonlar ve kist duvarındaki nodüller MR ve BT'ye göre daha detaylı olarak tanımlanabilmektedir ve analiz için kist sıvısının aspirasyonu ile kist duvarından biyopsi yapılabilmektedir (Shires, 2016).

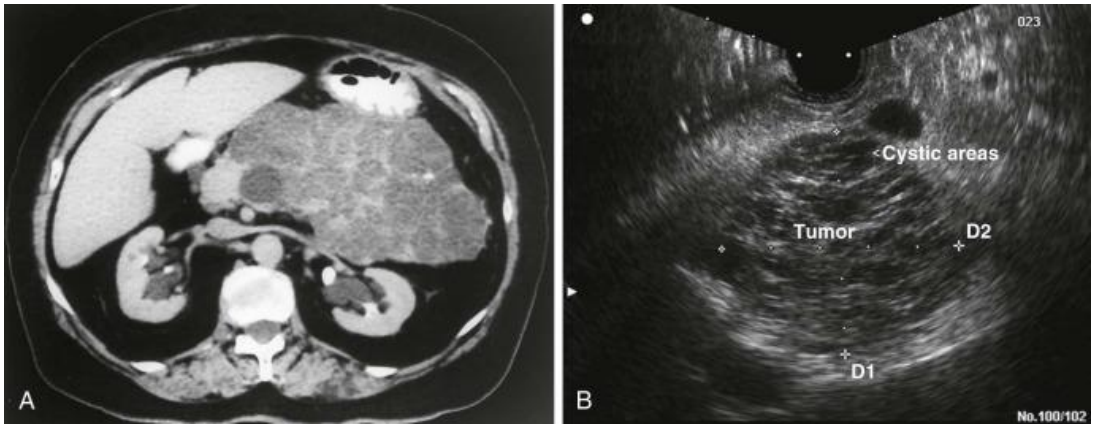
Malignite ihtimalinden ötürü MKN tiplerinin tamamında cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Tümörlerin büyük bir kısmının gövde ve kuyruk kısmında lokalize olduğu düşünüldüğünde splenektomili veya splenektomisiz distal pankreatektomi tercih edilmesi gereken prosedürdür (Shires, 2016). Laparoskopik yaklaşım da tercih edilmektedir (Vijan, 2010; Venkat, 2012). Küçük veya benign görünümlü lezyonlarda mortalite ve lokal tekrarlama riski olmadan enükleasyon yapılabilmektedir (Madura, 2004). Düşük riskli tümörlerde parankimi korumak ve pankreas yetmezliğinden kaçınmak için geçici fistül riskinin önemli düzeyde yüksek olması kabul edilebilir hale gelmektedir (Crippa, 2008). Santral pankreatektomi ile de pankreatik fonksiyon muhafaza edilebilmektedir ve bununla birlikte bu operasyon sayesinde ana pankreatik kanala yayılan ve güvenli enükleasyonu engelleyen lezyonların tam enükleasyonu mümkün hale gelmektedir (Hackert, 2011).

Benign veya borderline MKN'lerde beş yıllık sağ kalım oranı mükemmel olup rapor edilmiş olan kür oranı %100'dür (Crippa, 2008; Tanaka, 2006). İnvaziv MKN'ler için 5 yıllık sağ kalım oranları rezeksiyon yapılmış olan tümörlerde %30-60 arasında değişim göstermektedir (Crippa, 2008; Campbell, 2008).

2.2.4.2. Seröz Kistadenom

Seröz kistadenomlar düşük düzeyde malign davranış riski olan ve baskın olarak benign özellik gösteren tümörlerdir (Shires, 2016). Seröz kistadenomların klinik prezantasyonu MKN'ler ile benzerlik göstermektedir, bu tümörlerin büyük bir kısmı ortalama 62 yaşlarında, kadınlarda (%75), pankreas gövde ve kuyruk kısmında ortaya çıkmaktadır (Galanis, 2007). von Hippel-lindau hastalığıyla bir ilişki de orataya konmuştur (Neumann, 1991). Tarihsel olarak, pek çok hasta belirsiz bir karın ağrısı veya rahatsızlık hissi ile başvurmakla birlikte bu hastaların önemli bir kısmı tümör boyutları 10-25 cm gibi büyüklüklere ulaştığında ele gelen kitle ile başvurmaktaydı (Shires, 2016). Günümüzde çoğunluğu ilişkisiz durumlar için yapılan değerlendirmeler esnasında tespit edilen, insidental, asemptomatik tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır (Hwang, 2012).

Makroskopik olarak seröz kistadenomlar enine kesitte ince fibröz salyalarla ayrılmış, bal peteği görünümünde, çok sayıda ufak kistler içeren, iyi sınırlı pankreas neoplazileridir ((Albores-Saavedra, 1990). Kistler temiz, şu benzeri bir sıvıyla doludur ve sıklıkla yıldız şeklinde santral yerleşimli bazen kalsifiye olabilen bir skar etrafında dizilmişlerdir. Bu tümörün patognomonik BT bulgusu santralinde "sunburst" kalsifikasyon içeren süngerimsi kitle görünümü olmakla birlikte bu bulguya hastaların yalnız %10'unda rastlanmaktadır (Şekil 4) (Brugge, 2004). Makrokistik varyantlar meydana gelebilmekte ve psödokist veya MKN ile karışmasına neden olabilecek biçimde kistik dejenerasyonlar oluşabilmektedir (Panarelli, 2012).



Şekil 2.4. Görüntüleme çalışmalarında pankreas gövde ve kuyruk kısmında bir seröz kistadenom izlenmektedir. A; BT'de süngersi görünüm ve kalsifikasyonlar görülmekte. B; EUS'ta 4.5x4.8 cm boyutunda bir seröz kistadenomda balpeteği görünümü mevcut. (Courtesy Michael Nunez, MD, Dallas, Tex.)

MKN lerin tersine, seröz kistadenomlar benign karakterde tümörlerdir. Nadiren de olsa seröz kistadenokarsinom vaka raporları bulunmakla birlikte bunlar bilinen vakaların %3'ünden daha azını temsil etmektedirler (Strobel, 2003). Semptomatik lezyonlarda tedavi için cerrahi rezeksiyon tercih edilmektedir ve rezeksiyon tipi tümör lokalizasyonuna göre değişkenlik gösterebilmektedir.

Seröz kistadenomlar asemptomatikse güvenli bir şekilde takip edilebilirler. Hasta takibi lezyonun sürekli devam eden büyümesi riskini taşımaktadır ki bu durumda hemoraji, ekzokrin yetmezlikli pankreas kanal obstrüksiyonu ve obstrüktif sarılığa neden olan kitle etkisi veya gastrik çıkım obstrüksiyonu gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (Khalpey, 2012). Pankreas başında lokalize büyük çaplı tümörlerin agresif davranış gösterme ihtimalinin artmış olduğu ve rezeksiyon gerektirdiği ortaya konmuştur (Khashab, 2011).

2.2.4.3. İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi

1982 yılında ilk kez tanımlamalarının beri literatürde yüzlerce IPMN vakası rapor edilmiştir (Ohashi, 1982). IPMN'ler sıklıkla kanal dilatasyonu ve kronik obstrüktif pankreatite neden olan müsin hipersekresyonları gösteren, ana pankreatik kanal içerisindeki papiller neoplazileri temsil etmektedirler (Şekil 2.5) (Shires, 2016).

IPMN'ler premalign pankreas lezyonları olarak görülmektedirler ve histolojik olarak epitel içerisinde tek bir tümör içerisinde hiperplaziden karsinoma kadar farklı alanlar bulundurabilmektedirler. Histolojik karakteristiklerine dayanarak, IPMN'ler genellikle benign (adenom), borderline veya malign gruplar olarak sınıflandırılmışlardır (Longnecker, 2000). Malign grup bazal membranın ötesine uzanım dikkate alınarak noninvazif (in situ karsinom) ve invazif karsinom olarak alt gruplara ayrılmıştır. Ana kanalda gelişen IPMN'lerde malign neoplazi prevelansı %64, yan kanallarda ortaya çıkanlarda ise %18 olarak tespit edilmiştir (Schnelldorfer, 2008).

Klinik olarak IPMN'ler erkek ve kadınlarda eşit oranda ortaya çıkmaktadır ve bu tümörlerin ortalama tanı yaşı 65'tir (Marchegiani, 2015). Hastaların çoğu asemptomatik olmakla birlikte karın ağrısı ve kilo kaybı sık görülen şikayetler arasındadır (Sheth, 2017). Hastaların %20 sinde tekrarlayan pankreatit hikâyesi bulunmakla birlikte başvuru esnasında %25'inde akut pankreatit tespit edilmiştir (Shires, 2016). Semptomların hiçbiri IPMN'lerin malign varyantlarına preoperatif olarak tanı koyduramamaktadır ancak; malign neoplazisi olan hastaların daha ileri yaşlarda olduğu ve sarılık veya yeni başlangıçlı diyabetle daha sık başvurduğu tespit edilmiştir (Salvia, 2004).

IPMN tanısı olan hastaların abdominal BT veya MR, ERCP ve MRCP ile ileri tetkiki yapılabilmektedir. BT'de sıklıkla, ilişkili kistik kitle olsun veya olmasın, pankreas kanalında dilatasyon tespit edilir (Adsay, 2000). Kanal dilatasyonu BT'de MKN'leri taklit edebilmektedir (Şekil 5). Malign tiplerde benign veya borderline IPMN'lere göre MR görüntülemede mural nodüller (%60 vs. %4) ve duvar kalınlık artışı (%74 vs. %21) daha sık görülmektedir (Manfredi, 2009). ERCP ile yapılan incelemelerde IPMN'ler için patognomonik bir bulgu olan Vater ampullasında mukus ekstrüzyonu ile birlikte bir genişleme gösterilmiştir. Pankreatografi esnasında elde edilen diğer bulgular arasında ana kanal dilatasyonu, tümör nodülleri veya yapışkan mukus nedeniyle oluşan dolum defektleri ve ana pankreas kanalı ile kistik alanlar arasında bağlantı hattı bulunmaktadır.



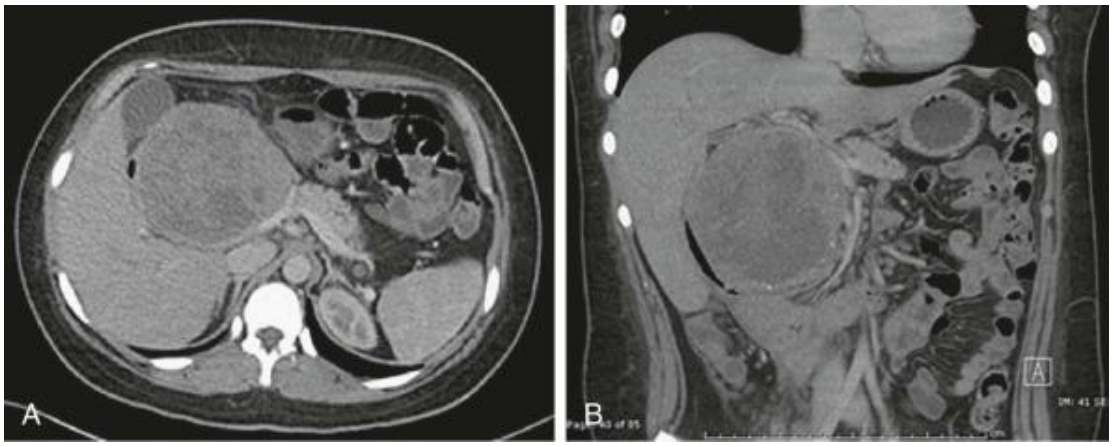
Şekil 2.5. BT'de pankreas başını tutan bir intraduktal papiller müsinöz neoplazi (IPMN) görülmektedir.

IPMN'lerin yeterli düzeyde tedavisi semptomları başarılı bir şekilde azaltan ve tümörün invazif karsinoma progresyonunu önleyen pankreas rezeksiyonu ile mümkündür (Grützmann, 2011). Endoskopik sfinkterotomi ile semptomlar geçici olarak azalabilmektedir fakat bu yöntem bu tümörlerin malign potansiyeline yönelik bir çare değildir. IPMN'lerin pankreas başındaki predominansı göz önüne alındığında, pek çok hasta için pankreatikoduodenektomi tercih edilen tedavi biçimi olmuştur fakat glandın gövde ve kuyruk kısmındaki lezyonlar için distal pankreatektomi endikedir. İntraoperatif frozen kesit inceleme rezeksiyon sınırında maligniteyi dışlamak için gereklidir fakat düşük seviye displazi bulunması halinde total pankreatektomi genellikle tercih edilmemektedir (Shires, 2016). Artık (rezidü) duktal displazi, invazif hastalık veya yaşam beklentisinde düşüşü göstermemektedir (Miller, 2011). Rezeksiyon sonrası prognoz primer rezeksiyonda invazyon varlığına göre öngörülen 5 yıllık hastalık spesifik sağ kalımın en az %75 düzeyinde olması göz önüne alındığında mükemmeldir (Alexander, 2011). Noninvazif IPMN'lerin rezeksiyonu sonrası pankreas kalıtında hastalık rekürransı sıkça görülmektedir. Medyan takip süresi 46 ay olan bir çalışmada hastaların %21'inde hastalık nüks etmiştir (Frankel, 2013).

2.2.4.4. Solid Psödopapiller Tümörler

SPT'ler ilk olarak 1934 yılında tanımlanmış olan nadir neoplazilerdir. Bu tümörler pankreasın kistik tümörlerinin %10'undan azını temsil etmektedirler (Brugge, 2004). Kadınlar erkeklerden daha sık etkilenirler (K/E = 9.5/1) (Choi, J.Y., 2006). Genel olarak 30'lu yaşlarda genç kadınları etkileyen bir hastalıktır ve 50 yaş üstü erişkinlerde çok az sayıda vaka (%5) rapor edilmiştir (Papavramidis, 2005). Literatürde çeşitli pediatrik seriler de mevcuttur ve bu hastalar (yaş aralığı 1-18) bilinen tüm vakaların en az %20'sine tekamül etmektedir (Choi, S.H., 2006).

Hastaların %67-81'inde mevcut olan en sık klinik başvuru şekli karın ağrısıdır (Reddy, 2009; Matos, 2009). İkinci en sık bulgu ise hastaların %35'inde ana şikayet olan büyük abdominal bir kitledir (Shires, 2016). Vakaların %15'i rutin fizik muayeneler veya travma sonrası değerlendirmeler esnasında insidental olarak tespit edilmektedir (Papavramidis, 2005). Pankreasın diğer kistik lezyonlarında olduğu gibi BT veya MR ile görüntüntüleme ile birlikte EUS-FNA klinik müdahaleleri yönlendirmek için yeterli bilgi sağlamaktadır (Palmucci, 2012; Stoita, 2010).



Şekil 2.6. Transvers ve koronal kesit BT görüntülerinde 16 yaşındaki bir kız çocuğunda geniş yayılım gösteren pankreasın solid psödopapiller tümörü görülmektedir.

Psödopapiller tümörlerin pek çoğu (%60) pankreas baş ve kuyruk kısmında bulunmaktadırlar. Başvuru esnasında tümörler oldukça büyük olabilmektedirler, hastaların %34'ünde çapı 10cm'yi geçen kitleler mevcuttur (Shires, 2016). Kabaca bahsedilecek olursa, küçük tümörler görece solid olmakla birlikte daha büyük boyutlu varyantlar önemli düzeyde kistik dejenerasyonlar içerebilmektedir. Mikroskopik olarak; solid, psödopapiller ve hemorajik psödokistik alanların bir karışımı izlenmektedir. Uniform haldeki neoplastik tümör hücreleri vasküler hiyalinize stroma ile birbirinden ayrışmış olarak görülür (Hamilton, 2000).

SPT'lerin büyük bölümü benign davranışta olsa da bu tümörler malign potansiyeli belirsiz lezyonlar olarak düşünülmektedirler. Yayınlanmış seriler üzerine yapılan büyük bir meta analizde solid psödopapiller karsinom frekansı %20 düzeyinde tespit edilmiştir (Papavramidis, 2005). Malignite için güncel kriterler arasında perinöral invazyon, anjioinvazyon, çevre dokuların invazyonu ve metastazlar bulunmaktadır (Papavramidis, 2005). En sık metastaz yeri karaciğerdir ve başvuru esnasında hastaların %5-10'unda metastatik hastalık tespit edilmiştir (Shires, 2016).

SPT'lerin %100'ünde hücrelerde E-cadherin ekspresyonunda tam kayıp veya hücre nükleusunda E-kadherin'in anormal lokalizasyonu mevcuttur (Serra, 2007).

Genel olarak SPT'ler çok yavaş büyüyen neoplazilerdir ve genel sağ kalımları %90'dan fazladır. Tercih edilen tedavi modalitesi tam rezeksiyondur ve senkron veya interval metastazların rezeksiyonuda mümkün olduğunca önerilmektedir (Reddy, 2009; Butte, 2011).

2.2.4.5. Diğer Pankreas Tümörleri

Pankreasın diğer endokrin olmayan tümörleri arasında asiner hücreli karsinomlar, lenfomalar ve sarkomlar bulunmaktadır. Asiner hücreli karsinomlar son derece nadirdir ve pankreas tümörlerinin %1-2'sini temsil eder (Shires, 2016). Klinik prezentasyonu pankreas kanalı adenokarsinomundan ayırt edilemeyebilmektedir. Asiner hücreli karsinomlarda BT incelemede bu tümörleri duktal adenokarsinomlardan ayırabilen; biliyer veya pankreas kanalı dilatasyonu olmadan

boyutunun büyük olması, egzofitik morfoloji ve kapsülde genişleme gibi çeşitli özellikler bulunmaktadır (Raman, 2013). Bu hastaların az bir kısmı (%10-15) yüksek serum lipaz düzeyleri ve klinik olarak gözlemlenen periferik yağ nekrozlarıyla seyreden lipaz hipersekresyon sendromuyla başvurabilmektedirler, bu sendromda sıklıkla karaciğer metastazları da mevcuttur (Mulkeen, 2006). Genel toplamda asiner hücreli kanserler agresif seyirli maligniteler olarak bilinmektedirler ve vakaların %50'sinde karaciğer metastazları bulunmaktadır ancak, prognoz duktal adenokarsinomdan daha iyi seyirlidir (Wisnoski, 2008).

Primer pankreas lenfoması tüm pankreas maligniteleri̇nin %0,7'sinden ve tüm ekstranodal non-Hodgkin lenfomaların %1'inden daha azını temsil etmektedir (Battula, 2006). Sekonder pankreas tutulumu olan non-Hodgkin lenfomalar daha sıktır. Primer pankreas lenfoması olan hastaların periferik veya mediastinal lenfadenopatisi, hepatik veya splenik tutulumu bulunmamaktadır ve WBC sayımları normal tespit edilmiştir (Alexander, 2011). Tedavi genellikle kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonundan oluşmaktadır ve kür oranları literatürde yaklaşık %30 civarında rapor edilmiştir (Saif, 2006).

2.3. Pankreas Kanseri

Pankreas kanseri (adenokarsinom) Amerikada en sık görülen gastrointestinal maligniteler arasında ikinci sırada yer almaktadır (Shires, 2016). Diğer maligniteleri̇ kıyaslandığında daha düşük düzeydeki insidans oranlarına rağmen kadın ve erkeklerde kansere bağlı ölüm sebepleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Pankreas kanserinin 5 yıllık sağ kalım oranları, tanı esnasında lokalize hastalığı olanlarda %23, yaygın hastalığı olanlarda ise %2 düzeyindedir (Shires, 2016). Erken teşhis ve daha iyi tedavi seçeneklerini zorlaştıran çok sayıda faktör bulunmaktadır.

2.3.1. Sınıflandırma

Normal pankreas içerisinde farklı tipte epitel hücreleri bulunmaktadır: 1- asiner hücreler (gland hacminin %80'i); 2- duktal hücreler (%10-15); ve 3- endokrin (adacık) hücreler (%1-2). Malign neoplazilerin %95'inden fazlası glandın ekzokrin

elemanlarından (duktal ve asiner hücreler) kaynaklanmaktadır ve adenokarsinom ile uyumlu özellikler sergilemektedirler. Endokrin neoplaziler pankreas tümörlerinin %1-2 sine tekâmül etmektedir. Epitelyal olmayan pankreas maligniteleri ise oldukça nadirdir. (Hruban, 2007)

Pankreas ekzokrin tümörlerinin DSÖ tarafından yapılan sınıflandırılması yaygın olarak tercih edilmektedir (Tablo 2.6) (Hamilton, 2000).

Tablo 2.6: Primer Ekzokrin Pankreas Tümörleri DSÖ Sınıflaması (Hamilton, 2000).

I. Benign	II. Borderline	III. Malign
1-Seröz Kistadenom	1-Orta düzeyde displazili müsinöz kistik tümör	1-Duktal adenokarsinom
2-Müsinöz Kistadenom	2-Orta düzeyde displazili intraduktal papiller müsinöz tümör	2-Osteoklast-benzeri büyük hücreli tümör
3-İntraduktal Papiller Müsinöz Adenom	3-Solid psödopapiller tümör	3-Seröz kistadenokarsinom
4-Matür Kistik Teratom		4-Müsinöz kistadenokarsinom
		5-İntraduktal papiller müsinöz karsinom
		6-Asiner hücreli karsinom
		7-Pankreatoblastom
		8-Solid psödopapiller karsinom
		9-Çeşitli karsinomlar

2.3.2. Klinik Bulgular

Pankreas kanseri olan hastaların büyük kısmında semptomlar hastalığın geç aşamalarında ortaya çıkmaktadır. Erken semptomatolojinin olmayışı tanıda gecikmelere neden olmaktadır ve bu sebeple hastaların çoğu rezeksiyonu mümkün olmayan kitleler veya metastatik hastalıkla başvurmaktadır. Hastalık seyri esnasında pankreas başındaki tümörler daha erken aşamalarda semptom verebilirler, bunların tersine gland distalindeki tümörler "sessiz" gidişatlarıyla karakterizedirler ve fizik

muayene bulguları yalnızca yaygın lokal büyüme veya geniş yayılımlı metastatik hastalık geliştiğinde ortaya çıkmaktadır.

Sarılık sıklıkla, özellikle pankreas başındaki tümörlerde, hastaları tıbbi müdahaleye yönlendiren ilk bulgudur ve hastaların %50'sinde mevcuttur. Bu durum ekstrahepatik safra kanallarının obstrüksiyonuyla ortaya çıkmaktadır. Hastaların 1/3'ünden azında ağrısız olarak palpe edilebilen safra kesesi (Courvoisier bulgusu) tespit edilebilmektedir. Pankreas kanalının eşlik eden tıkanıklığı olan hastalarda stetore ve malabsorbsiyon formunda pankreas ekzokrin yetmezliğine dair bulgular görülebilir.

Pankreas kanserli bir çok hastada ağrı majör bir semptom olabilmektedir. Ağrı primer olarak çölyak veya süperior mezenterik arteryel pleksusun invazyonuna bağlı olarak gelişmektedir (Fasanella, 2007). Ağrı, düşük yoğunluklu, donuk ve üst karında lokalizasyonu tam belli olmayan karakterdedir. İlerlemiş hastalıkta ağrı sırtın orta ve üst kesimlerine yerleşebilmektedir. Ağrı postprandiyel olarak da ortaya çıkabilmektedir ve sonuçta kilo kaybı veya kaşeksiye neden olacak şekilde hastaların kalori alımını azaltmasına neden olabilir.

Diğer nonspesifik semptomlar arasında mide bulantısı, yorgunluk, anoreksi ve kilo kaybı bulunmaktadır. Bu semptomlar tümörün parsiyel obstrüksiyon yapan duodenal tutulumu neticesinde de gerçekleşebilir. Pankreas kanserinde, değişken şiddette diyabet ve pankreatit oluşabilir. Yeni başlangıçlı diyabet mellitus, hastaların dörtte birinde, özellikle 50 yaş üstü hastalarda pankreas kanseri habercisi olabilir ve hastaların üçte ikisinde glikoz intoleransı görülebilir (Chari, 2008). Akut pankreatit, pankreatik kanserin nadir görülen ilk belirtisidir. Tümör tarafından oluşturulan pankreatik kanal tıkanıklığı, hiperlipazemiye ve genellikle hafif klinik pankreatite yol açabilir ve başka bir açık etiyoloji olmaksızın akut pankreatit ile başvuran daha yaşlı erişkin hastalarda klinik şüphe uyandırmalıdır.

2.3.2.1. TNM Sınıflandırma ve Evreleme

Pankreas kanseri için en son 2010 yılında revize edilmiş olan AJCC (American Joint Committee on Cancer) evreleme sistemi Tablo 2.7'de gösterilmiştir (Greene,

2002). Bu evreleme sistemiyle ilgili çeşitli kısıtlılıklar halen mevcuttur. İlk olarak, cerrahi girişim uygulanmadan lenf nodu statüsünün doğru değerlendirilmesi yapılamamaktadır; bu eksik laparotomi adayı olmayan hastalarda lokal ileri hastalığın düşük evrelemesine neden olabilmektedir. İkinci olarak (yüksek düzeyde prognostik önemi olan) rezeksiyon sınırları, klinik evre belirlenirken dikkate alınmamaktadır. Bu sebeplerden ötürü AJCC evreleme sisteminin klinik uygulanabilirliği kısıtlı kalmıştır (Appel, 2012).

Tablo 2.7. AJCC evreleme sistemi.

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	N1	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Pankreas kanserlerinde TNM sınıflama Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 2.8: Pankreas Kanseri TNM Sınıflandırması

Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilememekte
T0	Primer tümöre dair kanıt yok
Tis	İn situ karsinom (grade III pankreas intraepitelyal neoplazisi [PanIN] de dahil)
T1	Tümör pankreasta sınırlı, en geniş çapı ≤ 2 cm
T2	Tümör pankreasta sınırlı, en geniş çapı > 2 cm
T3	Tümör çölyak aks veya süperior mezenterik arter tutulumu olmadan pankreas sınırlarını aşmış
T4	Tümör çölyak aks veya süperior mezenterik arteri tutmuş (rezeksiyonu mümkün olmayan primer tümör)
Lenf Nodu Metastazı (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut
Uzak Metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz değerlendirilememekte
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut

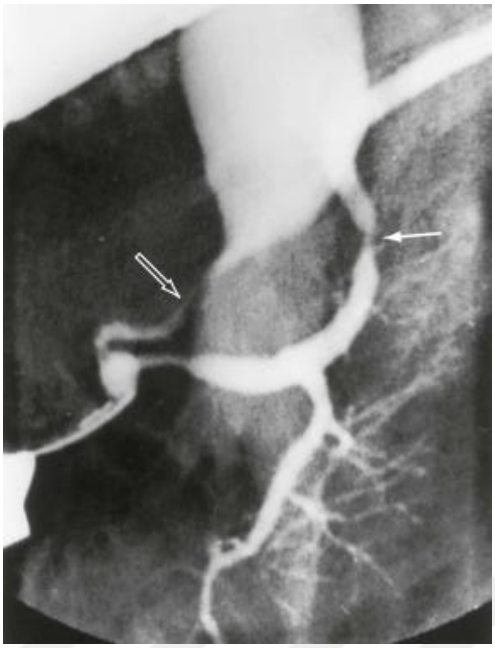
2.3.3. Laboratuar ve Radyolojik Bulgular

2.3.3.1. Ultrasonografi ve Bilgisayarlı Tomografi

Sarılıkta başvuran pek çok pankreas kanseri hastasında transabdominal USG sıklıkla tercih edilen ilk modalitedir. USG safra taşı varlığını araştırmak ve biliyer dilatasyonu doğrulamak açısından kullanışlıdır. BT pankreas kanseri tanısında ve evrelemesinde tercih edilen metottur. Bu teknolojideki güncel gelişmeler daha hızlı ve daha ince kesitsel görüntülemeler vasıtasıyla çözünürlüğü yüksek oranda artırmıştır. Çok fazlı bir görüntüleme tekniğiyle prekontrast, pik pankreas paranormal faz ve pik karaciğer portal venöz faz görüntüleri elde edilmektedir. Erken fazda tümör yapısı değerlendirilmekteyken geç faz vasküler ilişkileri ve karaciğer metastazlarını daha iyi ortaya çıkarmaktadır (Schueller, 2006). Pankreas kanseri için BT görüntülemenin genel duyarlılığı %86-97 düzeyindedir fakat 2 cm altındaki lezyonlarda %77 düzeylerine kadar düşebilmektedir (Tamm, 2013). Pankreas kanserlerinde BT görüntüleme ilerleyen başlıklarda daha detaylı olarak anlatılmıştır.

2.3.3.2. ERCP

ERCP, periampüller bölgedeki çeşitli tümörlerin ayırıcı tanısında bir dayanak noktası pozisyonundadır. Bu tümörlerin büyük bir kısmı pankreastan köken köken almaktayken (%85) daha az sıklıkta distal safra kanalından (%6), ampulladan (%4) veya duodenumdan (%4) kaynaklanabilirler (Shires, 2016). ERCP ile obstrüksiyonun benign (örn. Kalkül) sebeplerini malign olanlardan ayırmak amacıyla pankreatikobiliyer ağaç görüntülenebilmektedir. Biliyer ve pankreatik kanallardaki darlıkları temsil eden “çift kanal bulgusu” pankreas kanserli hastaların çoğunda klasik biçimde görülmektedir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. ERCP'de pankreas kanserli bir hastada safra kanalı (beyaz ok) ve pankreas kanalındaki (siyah ok) darlıklar gösterilmiştir. Safra kanalında darlığın proksimalinde belirgin dilatasyon izlenmektedir.

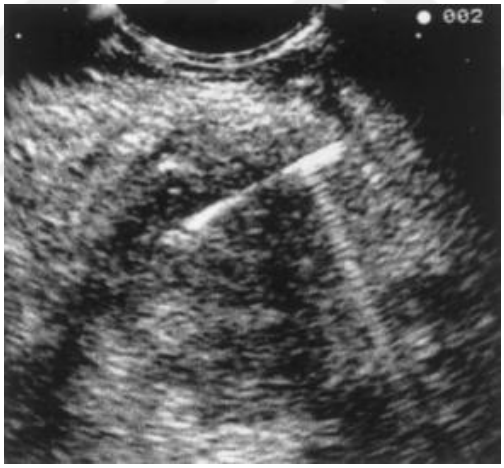
ERCP esnasında doku örnekleri de alınabilmektedir. Ampulla vey duodenumdaki tümörler için mukozal lezyon biyopsileri halihazırda endoskopik forsepslerle alınabilmektedir. Distal safra kanalındaki tümörler de rutin sitoloji veya genetik analiz amacıyla fırça biopsi ile örneklenebilirler (Levy, 2008). BT ile pankreas kanserlerinin pek çoğuna tanı konuşabildiği için pek çok vakada ERCP''ye ihtiyaç duyulmamaktadır.

2.3.3.3. Endoskopik Ultrasonografi

1990 ların başından bu yana EUS, pankreas kanseri tanısı için en tutarlı tek test olma özelliği taşımıştır (Soriano, 2004). Çeşitli çalışmalarda, pankreas kitlelerinin tespitinde EUS'un BT''ye göre daha yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu ortaya konmuştur (Şekil 8). Son dekatlarda BT teknolojisindeki gelişmelerle vasküler invazyonları değerlendirmede ve tümör rezektabilitesini öngörmede BT'nin duyarlılığı ve doğruluğu EUS ile eşitlenmiş veya bu modaliteyi aşmıştır. EUS uygulaması esnasında FNA (EUS-FNA) sitolojisi uygulanabilmesi sayesinde bu en

duyarlı görüntüleme yöntemine spesifite de kazandırılarak genel tutarlılık artırılmıştır (Fusaroli, 2012).

EUS yönteminin kısıtlı kaldığı noktalar da bulunmaktadır. EUS yüksek düzeyde operatöre bağımlıdır ve kullanıcıların yeterlilik sağlaması için ciddi düzeyde tecrübe gerektirir. Daha az tecrübeli merkezlerde başlangıçta yapılan EUS-FNA sonuçsuz kalabilmektedir. Kesin sonuç elde edebilmek amacıyla üçüncül bir sevk merkezinde prosedürün tekrarı gerekebilir (Suzuki, 2013). EUS-FNA çok düşük düzeyde yalancı-pozitiflik oranına sahiptir. Bununla birlikte görece yüksek yalancı-benzerlik oranları nedeniyle cerrahi kararı verilmesinde zorluklar yaşanabilmektedir. Son olarak, EUS metastatik hastalıkla ilgili bilgi sağlamamaktadır ve tedavi öncesi hastalığın tam evresinin elde edilmesi amacıyla tamamlayıcı BT veya MR görüntüleme gerektirmektedir.



Şekil 2.8. Pankreas kanserinde EUS görüntüsünde tümör biyopsisi esnasında iğne imajı izlenmektedir.

2.3.3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR görüntülemede güncel gelişmeler sayesinde pankreas tümörlerinde bu modalitenin kullanımı artış göstermiştir ve çeşitli güncel çalışmalarda BT ‘ye rakip olabilecek sonuçlar elde edilmiştir (Lee, 2010). Pankreas kanseri tipik olarak T1 görüntülemede hipointens olmakla birlikte T2 ağırlıklı görüntülemelerde değişken düzeyde intansite göstermektedir. Hem primer tümörün hemde herhangibir uzak

metastazın tam olarak degerlendirilebilmesi için birden fazla sayıda çok sayıda sekans uygulanması gerekmektedir (Tamm, 2013). BT'de izoatenüe olan lezyonlar gland atrofisi veya pankreas kanalı dilatasyonu gibi yalnızca sekonder belirtiler gösterirken, MR'da bu lezyonlar %79.2'lik bir duyarlılıkla gösterilebilmektedir (Kim, 2010). Rezektabiliteyi değerlendirmede, MR anjiografi tekniğiyle BT'ye eşit duyarlılıkla tümörün vasküler tutulumu görüntülenebilir (Lee, 2010). BT'nin aksine, MR radyasyon içermez ve böbrek yetmezliği durumunda kullanımı tehlikeli olan iyotlu kontrast maddeler dışındaki kontrast ajanları kullanılmaktadır.

MR çekimi esnasında MRCP görüntüsü de elde edilebilmektedir. MRCP'de büyük oranda kanallar, kistler ve peripankreatik sıvı koleksiyonları gibi sıvı içeren yapıları öne çıkaran T2-ağırlıklı görüntüler kullanılmaktadır. Elde edilen görüntülerle pankreas kanalı obstrüksiyonu, ektazi ve kalkül gibi patolojiler gösterilebilir. ERCP'nin aksine MRCP noninvaziftir ve pankreatikobilyer ağaca kontrast enjeksiyonu gerektirmeyerek; alerjik reaksiyonlar, pankreatit veya enfeksiyon gibi komplikasyonlardan kaçınılmasına olanak sağlar. Ancak MRCP ile tanı veya tedavi girişimi uygulanamamaktadır ve bu nedenle endoskopik tedavi veya biopsi gerektiren durumlarda MRCP fayda sağlayamamaktadır.

2.3.3.5. Pozitron Emisyon Tomografisi / BT

PET, tümörlere dair morfolojik bilgiden ziyade metabolik bilgiler sağlayan ve invazif olmayan bir görüntüleme aracıdır. Bu tanısal metot, tümör hücrelerinin normal pankreas parankiminden çok daha fazla glukoz tüketiyor olması esasına dayanmaktadır. Radyoaktif glukoz analoğu olan 18F-FDG, intravenöz olarak hastalara enjekte edildikten sonra PET tarayıcısı tarafından FDG "uptake"i ölçülür. PET, mekansal yorumlamayı geliştirmek için eş zamanlı kontrastsız BT ile yapılır. Normal pankreas parankimi PET tarama vasıtasıyla genellikle görüntülenemez, bunun tersine pankreas kanseri, pankreas yatağında "uptake"i artmış fokal bir alan olarak ortaya çıkar. Karaciğer metastazları da parankim içerisinde "sıcak noktalar" olarak görülebilmektedir. Anatomik detay eksikliğinden ötürü PET tarama pankreas kanserinde temel bir tanısal modalite değildir. Güncel bir çalışmada PET/BT ile kontrastlı multidetektör BT kıyaslanmış ve tespit açısından aralarında önemli bir fark

gösterilememiştir (Izushi, 2010). 18F-FDG nin uzak metastazları tespit etmedeki duyarlılığı yalnızca %72.7 düzeyinde olmasına rağmen, PET/BT skar dokusu veya postoperatif değişiklikleri rekürran karsinomdan ayırmada güçlük çekildiğinde, pankreas rezeksiyonu sonrası tümör rekürransını değerlendirmede de faydalı olabilmektedir (Kim, 2012). Son olarak, PET/BT tümörün primer veya neoadjuvan kemoterapiye cevabını değerlendirmede fayda sağlayabilir, böylelikle klinik yönetim farklı yönlerde şekillendirilebilmektedir (Von Hoff, 2011).

2.3.3.6. Serum Tümör Belirteçleri

Pankreatik kanser için çok çeşitli tümör belirteçleri önerilmiştir, ancak şu anda herhangi bir pratik yararlılığa sahip bir tek serum CA 19-9 bulunmaktadır. Tarama için uygun olmamasına rağmen, bu belirteç, tanı, prognoz ve tedavinin izlenmesi için pankreatik kanserde değerli bir yardımcıdır.

Pankreas kanserinin teşhisinde CA 19-9'un duyarlılığı ve özgüllüğü kullanılan eşik değer setine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu belirtecin en büyük eksiklerinden biri ise sarılık ve özellikle kolanjit varlığında, malignitenin bulunmadığı durumlarda, çok yüksek değerlerin elde edilebilmesidir (yanlış pozitif sonuçlar). Ek olarak, negatif Lewis kan grubu fenotipi (Le [a−], Le [b−]) olan az sayıda hastada CA 19-9 antijeni eksprese edilmemektedir, bu durum muhtemelen yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır. Bu eksi yönlere rağmen, yapılan bir çalışmada 37U/ml lik bir cut-off değeri kullanılarak CA 19-9 için sırasıyla %86 ve %87 düzeylerinde duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edilmiştir (Safi, 1996).

2.3.4. Histopatoloji ve İmmunohistokimyasal Bulgular

Otopsi serilerinde pankreas kanserlerinin %60-70'inin pankreas başında, %5-10'unun gövdede ve %10-15'inin kuyruk kısmında lokalize olduğu gösterilmiştir. Gros incelemede, bu tümörler çevredeki pankreas parankimine karışan, sınırları belirsiz, sert kitleler halinde görünürler. Pankreas başındaki kanserlerin ortalama boyutu 2.5-3.5 cm civarındayken; gövde ve kuyruk kısmındakiler 5-7 cm boyutlarındadır. Başvuru esnasında tümör boyutlarındaki farklılıklar, özellikle

proksimal tümörlerde semptomların daha erken dönemde ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Pankreas başındaki tümörler distal safra kanalı ve pankreatik kanal tıkanıklığı eğilimi yaratırlar. Bu yapıların anatomik obstrüksiyonu önce sarılık, daha sonra ise kronik obstrüktif pankreatit ile sonuçlanır. Kanal dilatasyonu ve pankreas parankiminin fibröz atrofisi, gözlemlenen pankreatik patolojik değişiklikler arasında yer almaktadır. Bazı tümörler Vater ampullasını veya duodenumu tutabilmektedirler. Retroperitoneal dokulara ekstrapankreatik uzanımlar tanı anında hemen hemen her zaman mevcuttur ve portal ven veya superior mezenterik damar ve sinirlerin invazyonuna neden olabilirler. Distal tümörlerde ise ekstrapankreatik büyüme halinde; dalak, mide, kolon splenik fleksurası veya sol adrenal beze invazyon gerçekleşebilmektedir. İlerlemiş hastalıkta lenf düğümlerine, karaciğere ve peritona metastazlar yaygındır; akciğer, plevra ve kemik daha az sıklıkla tutulmaktadır (Solcia, 1997).

Mikroskobik olarak duktal adenokarsinomlar; iyi, orta veya kötü diferansiye olarak derecelendirilirler (Hruban, 2007). İyi diferansiye tümörlerde; hafif hücresel atipi, düşük mitotik aktivite ve önemli düzeyde müsin üretimi olan düzensiz tübüler neoplastik glandlar görülmektedir. Çok değişkenli analizler kullanılan çeşitli çalışmalarda histolojik derecelendirmenin, rezeksiyon sonrası sağ kalım ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (Cleary, 2004).

Duktal adenokarsinomlar, kaba inspeksiyonda sert kıvamdan sorumlu olan, güçlü bir desmoplastik reaksiyon oluştururlar. Kronik pankreatitin aksine, intraduktal kalsifikasyonlar nadiren bulunmaktadır. Neoplazi bölgesi dışındaki pankreatik kanallar papiller hiperplazi veya müsinöz hücre hipertrofisi gösterebilir. Tümörün mikroskobik uzanımları sıklıkla lenfatik kanallara ve perinöral alanlara doğru olmaktadır. Pankreas başındaki tümörler pankreatikoduodenal havzadaki birinci düzey lenf nodlarına sıklıkla metastaz yaparlar. Lokal olarak ilerlemiş hastalıklarda çölyak ve paraaortik lenf nodu tutulumu gözlenebilir.

Bazı immünohistokimyasal belirteçler, pankreas adenokarsinomu da dahil olmak üzere müsin üreten tümörlerde tanısal yararlılığa sahiptir. İyi bilinen

belirteçler arasında MUC1, MUC3, MUC4, CEA, CA 19-9, DuPan 2 ve CA 125 bulunmaktadır (Hruban, 2007). Bu belirteçler, pankreatik ve ekstrapankreatik kökenleri olan tümörleri ayırt edememektedir ve bu durum primeri bilinmeyen karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde bu belirteçlerin yararlılıklarını sınırlandırmaktadır ancak; bu belirteçler neoplastik değişikliklerin neoplastik olmayan duktal değişikliklerden ayrılmasında ve duktal tümörlerin, asiner veya nöroendokrin tümörlerden ayırt edilmesinde özellikle yararlıdırlar. Sitokeratinler asiner, duktal ve adacık hücresi tümörlerinin ayrımında kullanılan diğer belirteçlerdir. Tüm duktal adenokarsinomlar sitokeratin 7, 8, 18 ve 19 ile boyanırken, asiner ve nöroendokrin tümörlerin büyük bir kısmı sitokeratin 7 ile boyanmamaktadır (Hruban, 2007).

2.3.5. Tedavi Yöntemleri

Tanı sonrasında yapılması gereken temel değerlendirme tümörün tedavisinde kullanılacak olan cerrahi yada cerrahi dışı yöntemlerin belirlenmesidir. Cerrahi rezeksiyon tercihi kanserin yayılım miktarıyla doğrudan ilişkilidir. Bu anlamda tümörün tam lokalizasyonu da önemli bir faktördür ve BT'de pankreasa yakın damarsal yapılarla tümörün ilişkisi de gösterilebilir. Kişinin genel sağlık durumu da değerlendirilmelidir ancak yaş faktörü kendi başına ameliyat için bir engel oluşturmamaktadır (Wolfgang, 2013).

Kemoterapi ve daha az sıklıkta radyoterapi, cerrahi mümkün olsun veya olmasın pek çok hastanın tedavisinde önerilmektedir. Pankreas kanserinin yönetimi onkolojinin çeşitli yönleriyle ilgilenen uzmanlardan oluşan multidisipliner bir takım tarafından gerçekleştirilmelidir ve bu sebeple bu hastalar büyük merkezlere sevk edilmelidir (Wolfgang, 2013; Ryan, 2014).

2.3.5.1. Cerrahi Tedavi

Yeni vakaların yaklaşık beşte birinde (%20) kür amacı güdülerek cerrahi tedavi uygulanabilmektedir (Bond-Smith, 2012). BT taramalar yardımcı olsa da pratikte tümörün tamamen çıkarılabilirliğini belirlemek güç olabilmektedir ve diğer hayati

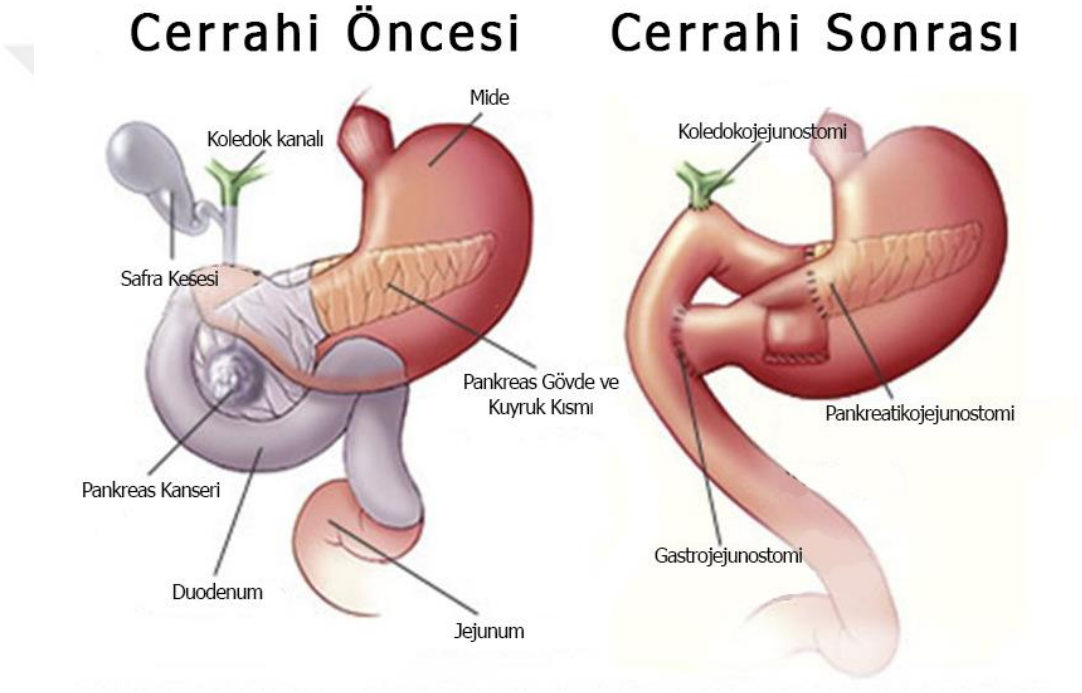
dokulara zarar vermeden tümörün başarılı bir şekilde çıkarılmasının mümkün olmadığı yalnızca cerrahi esnasında ortaya çıkabilmektedir. Cerrahi rezeksiyon önerisi çeşitli faktörlere bağımlı olabilmektedir, bu faktörler arasında venöz veya arteryel kan damarlarına lokal anatomik yakınlığın veya bu yapıların tutulumunun kesin miktarı (Ryan, 2014), cerrahi uzmanlık düzeyi ve post-operatif iyileşme süreci bulunmaktadır (Gurusamy, 2014; Mollberg, 2011). Hastanın yaşı tek başına operasyona engel olmamakla birlikte, majör bir operasyon için genel performans durumlarının yeterli düzeyde olması gerekmektedir (Bond-Smith, 2012).

Tümör ve damarlar arasında bariyer oluşturan net bir tabaka veya yağ düzleminin varlığı veya yokluğu da değerlendirilen önemli özelliklerdendir (Wolfgang, 2013). Tümörün majör ven veya arterlerle olan yakınlığı üç ayrı aşamada değerlendirilmektedir; 1- tümör ayırıcı herhangibir yağ tabakası olmadan damar çevresinin yarısından fazlasına dokunmuş (“abutment”), 2- tümör damarın neredeyse tamamını çevrelemiş (“encasement”), 3- damarın tamamı tutulmuş (NCCN Guidelines, 2014). İkinci aşamadaki tümörlerin özellikle kemoterapi ve/veya radyoterapi kullanılarak ön neoadjuvan tedavi mümkün olduğunda bazı vakalarda rezeksiyonu mümkün olabilmektedir (Álamo, 2014; Lopez, 2014; Polistina, 2014; Gillen, 2010; Christians, 2015; Tsvetkova, 2014).

Operasyonlar başarıya ulaştığında bile, bir patolog tarafından mikroskobik olarak değerlendirildiğinde kanser hücreleri sıklıkla çıkarılan doku marjininde tespit edilebilmektedir ki bu durum kanserin tam olarak ortadan kaldırılamadığının bir göstergesidir (Ryan, 2014). Daha ilerisi, kanser kök hücreleri genellikle mikroskobik olarak bile tespit edilememektedirler ve bu hücrelerin varlığı halinde kanser gelişmeye ve yayılım göstermeye devam eder (Zhan, 2015; Tanase, 2014). Bu sebeplerden ötürü operasyonun sonucu hakkında net bir fikre sahip olmak için tanısal laparoskopik işlemler uygulanabilir (Allen, 2013).

Pankreas başını tutan kanserler için küratif cerrahi tedaviler arasında en sık uygulanan işlem Whipple prosedürüdür. Bu işlem, pankreas başının ve duodenum yayının birlikte çıkarıldığı (pankreatoduodenektomi) majör bir operasyondur. Whipple operasyonunda ek olarak mide ve jejunum arasında bir bypass (gastrojejunostomi) ve jejunumun bir lopunu safra drenajı için koledok kanalına

iliştirme (koledokojejunostomi) işlemleri de uygulanır. Bu operasyon yalnızca, hastanın majör cerrahi sonrası hayattını sürdürebilmesi durumunda ve kanserin henüz çevre yapılara invazyon veya metastaz yapmadığı hallerde gerçekleştirilebilmektedir. Bu nedenlerden ötürü Whipple operasyonu vakaların yalnızca ufak bir kısmında uygulanabilmektedir. Pankreas kuyruk kesimindeki kanserler sıklıkla dalak rezeksiyonu da gerektiren, distal pankreatektomi olarak bilinen bir prosedür uygulanarak rezeke edilebilir (Ryan, 2014; Wolfgang, 2014). Son yıllarda bu işlem sıklıkla minimal invazif cerrahi metodu kullanılarak gerçekleştirilmektedir (Ryan, 2014; Wolfgang, 2014).



Şekil 2.9. Whipple operasyonu.

Küratif cerrahi artık çok yüksek ölüm oranlarına sahip olmasa da; hastaların büyük kısmı (yaklaşık %30-40) halen postoperatif komplikasyonlarla mücadele etmektedir. Cerrahinin en sık karşılaşılan komplikasyonu mide boşalımındaki güçlüklerdir (Wolfgang, 2014). semptomları hafifletmek için belli başlı daha sınırlı cerrahi prosedürler de uygulanabilmektedir. Kanserin duodenum veya kolonu invaze veya komprese etmesi durumunda bypass cerrahisi obstrüksiyonu gidererek yaşam kalitesini iyileştirebilir fakat bu tarz operasyonlar kür niyetiyle gerçekleştirilmemektedir (Bond-Smith, 2012).

2.3.5.2. Kemoterapi

Cerrahi sonrası hasta yeterince uyumlu ise, bir-iki aylık bir toparlanma peryodu sonrası gemsitabin veya 5-FU ile adjuvan kemoterapi önerilebilmektedir (Vincent, 2011; Seufferlein, 2012). Küratif cerrahi için uygun olmayan hastalarda kemoterapi, yaşamı uzatmak veya kalitesini artırmak amacıyla kemoterapi verilebilir (Wolfgang, 2013). Cerrahi öncesi, kanseri cerrahiden fayda görebilecek düzeylere küçültmek için rezeksiyon için sınırda olarak görülen vakalarda neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi kullanılabilir. Bu vakalar dışındakilerde cerrahiyi geciktirdiği için neoadjuvan tedavi tartışmalı olarak görülmektedir (Wolfgang, 2013; Vincent, 2011; Heinemann, 2013).

Gemsitabin, ilerlemiş pankreas kanseri hastalarında yaşam kalitesinde artış ve medyan hayatta kalma süresinde 5 haftalık bir gelişim rapor eden bir klinik deney sonrasında 1997 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Thota, 2014). Yalnız gemsitabin kullanılarak uygulanan kemoterapi, diğer ilaçlarla kombinasyonların başarısız kalması üzerine yaklaşık on yıl standart kabul edilmiştir ancak, erlotinibin gemsitabin ile kombinasyonunun sağ kalımı yeterli düzeyde artırdığı keşfedilmiş ve erlotinibin pankreas kanserinde kullanımı 2005 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (National Cancer Institute, 2013).

Dört ayrı ilacın kullanıldığı FOLFIRINOX kemoterapi rejimi, gemsitabinden daha etkili bulunmuştur fakat bu rejim önemli yan etkilere sahiptir ve bu nedenle sadece iyi performans statüsü olan kişiler için uygundur. Bu durum aynı zamanda, FDA tarafından 2013 yılında pankreas kanserinde gemsitabin ile birlikte kullanımı lisanslanmış olan, proteine bağlı paklitaksel (nab-paklitaksel) için de geçerlidir (Borazanci, 2014). 2013'ün sonunda hem FOLFIRINOX hem de nab-paklitakselin gemsitabin ile kombinasyonu yan etkileri tolere edebilenler için iyi birer tedavi yöntemi olarak gösterilmektedir ve diğer hastalarda tek başına gemsitabin etkili bir seçenek olarak varlığını sürdürmektedir. Son yıllardaki tüm bu gelişmelere ve sürdürülmekte olan çalışmalara rağmen sağ kalım süreleri yalnızca birkaç ay uzatılabilmiştir (Thota, 2014). Klinik deneyler sıklıkla yeni adjuvan terapiler geliştirme amacıyla devam etmektedir (Vincent, 2011).

2.3.5.3. Radyoterapi

Radyoterapinin potansiyel küratif cerrahi sonrası bir adjuvan tedavi olarak rolü 1980'lerden beri tartışmalıdır (Wolfgang, 2013). Avrupa Medikal Onkoloji Derneği adjuvan radyoterapinin yalnızca klinik deneylere alınan hastalarda kullanılmasını önermektedir (Seufferlein, 2012). Birçok klinik çalışmada, 1980'lerden beri çeşitli tedavi kombinasyonları test edilmiş, ancak radyoterapinin bir tedavi seçeneği olması kesin olarak çözümlenememiştir (Wolfgang, 2013; Vincent, 2011).

Radyoterapi, bir tümörün rezektabl bir duruma indirgenmesi için tedavinin bir parçasını oluşturabilir, ancak klinik çalışmalardan çelişkili sonuçlar olduğu için, rezektabl olmayan tümörlerde kullanımı tartışmalıdır. 2013 yılında yapılan bir deneyin ön sonuçları, radyoterapinin lokal ileri tümörlerde kullanımı konusundaki beklentileri de zayıflatmıştır (Ryan, 2014).

2.3.5.4. Palyatif Bakım

Palyatif bakım, kanser gibi ciddi hastalıklar nedeniyle oluşan semptomların tedavisine ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine odaklanan tıbbi bakımdır (American Cancer Society, 2014). Pankreas adenokarsinom tanısı genellikle ileri evrelerde konulabildiğinden, semptomatik tedavi olarak palyatif bakım genellikle mümkün olan tek tedavi biçimidir (Buanes, 2014).

Palyatif bakım altta yatan kanserin tedavisine odaklanmamakla birlikte ağrı, bulantı gibi semptomları hedef alır ve hastanede bakımın gerekliliği veya ne zaman gerektiği gibi durumlarda karar alma mekanizmasına yardım edebilir (American Cancer Society, 2014). Ağrı, opioidler gibi ilaçlarla veya çölyak pleksus üzerine yapılan bir sinir bloğu gibi prosedürel girişimler vasıyasıyla yönetilebilmektedir. Çölyak pleksus blokajı ağrıyı azaltmak için etkili ve güvenli bir yoldur ve genellikle bu yöntem vasıtasıyla ciddi negatif yan etkileri olan opioid ağrı kesici ihtiyacı azalmaktadır (Wolfgang, 2013; Arcidiacono, 2011).

Barsak veya safra kanalı tümörleri nedeniyle ortaya çıkan obstrüksiyonlar, palyatif cerrahi ile tedavi edilebilecek diğer semptomlar veya komplikasyonlar arasındadır. Daha ileri vakalarda bu tarz obstrüksiyonlar endoskopik girişimle bir

stent takılması vasıtasıyla giderilebilmektedir (De La Cruz, 2014). Palyatif bakım, pankreas kanseri teşhisi ile sıklıkla ortaya çıkan depresyon tedavisinde de faydalı olabilmektedir (Wolfgang, 2013).

Hem cerrahi prosedürler hem de ilerlemiş inoperabl tümörler sıklıkla pankreas ekzokrin yetmezliğine yol açar. Bu komplikasyon geliştiğinde hastalara pankreas enzimleri içeren pankreatin verilmesi gerekli hale gelmektedir (Bond-Smith, 2012). Mide boşalmasında gecikme sık karşılaşılan, ciddi bir problemdir. Bu problemin çözümü için nazogastrik aspirasyon ve gastrik asidi azaltan proton pompa inhibitörleri veya H2 reseptör antagonistleri gibi ilaçların verilmesi gibi çeşitli yaklaşımlar uygulanmaktadır (Bond-Smith, 2012). Metoklopramid gibi ilaçlar da mide içeriğinin temizlenmesi amacıyla kullanılabilmektedir.

2.4. Pankreas Kitlelerinde Bilgisayarlı Tomografi ile Görüntüleme

2.4.1. Pankreas Kanserlerinde BT Görüntüleme

BT'de pankreas duktal adenokarsinomları sıklıkla hipoatenüe, sınırları net olmayan kitleler olarak görülürler (Şekil 10 ve 11). Erken bulgular son derece zayıf olabilir ve daha küçük boyutlu tümörler normal pankreas parankimine göre izoatenüasyon göstererek tespit edilmelerini imkansız olmasada çok zor hale getirirler (Yoon, 2011).

Yapılan bir çalışmada, pankreas kanserinin histolojik tanısından 2 ila 6 ay veya 6 ila 18 ay önce alınan 62 BT taramasının sadece yarısı, retrospektif inceleme sonrası pankreas kanseri açısından kesin veya şüpheli olarak yorumlanmıştır (Gangi, 2004). Pankreasın başındaki bir kitle sıklıkla biliyer veya pankreatik duktal dilatasyon ile ilişkilidir, obstrüksiyonun üst kısmındaki pankreas parankimi atrofisi silik ilerlememiş vakalarda tümör bölgesini gösteren faydalı sekonder bir göstergedir.



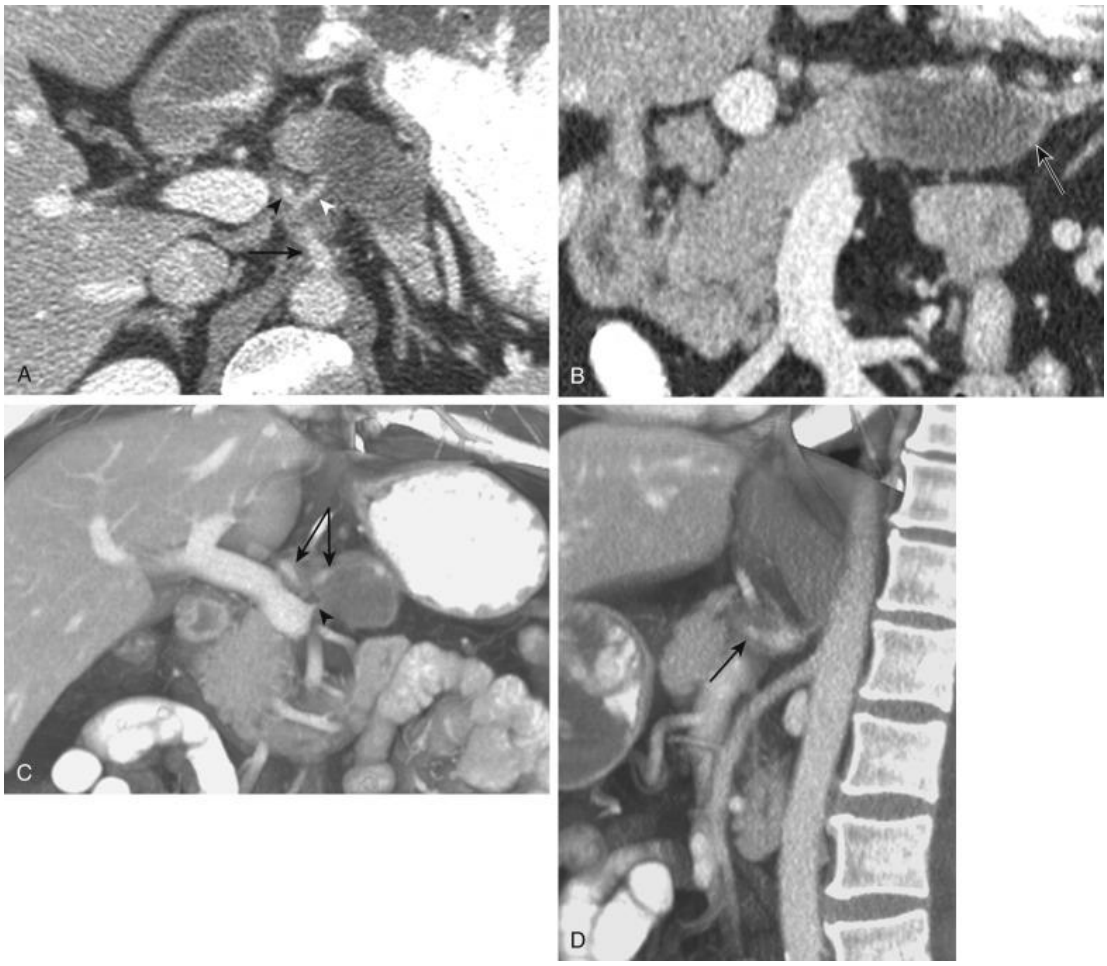
Şekil 2.9. Pankreas başında düşük atenüasyon gösteren kitle (ok).



Şekil 2.10. Pankreas başındaki kansere sekonder dilate pankreas kanalı (ok).

Bununla birlikte, pankreas tümörünün ileri evrede daha sık saptanmaktadır ve bu aşamalarda genellikle majör lokal arterlerin ve venler tutulmuş, peripankreatik adenopati, hepatik metastazlar veya assit gelişmiştir (Şekil 2.12). Süperior mezenterik arter veya venin, ortak hepatik arterin veya çölyak aksın invazyonunun, tarihsel olarak küratif rezeksiyonu engellediği düşünülmüştür. Ana portal ven tutulumu cerrahiye yönelik mutlak kontrendikasyon değildir, çünkü ana portal venin bir kısmı rezeke edilebilir ve jejunal dallara proksimal olarak yeniden anostomoz edilebilir (Chae, 2003; Lygidakis, 2004; Nakao, 2004 ; Yoshimi, 2003). Görüntüleme sırasında vasküler temasın boyutu ve histolojik tümör vasküler invazyonu arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterildiğinden, görüntüleme sırasında vasküler

tutulumun ayrıntılı değerlendirmesi şarttır. Arteriyel ve venöz fazlardaki koronal ve sagittal planda edinilmiş aksiyel görüntülerin reformasyonları günümüzde, tipik olarak pankreasa özel görüntülerde görüntü incelemesi için oluşturulmaktadır. 3D iş istasyonları ayrıca, maksimum yoğunluk projeksiyonları veya hacim oluşturma yöntemlerini kullanarak vasküler tulumun görüntülenmesine izin vermektedir (Prokesch, 2003; Tamm & Charnsangavej, 2001; Tamm, 2001) ve vasküler düzlemde yeniden biçimlendirilmiş görüntülerin kullanılmasıyla vasküler tutuluma mükemmel şekilde demonstrasyon imkanı sunulabilmektedir (Gong, 2004; Vargas, 2004).

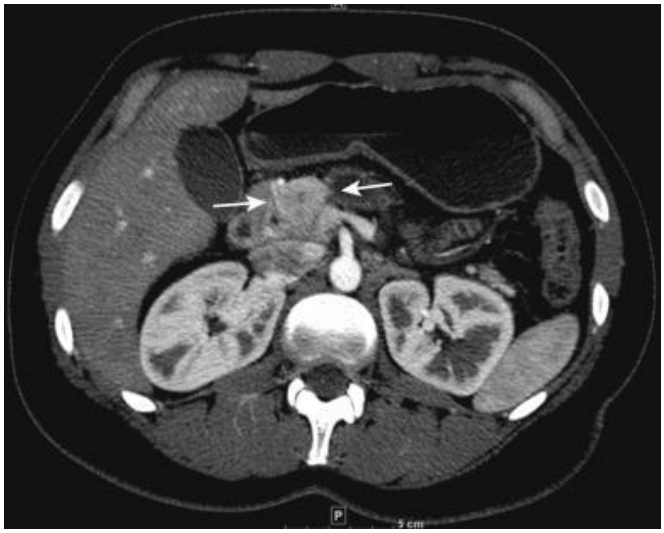


Şekil 2.11. Vasküler yapıları saran (“encasement”) pankreas kanseri. A; Pankreas gövdesinde çölyak aks, proksimal hepatik arter (siyah ok başı) ve splenik arteri (beyaz ok başı) sarmak için posteriora uzanım gösteren kanser. B; Kavisli multiplanar rekonstrüksiyonda pankreas başında kitle görünümü (ok). C; Koronal kesitte (volüm-render) pankreas gövdesinde, splenik veni (ok başı) tıkayan ve çölyak aks dallarını saran bir kitle görünümü (oklar). D; Sagital kesitte (volüm-render) çölyak aksı saran kitle görünümü (ok).

Metastatik hastalık ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada (Kitagawa, 2008), dorsal ya da ventral embriyolojik pankreas taslağındaki kanser orjinine dayanarak pankreas başı tümörlerinin spesifik yayılma paternleri bulunmuştur. Bu çalışmada ventral pankreasla sınırlı olan tümörlerin, SMA ve peripankreatik nodlarda metastaz gösterirken, dorsal pankreastan ortaya çıkan tümörlerin ortak hepatik arter, hepatoduodenal ligament ve peripancreatic nodlara metastaz yaptığı ortaya konmuştur.

2.4.2. Pankreas Endokrin Neoplazilerinde BT görüntüleme

PEN şüphesi olan hastalarda medyan duyarlılığı yaklaşık %84 düzeyinde olan multifaz BT ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Çok sayıda çalışma portal venöz faz görüntüleriyle kıyaslandığında arteryel faz görüntülerinin duyarlılığındaki artışı doğrulamıştır (Megibow, 2012). Ancak iki faz birbirini tamamlayıcıdır ve bazı lezyonlar yalnızca venöz faz görüntülerinde görülebilmektedir (Lewis, 2010). Görüntüleri oldukça değişken olabilmekle birlikte PEN'in BT'de en tipik görüntüsü; en iyi pankreatik fazda görülen, iyi sınırlı, hipervasküler bir odaktır (Şekil 2.13). Daha küçük lezyonlar daha homojen olmaya eğilimlidir, buna kıyasla daha büyük lezyonlar kistik dejenerasyon, nekroz, fibrozis ve kalsifikasyon alanlarına bağlı olarak daha heterojen görünümdedirler, bazen de arka plandaki pankreas parankimine benzer veya daha düşük düzeyde atenüasyon gösterirler. Santral kalsifikasyonlar, solid görünen pankreatik kitlelerde doğru tanıya yönelimde son derece yararlıdırlar. PEN'lerin% 5 ila% 10'u kistiktir ve karakteristik olarak biraz kalınlaşmış güçlenme gösteren "periferik rimleri" bulunmaktadır. Lenf nodu ve karaciğer metastazları ayrıca hipervasküler dir ve genellikle arteriyel faz görüntülerinde daha belirgindir.



Şekil 2.12. Pankreatik parankimal (geç arteryel) fazda, pankreas başında hipervasküler bir görünümü olan pankreas endokrin neoplazisi (oklar).

2.4.3. Pankreas Kistik Neoplazilerinde BT Görüntüleme

2.4.3.1. Intraduktal Papiller Musinöz Neoplazi

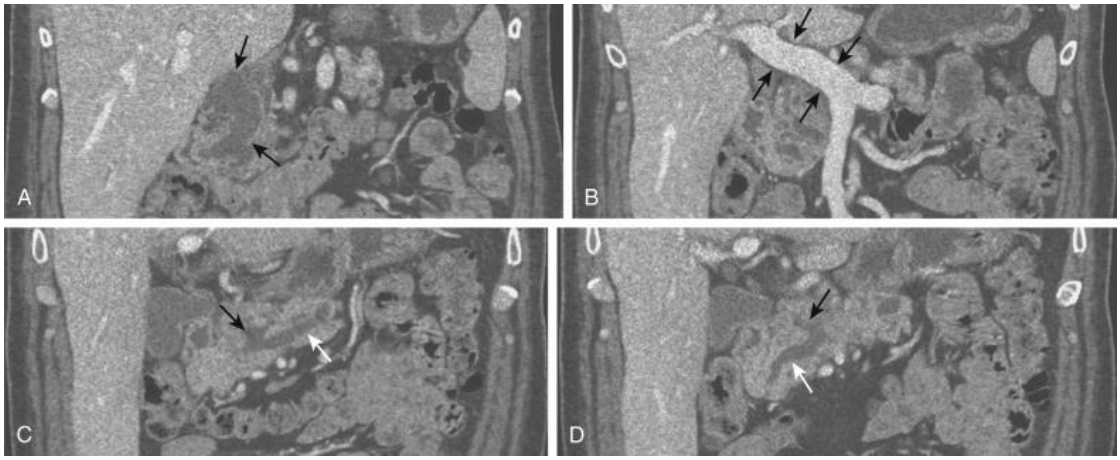
Kesitsel görüntüleme tekniklerinin yaygınlaşmasıyla IPMN'ler başka amaçlarla çekilen BT taramalarında insidental olarak bulunan küçük pankreatik kistler şeklinde karşımıza çıkarak daha sık tespit edilmektedirler (Basturk, 2009; Laffan, 2008).

BT'de yan kanallardan gelişen IPMN'ler, sıvı dansitesinde (0-20 HU) oval veya tübüler lezyonlar veya 5 mm den büyük tek bir lezyon olarak karşımıza çıkabilmektedirler (Şekil 2.14). Bu lezyonlarda dilate olmamış ana kanalla bir bağlantıda görülebilir (Pedrosa, 2010). Sık tutulan lokalizasyonlardan olan pankreas başında bir lezyon bulunması halinde ana safra kanalı kompresyona uğrayarak intrahepatik safra kanallarında dilatasyona yol açabilmektedir. Ana kanaldan gelişen IPMN'ler, obstrüksiyonun başka tanımlanabilir bir nedeni olmaksızın ana kanalda 5 mm'den fazla segmental veya diffüz dilatasyonla karakterizedirler. Ana kanal tipi ve yan kanal tiplerinin her ikisinin de özelliğini gösteren lezyonlar karma tipler olarak tanımlanmaktadır (Tanaka, 2012).



Şekil 2.13. Pankreas başında intraduktal papiller müsinöz tümör görünümü (ok).

Görüntülemede tanımlanan patolojiyi neoplastik epitelin kendisinden çok tümör tarafından oluşturulan müsin oluşturmaktadır. Ancak görülebilen solid mural nodüller ve güçlenme gösteren (herhangi bir fazda) solid komponentlerin varlığında tümörün kendisi de temsil edilebilmektedir, bunlar ve ek olarak ana kanalda dilatasyon varlığının invazif kanser ve yüksek derece displaziyi desteklediği düşünülmektedir (Şekil 2.15) (Anand, 2013; Kawamoto, 2005; Kim, 2014; Sugiyama, 2003).



Şekil 2.14. İntraduktal papiller müsinöz neoplazi. A-D; Ana (beyaz oklar) ve yan (siyah oklar) pankreas kanallarının invazif adenokarsinom ile diffüz tutulumu. B; Vasküler "encasement" e dair bir bulgu yok (oklar=portal ven normal görünümde).

IPMN; SKA ve MKN'ye kıyasla ana kanalla tutarlı olarak bağlantısı olan ve multiple lezyonlar olarak sıkça karşımıza çıkan tek antite olmasına rağmen hem BT

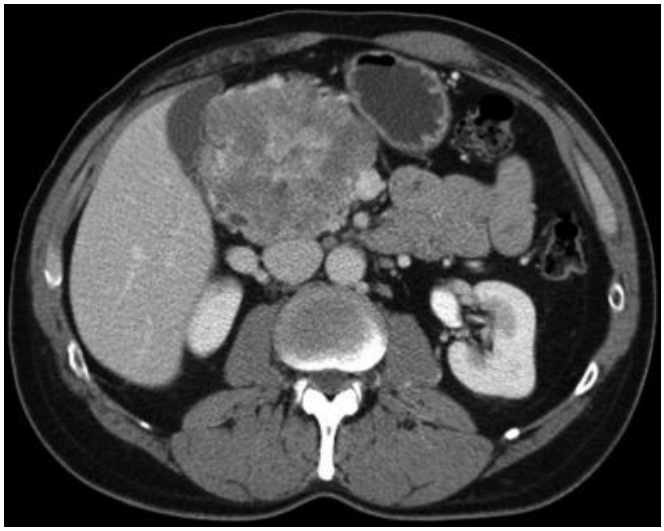
hem de MR'da bu tümörleri birbirinden ayırmak sıklıkla çok zor veya imkansızdır (Visser, 2007).

2.4.3.2. Seröz Kistadenom

Seröz kistadenomların boyutları 1 mm ile 10 cm arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Yavaş gelişim göstermelerinden ve semptomların hafif seyretmesinden ötürü tanı anında kitle çok büyük boyutlara ulaşmış olabilmektedir (Şekil 16 ve 17). Lezyonlar genellikle fibröz bir kapsülle çevrilidir ve çok sayıda ufak kisler içerirler, bu kistler bazen o kadar küçüktür ki lezyonun kistik yapısını anlamak bile zor olabilmektedir. MR görüntüleme bu tarz durumlarda kistik yapıyı vizualize etmede sıklıkla fayda sağlar (Allen, 2003; Sahani, 2002; Visser, 2004). Güçlenme gösteren ışınsal septaları olan, santral stellat bir skar bulunması halinde tanıya daha çok yaklaşılır. Müsinöz antitelerden (özellikle IPMN) ayrım güç olabilmektedir ve vakaların büyük kısmında klasik morfolojiye rastlanmamaktadır; bu nedenle pek çok lezyonun, yalnızca rezeksiyon sonrası doğru tanısı konulabilmektedir (Chu, 2014).



Şekil 2.15. BT'de pankreas kuyruğunda düşük atenüasyon gösteren seröz kistadenom görünümü (ok) ve hepatik hemanjiom.

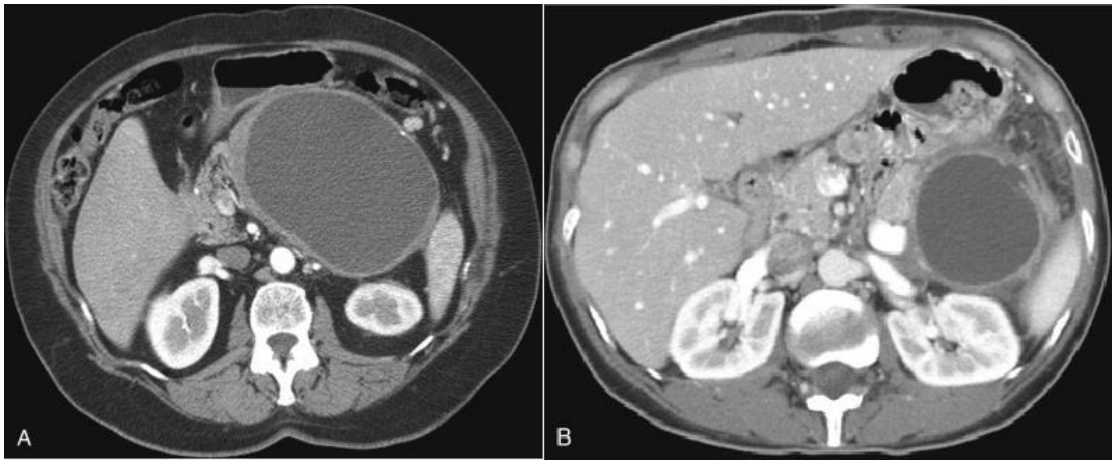


Şekil 2.16. Portal fazda gösterilen pankreas başında seröz kistadenom görünümü.

2.4.3.3. Müsinöz Kistik Neoplazi

MKN'lerin BT'deki tipik görüntüsü; pankreas gövde veya kuyruğunda bulunan yuvarlak veya loküle kistik bir lezyondur. IPMN'lerin tersine, lezyonun yalnızca fistül formasyonu geliştiğinde ana kanalla bağlantısı bulunur ve multipl olma eğilimi göstermezler. Morfolojik olarak IPMN lerin üzüm benzeri kümelenmiş tipik görünümlerinden ziyade MKN'ler "portakal benzeri" görünüme sahip olarak tanımlanırlar, SKA'lardan daha büyük, tek veya loküe kistik komponentleri bulunur ve sıklıkla bir psödokapsüle sahiplerdir (Tanaka, 2006).

Malignite ile en yüksek düzeyde ilişkili özellikleri yapılan bir çalışmada kalın duvar (>2 mm), septasyonlar ve duvar veya septa içerisinde kalsifikasyon bulundurma olarak tespit edilmiştir (Şekil 2.18) (Procacci, 2001). Daha güncel olarak 2012 Uluslararası Konsensus Rehberleri (International Consensus Guidelines) güçlenme gösteren solid komponentler, mural nodüller ve boyutu malignite açısından önemli özellikler arasında göstermiştir.

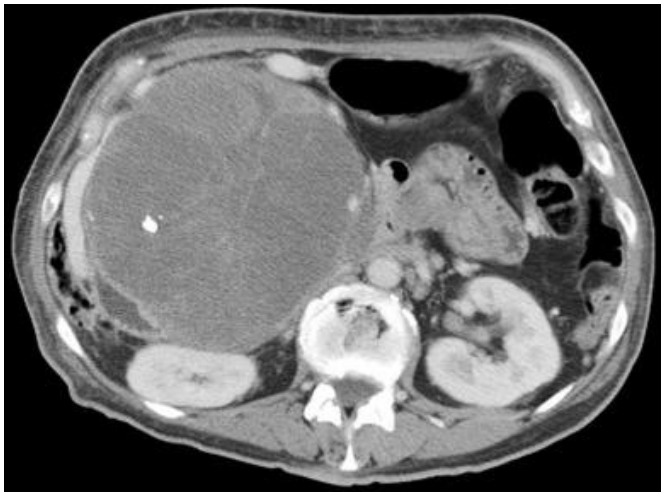


Şekil 2.17. Müsinöz kistadenokarsinom. A; Kontrastlı BT'de punktat mural kalsifikasyonları olan kalın duvarlı kistik kitle görünümü. B; Kontrastlı BT'de mural ülserasyonlar içeren kalın duvarlı kistik kitle.

2.4.3.4. Solid Psödopapiller Neoplazi

Solid psödopapiller neoplaziler BT'de; gland içerisinde herhangibir yerde ortaya çıkabilen, klasik olarak sıklıkla 3 cm'den büyük; hemoraji, kistik açıklıklar ve yumuşak dokudan oluşan heterojen atenüasyonlar gösteren komponentleri olan yuvarlak kitleler olarak karşımıza çıkmaktadır. Lezyonların çoğu solid ve kistik görünümlüdür, bazıları tamamen solid olabilmekle birlikte çok az bir kısmı tamamen kistik yapıdadır (Butte, 2011).

Güçlenme erken (arteryel) fazlarda daha heterojenken, geç fazlarda homojen hale gelir (Megibow, 2012). Daha agresif tümörlerle ilişkili olduğu rapor edilen periferik kalsifikasyonlar da nadir değildir (Şekil 2.19) (Buetow, 1996). Muhtemelen abdominal kesitsel görüntülemeye başvuruların artması nedeniyle, daha küçük (<3 cm) tümörler daha sık görülmeye başlanmıştır. Daha küçük boyuttaki tümörlerin klasik SPN görünümünden farklı özellikleri olabilmektedir, bunlar, pankreatik (geç arteryel) fazda zamanla kademeli olarak artış gösteren zayıf güçlenmeleri olan keskin sınırlı solid lezyonlar olarak kendilerini gösterirler. (Baek, 2010) Rezeksiyon sonrası, geç metastazlar oluşabileceğinden hastalar görüntüleme ile takip edilmelidirler.



Şekil 2.18. Portal venöz fazda kalsifikasyonlar içeren pankreas papiller epitelyal neoplazisi.

2.4.4. Pankreas Asiner Hücreli Karsinomunda BT Görüntüleme

Pankreas asiner hücreli karsinomlar BT'de ince, güçlenme gösteren kapsüllü, internal kalsifikasyon alanları içerebilen, santral nekrozı olan iyi sınırlı bir tümör olarak karşımıza çıkabilmektedir (Şekil 2.20). Bu tarz kalsifikasyonlar bu antitenin ayırt edilmesinde kullanışlı bir özellik olabilmektedir çünki; duktal adenokarsinomların %2'si ve nonfonksiyone adacık hücreli tümörlerin %22'si kalsifikasyonlar içerebilmektedir. (Buetow, 1995; Eelkema, 1984) Güncel bir seride tümör çaplarının 3.3-18 cm arasında değişkenlik gösterdiği ortaya konulmuş, genel ortalama boyutları 7.2 cm olarak tespit edilmiştir. (Chiou, 2004) Bu tümörlerin büyük bir kısmı normal pankreas parankimine kıyasla hipodens görünümdedir fakat bazı tümörler erken arteryel fazda hipervasküler güçlenmeler gösterebilmektedir ve bunların bir kısmı da portal venöz faza kadar persiste olabilmektedir.



Şekil 2.19. Pankreas asiner hücreli karsinomu (ok).

3. MATERYAL VE METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği Arşivinde bulunan hasta dosyaları gözden geçirilerek, 1 Ocak 2006 ile 31 Aralık 2010 tarihleri arasında pankreas kanseri şüphesiyle ameliyat edilen hastalar retrospektif olarak araştırıldı. Toplam 74 hastanın bilgilerine ulaşıldı. Bu hastaların 60'ına Whipple, 14'üne Distal Pankreatektomi ameliyatı yapılmış olduğu tespit edildi. Bu hastalarda pankreas kanserini saptamada, preoperatif BT raporunun etkinliğinin araştırılması amaçlandı. Bunun için preoperatif BT raporu ile nihai patoloji raporu karşılaştırılması yapıldı. Preoperatif BT değerlendirmesi ve postop patolojik değerlendirmenin Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde bulunan Radyoloji Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalınca yapılması şartı konuldu. Bunun dışında herhangi bir çalışmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriteri konulmadı. Sonuçta; preoperatif BT ve nihai patoloji raporlarına ulaşılabilen, 42'si Whipple, 8'i Distal Pankreatektomi'li olmak üzere toplam 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Preoperatif BT raporuna göre 40 hastada kanser ön tanısı konulurken nihai patoloji raporuna göre 40 hastada kanser olduğu görüldü. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan gerekli etik onay alındı.

Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, sağ kalım durumu gibi demografik; preoperatif CEA, CA19.9, bilüribin ve postop amilaz gibi laboratuar; stent yerleştirilmesi, ameliyat tipi ve komplikasyonlar gibi tedavi; kanser kitle boyutu, kanser yerleşim yeri ve asit durumu gibi preoperatif BT'ye dayalı görüntüleme; kanser kitle boyutu, kanser yerleşim yeri, kanser tipi, kanser grade'i, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyonu ve retropankreatik tutulum gibi patoloji verilerine ulaşıldı.

SPSS 20 programı kullanılarak gerekli istatistiki işlemler yapıldı. Bütün hasta grubu ile kanser olan ve olmayan hasta gruplarına gerekli istatistik işlemleri uygulandı. Parametrik veriler için One Sample T test ve Student T test kullanıldı, sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verildi. Kategorik veriler için Chi-square testi kullanıldı, sonuçlar % olarak verildi. Preoperatif BT'nin kanser saptamada etkinliğini hesaplamak için Chi-square testi kullanıldı. Sensitivite, spesifite, pozitif

tahmin değeri ve negatif tahmin değerleri hesaplanıldı. P<0,05 istatistik açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların genel demografik, klinik ve laboratuar özellikleri Tablo 4.1'de gösterildi. Buna göre hastaların ortalama yaşı 58,2±11,7 yıldır. Hastaların çoğu erkektir(%70). Hem preoperatif CEA değerleri hem de CA19.9 değerleri yüksektir(sırasıyla 12,0±13,2ng/ml; 227,9±453,4ng/ml). Preoperatif bilüribin ve postop amilaz değerleri oldukça yüksektir(sırasıyla 7,0±9,9 mg/dl; 241,0±1120,2 U/L).

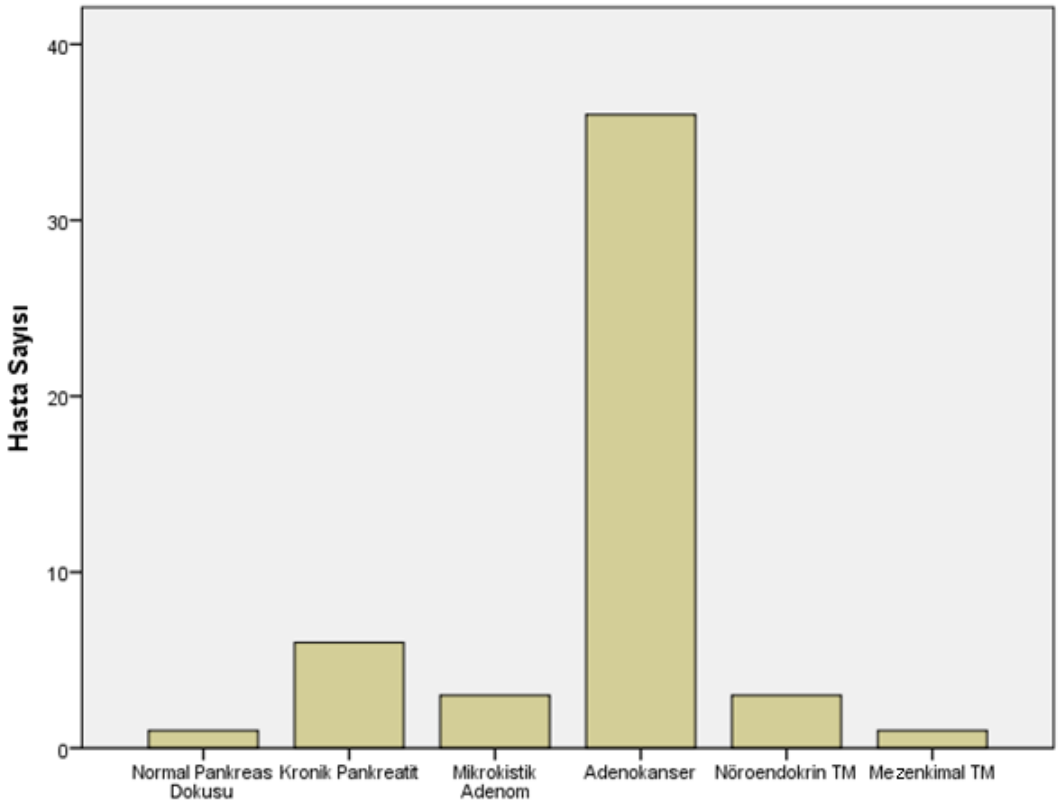
Tablo 4.1. Hastaların Genel Demografik, Klinik ve Laboratuar Özellikleri

	Ort±SD
Yaş	58,2±11,7
Cinsiyet Erkek^{++}	35(%70)
Cinsiyet Kadın^{++}	15(%30)
Sağkalım Süresi(ay)	23,7±25,6
Preoperatif CEA(ng/ml)	12,0±13,2
Preoperatif CA19.9(ng/ml)	227,9±453,4
Preoperatif Bilüribin(mg/dl)	7,0±9,9
Postop Amilaz(U/L)	241,0±1120,2

Ort :Ortalama, SD standart deviasyon

Tablo 4.2. Hastaların Nihai Patoloji Raporu Sonuçları

		N(%)
Patoloji Sonucu Kanser Olan Hasta Sayısı		40(%80)
Patoloji Sonucu	**Normal Pankreas**	1(%2)
	Kronik Pankreatit	6(%12)
	Mikrokistik Adenom	3(%6)
	Adenokanser	36(%72)
	Nöroendokrin TM	3(%6)
	Mezenkimal TM	1(%2)



Grafik 4.1. Hastaların Nihai Patoloji Raporu Sonuçları

Hastaların Nihai Patoloji Raporu Sonuçları Tablo 4.2 ve Grafik 1'de gösterildi. Nihai patoloji sonucuna göre 40 hasta(%80) kanser tanısı alırken 9'unda benign patolojilere rastlandı. Bir vakada ise herhangi bir patolojiye rastlanılmadı. Patoloji sonucuna göre en sık izlenen kanser tipi adenokanser iken en az mezenkimal kanser oldu(sırasıyla 36(%72); 1(%2)). En sık izlenen benign patoloji ise kronik pankreatit ve sekelleri oldu(6(%12)).

Tablo 4.3. Kanser Olan ve Olmayan Hastaların Genel Demografik, Klinik ve Laboratuar Özellikleri

	Kanser Var(n:40) Ort±SD	**KanserYok(n:10) Ort±SD**	**p**
Yaş(yıl,ort±sd)	58,7±10,6	56,4±15,8	AD
Cinsiyet Erkek Oranı[++]	29(%72,5)	6(%60)	AD
Sağkalım Süresi(ay)	24,2±24,8	21,8±30,1	AD
Preoperatif CEA(ng/ml)	12,0±13,2	12,4±14,1	AD
Preoperatif CA19.9(ng/ml)	303,0±501,8	15,0±7,0	0,002*
Preoperatif Billüribin(mg/dl)	6,8±8,3	8,2±14,6	AD
Postop Amilaz(U/L)	146,2±843,8	573,2± 1812,6	AD
Preoperatif Stent Varlığı[++]	9(%22,5)	0(%0)	AD

P<0,05: istatistiksel açıdan anlamlı AD: Anlamlı Değil
Ort :Ortalama, SD standart deviasyon ,[++] *N(%)*

Kanser olan ve olmayan hastaların genel demografik, klinik ve laboratuar özellikleri Tablo 4.3.'de gösterildi. Kanser olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak sadece CA19.9 yüksekliği izlendi(p:0,002). Semptomatik tedavi amaçlı preoperatif stent yerleştirilen bütün hastalar patolojik olarak malign patolojik tanı alan hastalar olmasına rağmen, stent yerleştirilmesi uygulanmayan hastalarla kıyaslandığında preoperatif BT ve postoperatif patoloji tanısı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.4. Hastaların Preoperatif Stent Varlığı, Ameliyat Prosedürleri ve Ameliyat Sonrası Cerrahi Komplikasyonları

		n(%)
Preoperatif Stent Varlığı		9(%18)
Ameliyat Prosedürü	Whipple Ameliyatı	42(%84)
	Distal Pankreatektomi	8(%16)
Cerrahi Komplikasyon	Postop Kanama	1(%2)
	Abse	3(%6)
	Enterokutanöz Fistül	1(%2)
	Mortalite	0(%0)

Hastaların preoperatif stent varlığı, ameliyat prosedürleri ve cerrahi komplikasyonlar Tablo 4.4'de gösterildi. Preoperatif hastaların hepsi de kanser olan 9(%18)'una semptomatik tedavi amaçlı stent takıldı. Hastaların büyük kısmı(%84) Whipple ameliyatı oldu. Komplikasyon hastaların %10'unda gelişmiş ve en sık abse(%6) gelişimi izlenmiştir. Postoperatif mortalite izlenmedi.

Tablo 4.5. Hastaların Preoperatif BT Özellikleri

		n(%) _Ort±SD
TM Varlığı		40(%80)
TM Boyutu(ort±sd, mm)		25,7±19,3
Kitlenin Yeri	**Pankreas Başı**	35(%70)
	Pankreas Gövdesi	5(%10)
	Pankreas Kuyruğu	1(%2)
	AmpullaVateri	3(%6)
	Duodenum 2. Kısım	4(%8)
	Distal Koledok	2(%4)
Asit Varlığı		4(%8)
Peripankreatik Lenf Nodu Pozitifliği		2(%4)
Lenfovasküler-Perinöral Tutulum		14(%28)
Retropankreatik Tutulum		5(%10)

Hastaların preoperatif BT sonuçları Tablo 13'te gösterildi. Preoperatif BT sonucuna göre hastaların 40'ı(%80) kanser ön tanısı aldı. Bu tümör kitlelerinin ortalama boyutu 25,7±19,3mm olarak tespit edildi. Preoperatif BT'ye göre tümörün yerleşimi en çok periampuller bölgede olup özellikle de pankreas başındadır(sırasıyla %88 ve %70). Preoperatif BT'ye göre hastaların ancak küçük bir bölümünde asit vardır(%4). Preoperatif BT'ye göre, hastaların 2(%4)'sinde lenf nodu pozitifliği, 14(%28)'ünde vasküler invazyon ve 5(%10)'inde retropankreatik yayılım olduğu raporlandı.

Tablo 4.6. Cerrahi Piyeslerin Genel Patolojik Özellikleri

		n(%)_Ort±sd
TM Varlığı		40(%80)
TM Boyutu(mm)		30,7±23,5
Patoloji Sonucuna Göre Tümörün Yeri	**Pankreas Başı**	4(%10)
	Pankreas Gövdesi	13(%32,5)
	Pankreas Kuyruğu	2(%5)
	AmpullaVateri	13(%32,5)
	Duodenum 2. Kısım	1(%2,5)
	Distal Koledok	7(%15)
Tümör Grade'i	**Grade 1**	8(%20)
	Grade 2	23(%57,5)
	Grade 3	9(%22,5)
Peripankreatik Lenf Nodu Pozitifliği		20(%50)
Lenfovasküler-Perinöral Tutulum		35(%87,5)
Retropankreatik Tutulum		13(%32,5)

Hastaların genel patoloji özellikleri Tablo 4.6'da gösterildi. Hastaların nihai patoloji raporuna göre de 40'ında(%80) kanser tanısı konuldu. Kanser hastalarında tümörün ortalama boyutu 30,7±23,5mm olarak ölçüldü. Patoloji raporuna göre kanser vakalarının %62,5'i periampuller bölgede olup özellikle ampulla vateridedir(%32,5). Bununla birlikte pankreas gövdesinde(%32,5) beklenilene göre daha sık kansere rastlandı. Kanserlerin çoğunluğu yüksek gradelidir(grade 2 ve 3: %80). Pankreas çevresinde lenf nodu tutulumu %20 iken lenfovasküler-perinöral tutulumu %87,5 bulundu. Kanser hastalarının 13'ünde(%32,5) pankreasın retroperitoneal yüzünde devamlılık izlendi.

Tablo 4.7. Preoperatif BT'nin Tümör Saptamada Sensitivite, Spesifite, Pozitif Tahmin Değeri ve Negatif Tahmin Değerleri

	n(%)
Sensitivite	32/40(%80)
Spesifite	2/10(%20)
Pozitif Tahmin Değeri	32/40(%80)
Negatif Tahmin Değeri	2/10(%20)

Preoperatif BT'nin tümör saptamada sensitivite, spesifite, pozitif tahmin değeri ve negatif tahmin değerleri Tablo 4.7. de gösterilmiştir. Preoperatif BT'nin kanseri

yakalama ve pozitif tahmin değeri yüksek iken kanseri dışlama ve negatif tahmin değeri düşüktür (sırasıyla %80,%80;%20,%20).

Tablo 4.8. Patolojide TM Çapı ≤ 2cm Olan Kanserleri Saptamada Preoperatif BT'nin Sensitivite, Spesifite, Pozitif Tahmin Değeri ve Negatif Tahmin Değerleri

	n(%)
Sensitivite	11/16(%68)
Spesifite	0/6(%0)
Pozitif Tahmin Değeri	11/17(%64)
Negatif Tahmin Değeri	0/5(%0)

Patolojide TM çapı ≤ 2cm olan kanserleri saptamada preoperatif BT'nin sensitivite, spesifite, pozitif tahmin değeri ve negatif tahmin değerleri Tablo 4.8'de gösterildi. Preoperatif BT'nin ≤ 2cm olan kanserleri yakalama ve pozitif tahmin değeri yüksek iken kanseri dışlama ve negatif tahmin değeri yoktur(sırasıyla %68,%64;%0,%0). Ayrıca bu değerler bütün hastalar için yapılan değerlendirmelere göre de düşüktür.

Tablo 4.9. Patolojide TM Çapı > 2cm Olan Kanserleri Saptamada Preoperatif BT'ninSensitivite, Spesifite, Pozitif Tahmin Değeri ve Negatif Tahmin Değerleri

	n(%)
Sensitivite,	21/24(%87,5)
Spesifite	2/4(%50)
Pozitif Tahmin Değeri	21/23(%91)
Negatif Tahmin Değeri	2/5(%40)

Patolojide TM çapı >2cm olan kanserleri saptamada preoperatif BT'nin sensitivite, spesifite, pozitif tahmin değeri ve negatif tahmin değerleri Tablo 4.9'da gösterildi. Preoperatif BT'nin >2cm olan kanserleri yakalama ve pozitif tahmin değeri yüksek iken kanseri dışlama ve negatif tahmin değeri düşüktür (sırasıyla %87,5,%91;%50,%40). Ayrıca bu değerler bütün hastalar için yapılan değerlendirmelere göre daha yüksektir.

5. TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada demografik, laboratuar ve tedaviye dair şu sonuçlara ulaşıldı. Pankreas kanserli hastaların çoğu ileri yaşlı erkek hastalardır. En sık görülen kanser tipi adenokanser(%90) oldu. Ancak ameliyat edilen hastaların %18'sinde selim patolojiler izlendi. Hatta bir vakada(%2) herhangi bir patoloji saptanmadıEn sık ameliyat şekli Whipple olup en çok abse gelişim komplikasyonuyla karşılaşıldı. Preoperatif BT ve patoloji raporuna göre kanser kitle boyutları benzerdi. Kanser kitle yerleşimi, Preoperatif BT sonuçlarına göre daha çok periampuller bölge tümörüne işaret etmekteydi(sırasıyla %87,5; %62,%). Preoperatif BT'de, patoloji sonuçlarına göre daha az tümöral kitle dışında yayılım izlendi. En sık tümör dışı yayılım, damar-sinir invazyonu şeklinde en az lenf nodu pozitifliği görüldü. Preoperatif BT'yle kanserden ancak 40(%80) hastada şüphelenildi. Nihai patoloji sonucunda ise 40(%80) hastada kanser tanısı konuldu. Preoperatif BT'nin kanseri yakalama ve pozitif tahmin değeri yüksek iken kanseri dışlama ve negatif tahmin değeri düşüktür(sırasıyla %80,%80; %20,%20). Bu değerler 2cm ve altı kanserlerde daha düşük iken 2cm'in üzerindeki kanserlerde daha yüksektir.

ABD'de 2016'da, pankreas kanseri en sık izlenen 12. kanser iken en sık ölüme yol açan 3. kanser olmuştur(AmericanCancerSociety, 2016). Kanserin yıllar boyunca gelişen genetik sorunlara bağlı ileri yaş hastalarda görüldüğü tespit edilmiştir(Yachida, 2010). Ortalama görülme yaşı 71'dir(Ries, 2013). Ancak bu çalışmada daha genç hastalarda görüldü(58,7±10,6 yıl). Bunun sebebi ABD'den farklı birçok çevresel ve genetik nedene bağlı olabilir. Daha çok erkeklerde, Afrika kökenli Amerikalılarda ve düşük sosyoekonomik durumda olanlarda izlenir(Howlader N, 2010). Bu çalışmada da %72,5 oranıyla erkeklerde daha sık görüldü.

Pankreas kanserlerinin %95'i adenokanserdir (vanGulik TM, 1997). Bu çalışmada bu veriyle uyumlu olacak şekilde pankreas kanserlerinin %90'ı adenokanser olarak izlendi. Pankreas kanseri şüphesiyle ameliyat edilen hastalarda, %5-10 arasında, en sık kronik pankreatit olmak üzere selim durumlarla karşılaşılmıştır. (Hardacre, 2003; Bilimoria KY, 2010). Bu çalışmada daha yüksek

oranda(%20) selim durumla karşılaşılmasına rağmen bunların arasında en sık görüleni literatürle uyumlu olacak şekilde kronik pankreatit olmuştur.

Pankreas kanseri ölümcül bir hastalıktır. Hastaların ancak %20'si tanı anında cerrahiye adaydırlar. Cerrahi açıdan uygun olmayan hastaların ortalama sağ kalımı 3,5 ay iken cerrahi uygulananlarda bu süre 12,6 aydır(Canto, 2012). Bu çalışmada kanser hastalarının ortalama sağ kalımı 24,2±24,8 aydır. Bu çalışmadaki hastaların yaşı daha genç olup beslenme durumları iyi, immün sistemleri güçlüiken belki de daha az komorbiditeye yol açan hastalıkları vardı.

Lokalize hastalıkta pankreas kanserine cerrahi uygulanabilmektedir. Pankreas kanserleri daha çok pankreas başı yerleşimli olduğundan en sık Whipple ameliyatı uygulanırken eğer pankreas kuyruğuna yerleşimli ise daha az morbiditeye yol açan Distal pankreatektomi uygulanmaktadır. Bu ameliyatlar yüksek mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. En iyi merkezlerde bile mortalite oranı %5'dir (Huang, 2009). Cerrahi ekibin tecrübeli olması ile anestezi donanımın kaliteli olması mortaliteyi azaltmada etkili olabilir. Komplikasyon oranları %40'lar civarında olup sırasıyla pankreas içeriği kaçağı (%20), mide boşalmasında gecikme(%10) ve yara infeksiyonudur(%10). Bu çalışmada ise toplam 5 (%10) hastada komplikasyonizlenmiştir (Huang, 2009). Bu durum cerrahi teknikte üstünlük ve asepsi-antisepsi koşullarını sağlamada hassasiyetle açıklanabilir. En sık izlenen komplikasyon intraabdominal abse oldu. Daha nadir olarak da cerrahi alandan kanama ve enterokutanöz fistül izlendi.

Pankreas kanseri ölümcül bir hastalık olup tedavi sadece erken tanı konulup cerrahi uygulanan hastalarda mümkün olmaktadır. Erken tanı için geçerli bir yöntem halen yoktur. Ancak çeşitli erken tanı yöntemleri önerilmiştir(Winter, 2006). Bunlar arasında en rağbet göreni BT'dir. Rutin kanser taramasında kullanımını öneren verilerin yetersizliğine ek olarak yüksek maliyet, radyasyon maruziyeti ve yüksek yanlış pozitiflik kullanımını kısıtlamaktadır. Ancak klinik ve laboratuar bulguları olan hastalarda endikedir(Brennan, 2007). Pankreas kanseri şüphesi olanlarda preoperatif yapılması gereken görüntüleme yöntemi BT olmalıdır(Bluemke, 1995).

Pankreas kanserlerinin tespitinde, BT teknolojisindeki ilerlemelere bağlı tanısal iyileşmeler sağlanmıştır. Sensitivite %75-100, spesifite %70-100 aralıklarında bulunmuştur (Bluemke, 2004-Agarwal, 2004).

Preoperatif BT'ye göre pankreas kanseri şüphesi olan hastalarda sensitivite %77-97 arasında, spesifite değerleri ise % 53-100 arasında bulunmuştur(Bluemke, 1995-Diehl, 1998). Bu sensitivite değerleri bu çalışmadaki değere(%80) yakın iken spesifite değerleri belirgin olarak yüksektir. Bizim çalışmamızda sensitivite kabul edilebilir iken spesifite değerlerinin düşüklüğü düşündürücüdür.

BT teknolojisindeki iyileşmelere rağmen kitle çapı tümörü saptamada belirleyicidir. 2 cm'in altındaki lezyonlarda sensitivite %68-77'lerde olup düşük iken 2 cm'in üstündeki lezyonlarda bu oran %98'lere yükselmektedir(Bornstein, 2004-Kitano, 2004). Bizim çalışmamızda ise ≤2 kanserlerde sensitivite %68, spesifite %0 iken; >2 kanserlerde sırasıyla %87,5 ve %50'dir. Bizim çalışmamızın sensitivite sonuçları diğer çalışmalarla uyumlu görülmektedir.

Pankreas kanseri şüphesinde preoperatif BT diğer görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırılmıştır. Fusari M ve arkadaşlarının 2010'da yaptıkları çalışmada pankreas kanserini saptamada BT ve MR'ın birbirine üstünlüğü saptanmamıştır(Fusari, 2010). BT açısından sensitivite %100, spesifite % 88, pozitif tahmin değeri %97 ve negatif tahmin değeri %100 bulunmuştur. Bu değerler bizim değerlerimize göre oldukça yüksektir. Belki kanser kitle boyutu, Fusari M ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek olabilir. Beklenilenin aksine, kanser kitle boyutu onların çalışmasında 1 ila 3,5 cm arasında iken bizim çalışmamızda 3,0±2,3 cm olup daha büyüktür.

Legmann P ve arkadaşlarının 1998'de, DeWitt J ve arkadaşlarının 2010'da yaptığı çalışmalar pankreas kanserini tespit etmede endoskopik USG, preoperatif BT'ye üstün bulunmuştur(sırasıyla sensitiviteleri %100, %92; %98, %86)(Legmann, 1998- DeWitt, 2010). Legmann P ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preoperatif BT'nin pankreas kanserini tespit etmede spesifitesi %100, pozitif tahmin değeri %100 ve negatif tahmin değeri %60'dır(Legmann, 1998). Agarwal B ve arkadaşlarının 2004'te yaptığı çalışmada da pankreas kanserini tespitte endoskopik USG, preoperatif BT'ye üstün bulunmuştur(sırasıyla sensitiviteleri %94, %74).

Ancak, endoskopik usg'ye ince iğne aspirasyon eklenmesi ek bir fayda sağlamamıştır(sensitivite %88)(Agarwal, 2004).

Preoperatif BT'de tümöral kitle dışında komşu yapılara yayılım da değerlendirilebilir. Bu çalışmada, preoperatif BT ve patoloji sonuçlarıyla lenf nodu tutulumu, lenfovasküler-perinöral tutulum ve pankreasın retroperitoneal yüzüne yayılım da değerlendirildi. Preoperatif BT'ye göre; hastaların 2(%4)'sinde lenf nodu pozitifliği, 14(%28)'ünde vasküler invazyon ve 5(%10)'inde retropankreatik yayılım olduğu raporlandı. Hâlbuki patoloji raporunda bu oranlar daha yüksek bulundu(lenf nodu pozitifliği(%20), lenfovasküler-perinöral tutulum(%87,5), pankreasın retroperitoneal yüzünde tutulum(%32,5)). Bu durum preoperatif BT'den farklı olarak patolojik değerlendirmede mikroskobik inceleme yapılabilmesinden dolayı olabilir. Ancak preoperatif BT'nin pankreas kanserini tespit açısından tümör kitlesi değerlendirmesi başarılı bulunurken komşu yapıların tutulum değerlendirmesinin yeterince iyi olmadığı düşünüldü. Tutulumun en fazla tespit edildiği yapılar damarlar oldu. Bunun muhtemel nedeni pankreas kanserinin anatomik olarak büyük damarlara yakın komşuluğundan kaynaklanmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pankreas kanserleri; daha sık ileri yaşlı erkeklerde görülen kanserlerdir. En sık görülen tipi adenokanser olup periampuller bölgede izlenir. Tedavi esasen cerrahidir. Ancak cerrahi tedavilerin morbidite ve mortalitesinin yüksek olduğu unutulmamalıdır. Yüksek morbidite ve mortaliteye rağmen cerrahi tedavi uygulanan hastaların bir kısmında selim patolojilerle karşılaşılmaktadır. Bunların arasında en sık görüleni kronik pankreatittir. Ölümcül karakterde olan bu kanserlerde erken tanı tedavi şansını arttırmaktadır. Erken tanıda çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar arasında en sık başvurulanı BT'dir. Bu çalışmada preoperatif BT'nin kanseri saptamada(sensitivite) etkinliği iyi olmasına rağmen kanseri dışlamada(spesifite) etkinliği düşüktür. Bu durum cihazın, üç fazlı BT'ye kıyasla teknik yetersizliğinden kaynaklanmış olabilir. Preoperatif BT, tümöral kitlenin komşu yapılara yayılımını da değerlendirebilir. Komşu yapıların tutulumuyla ilgili en iyi değerlendirme damar tutulumunu tespit sırasında mümkün olmaktadır. Ancak, preoperatif BT'nin komşu yapıların tutulumunu tespit etme kapasitesi, patoloji sonuçları dikkate alındığında oldukça düşüktür. Kısaca, patoloji sonuçları tanı ve tedavide esas alınmalıdır. Ancak, preoperatif BT'nin, özellikle üç fazlı inceleme yapılması durumunda pankreas kanserini tespit etmede tanısal değerini halen koruduğu unutulmamalıdır.

ÖZET

AMAÇ: Pankreatik kanserler sindirim sistemindeki en agresif tümör gruplarındandır. Kanserden ölüm sebepleri içerisinde dördüncü sırada yer almaktadır.Sindirim sistemi tümörleri içerisinde kolorektal kanserlerden sonra ikinci en önemli ölüm sebebidir. Tanı aşamasında tümörün cerrahi rezeksiyona uygunluğunun anlaşılması önemlidir. Bu çalışmada cerrahi müdahale öncesi pankreas tümörlerinin tespitinde bilgisayarlı tomografi'nin tanı değerinin, cerrahi müdahale sonrası patolojik materyallerle kıyaslanması ile saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ankara Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniğinde yetişkin hastalar üzerinde 1 Ocak 2006 ile 31 Aralık 2010 arasında araştırmacının dahil olduğu 56 adet Whipple prosedürü ve 16 adet distal pankreatektomi ameliyatları sonucu elde edilen patolojik materyaller, boyut ve malignite yönünden geçmişe dönük incelenerek preoperatif bilgisayarlı tomografi sonuçlarıyla kıyaslandı. Bilgisayarlı tomografiden elde edilen tümör varlığı, çapı, malignite düşündürür bulgular, lenf nodu varlığı, metastatik lenf nodu varlığı, asit varlığı kayıt altına alınacaktır. Patoloji raporlarından elden edilen tümör varlığı, çapı, histopatolojisi, lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu varlığı, immünhistokimyasal çalışmalar ayrı ayrı kayıt altına alınacaktır. Daha sonra bilgisayarlı tomografiden ve patoloji raporlarından elde edilen bulgular kıyaslanacaktır.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 58,2±11,7 yıldır. Hastaların çoğu erkektir(%70). Patoloji sonucuna göre 40 hasta(%80) kanser tanısı alırken 9'unda iyi huylu patolojilere rastlandı. Bir vakada ise herhangi bir patolojiye rastlanılmadı. Preoperatif BT'nin kanseri yakalama ve pozitif tahmin değeri yüksek iken kanseri dışlama ve negatif tahmin değeri düşüktür(sırasıyla %80,%80;%20,%20). . Preoperatif BT'nin ≤ 2cm olan kanserleri yakalama ve pozitif tahmin değeriyüksekiken kanseri dışlama ve negatif tahmin değeri yoktur(sırasıyla %68,%64;%0,%0). Patolojide TM çapı >2cm olan kanserleri saptamada preoperatif BT'ninsensitivite, spesifite, pozitif tahmin değeri ve negatif Tahmin Değerleri Tablo 9'da gösterildi. Preoperatif BT'nin> 2cm olan kanserleri yakalama ve pozitif tahmin

değeri yüksek iken kanseri dışlama ve negatif tahmin değeri düşüktür(sırasıyla %87,5,%91;%50,%40).

SONUÇ: Pankreas kanserlerinde erken tanıda çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar arasında en sık başvurulanı BT'dir. Bu çalışmada preoperatif BT'nin kanseri saptamada(sensitivite) etkinliği iyi olmasına rağmen kanseri dışlamada(spesifite) etkinliği düşüktür. Preoperatif BT'nin komşu yapıların tutulumunu tespit etme kapasitesi, patoloji sonuçları dikkate alındığında oldukça düşüktür. Kısaca, patoloji sonuçları tanı ve tedavide esas alınmalıdır. Ancak, preoperatif BT'nin, özellikle üç fazlı inceleme yapılması durumunda pankreas kanserini tespit etmede tanısal değerini halen koruduğu unutulmamalıdır.

ABSTRACT

AIM: Pancreatic cancers are one of the most aggressive tumor group in the gastrointestinal system. These tumors are at fourth place in cancer-related deaths and within gastrointestinal system tumors pancreatic cancers are second most important cause of death after colorectal cancers. In this study we aimed to claim diagnostic value of computerized tomography in pancreatic tumors before surgical intervention comparing pathologic materials after surgical operation.

MATERIALS AND METHODS: 56 cases of Whipple procedure and 16 cases of distal pancreatectomy operations that applied on adult patients were retrospectively reviewed and compared with preoperative computerized tomography results in terms of size and malignancy in the Department of General Surgery of Ankara University, between January 1, 2006 and December 31, 2010. Information which obtained from CT regarding presence of tumor, tumor diameter, evidence of malignancy, presence of lymph node, metastatic lymph nodes and ascites were recorded. Findings from computerized tomography and pathology reports were then compared.

RESULTS: Mean age of patients were 58,2±11,7 years. Majority of the patients were male (%70). According to pathology results 40 patients (%80) were diagnosed with cancer while 9 patients have benign pathological conditions. In one case there was no pathological result. While preoperatif CT had higher results at cancer detection rates and pozitive predictive values, lower results at cancer exclusion rates and negative predictive values (80%, 80%, 20%, 20% respectively). Preoperative CT had higher results at cancer detection rates and pozitive predictive values on cancers that have ≤ 2 cm of diameter (68%, 64% respectively) but this imaging approach had no negative predictive value and cancer exclusion rate. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of preoperative CT in detecting cancers with a diameter of 2 cm in the pathological examinations were shown in Table 9. Preoperative CT was able to detect cancers > 2 cm and had high positive predictive values while cancer exclusion rates and negative predictive values were low (87,5%, 91%, 50%, 40% respectively).

CONCLUSION: Variety of imaging modalities were using at early diagnosis of pancreatic cancers. Most commonly referred modality among these is CT. In this study we found that although preoperative CT has a good efficiency at cancer detection (sensitivity), its efficiency at excluding cancer (specificity) is low. Given the pathology results, the capacity of preoperative CT to detect the involvement of neighboring structures is quite low. Briefly, diagnosis and treatment should managed according to the pathology results. However, it should be kept in mind that preoperative triple-phase helical computed tomography CT still retains its diagnostic value in the detection of pancreatic cancers.

KAYNAKLAR

Abraham, S. C., Wilentz, R. E., Yeo, C. J., Sohn, T. A., Cameron, J. L., Boitnott, J. K., & Hruban, R. H. (2003). Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they allchronic pancreatitis'?. The American journal of surgical pathology, 27(1), 110-120.

Adsay, N. V., Longnecker, D. S., & Klimstra, D. S. (2000, February). Pancreatic tumors with cystic dilatation of the ducts: intraductal papillary mucinous neoplasms and intraductal oncocytic papillary neoplasms. In *Seminars in diagnostic pathology* (Vol. 17, No. 1, pp. 16-30).

Agarwal, B., Abu-Hamda, E., Molke, K. L., Correa, A. M., & Ho, L. (2004). Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. The American journal of gastroenterology, 99(5), 844.

Aggarwal, G., Kamada, P., & Chari, S. T. (2013). Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas*, *42*(2), 198.

Álamo, J. M., Marín, L. M., Suarez, G., Bernal, C., Serrano, J., Barrera, L., ... & Padillo, F. J. (2014). Improving outcomes in pancreatic cancer: key points in perioperative management. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, *20*(39), 14237.

Albores-Saavedra, J. G.-A. (1990). Cystic tumors of the pancreas. *Pathol Ann*, 25, 19-50 .

Alexander, B. M., Fernandez-del Castillo, C., Ryan, D. P., Kachnic, L. A., Hezel, A. F., Niemierko, A., ... & Warshaw, A. L. (2011). Intraductal papillary mucinous adenocarcinoma of the pancreas: clinical outcomes, prognostic factors, and the role of adjuvant therapy. *Gastrointestinal cancer research: GCR*, *4*(4), 116.

Alexander, R. E., Nakeeb, A., Sandrasegaran, K., Robertson, M. J., An, C., Al-Haddad, M. A., & Chen, J. H. (2011). Primary pancreatic follicle center-derived lymphoma masquerading as carcinoma. *Gastroenterology & hepatology*, *7*(12), 834.

Allen, P. J., Jaques, D. P., D'angelica, M., Bowne, W. B., Conlon, K. C., & Brennan, M. F. (2003). Cystic lesions of the pancreas: selection criteria for operative and nonoperative management in 209 patients. *Journal of gastrointestinal surgery*, *7*(8), 970-977.

Allen, V. B., Gurusamy, K. S., Takwoingi, Y., Kalia, A., & Davidson, B. R. (2013). Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, *11*.

American Cancer Society : Cancer facts and figures 2016. Atlanta (GA): American Cancer Society, 2016.

American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2013.

American Cancer Society. (2014, 11 06). *If treatment for pancreatic cancer stops working*. Mart 16, 2018 tarihinde Cancer.org: https://web.archive.org/web/20141022070844/http://www.cancer.org/cancer/pancreaticcancer/detailedguide/pancreatic-cancer-after-no-longer-working adresinden alındı

American Cancer Society. (2014, Ağustos 21). *Paliative or Supportive Care*. Mart 16, 2018 tarihinde Cancer.org: https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/palliative-care.html adresinden alındı

Amundadottir, L., Kraft, P., Stolzenberg-Solomon, R. Z., Fuchs, C. S., Petersen, G. M., Arslan, A. A., ... & LaCroix, A. (2009). Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nature genetics*, *41*(9), 986.

Anand, N., Sampath, K., & Wu, B. U. (2013). Cyst features and risk of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *11*(8), 913-921.

Annese, V., Minervini, M., Gabbrielli, A., Gambassi, G. I. O. V. A. N. N. I., & Manna, R. (1990). ABO blood groups and cancer of the pancreas. *International Journal of Pancreatology*, *6*(2), 81.

Appel, B. L., Tolat, P., Evans, D. B., & Tsai, S. (2012). Current staging systems for pancreatic cancer. *The Cancer Journal*, *18*(6), 539-549.

Arcidiacono, P. G., Calori, G., Carrara, S., McNicol, E. D., & Testoni, P. A. (2011). Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*.

Are, C., Dhir, M., & Ravipati, L. (2011). History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers. *HPB*, *13*(6), 377-384.

Baek, J. H., Lee, J. M., Kim, S. H., Kim, S. J., Kim, S. H., Lee, J. Y., ... & Choi, B. I. (2010). Small (≤ 3 cm) solid pseudopapillary tumors of the pancreas at multiphasic multidetector CT. *Radiology*, *257*(1), 97-106.

Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G., ... & Vege, S. S. (2013). Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, *62*(1), 102-111.

Bao, Y., Giovannucci, E. L., Kraft, P., Stampfer, M. J., Ogino, S., Ma, J., ... & Rifai, N. (2012). A prospective study of plasma adiponectin and pancreatic cancer risk in five US cohorts. *Journal of the National Cancer Institute*, *105*(2), 95-103.

Basturk, O., Coban, I., & Adsay, N. V. (2009). Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. *Archives of pathology & laboratory medicine*, *133*(3), 423-438.

Batabyal, P., Vander Hoorn, S., Christophi, C., & Nikfarjam, M. (2014). Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Annals of surgical oncology*, *21*(7), 2453-2462.

Battula, N., Srinivasan, P., Prachalias, A., Rela, M., & Heaton, N. (2006). Primary pancreatic lymphoma: diagnostic and therapeutic dilemma. *Pancreas*, *33*(2), 192-194.

Bilimoria, K. Y., Bentrem, D. J., Ko, C. Y., Ritchey, J., Stewart, A. K., Winchester, D. P., & Talamonti, M. S. (2007). Validation of the 6th edition AJCC pancreatic cancer staging system. Cancer, 110(4), 738-744.

Bluemke, D. A., Cameron, J. L., Hruban, R. H., Pitt, H. A., Siegelman, S. S., Soyer, P., & Fishman, E. K. (1995). Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. *Radiology*, *197*(2), 381-385.

Bond-Smith, G., Banga, N., Hammond, T. M., & Imber, C. J. (2012). Pancreatic adenocarcinoma. *Bmj*, *344*(e2476).

Borazanci, E., Von Hoff, D. D. (2014). Nab-paclitaxel and gemcitabine for the treatment of people with metastatic pancreatic cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* ***8*** *(7): 739–47.*

Bosetti, C., Rosato, V., Li, D., Silverman, D., Petersen, G. M., Bracci, P. M., ... & Olson, S. H. (2014). Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Annals of oncology*, *25*(10), 2065-2072.

Boyle, P., Hsieh, C. C., Maisonneuve, P., La Vecchia, C., Macfarlane, G. J., Walker, A. M., & Trichopoulos, D. (1989). Epidemiology of pancreas cancer (1988). *International Journal of Pancreatology*, *5*(4), 327.

Brennan, D. D., Zamboni, G. A., Raptopoulos, V. D., & Kruskal, J. B. (2007). Comprehensive preoperative assessment of pancreatic adenocarcinoma with 64-section volumetric CT. Radiographics, 27(6), 1653-1666.

Bronstein, Y. L., Loyer, E. M., Kaur, H., Choi, H., David, C., DuBrow, R. A., ... & Charnsangavej, C. (2004). Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. American Journal of Roentgenology, 182(3), 619-623.

Brugge, W. R., Lauwers, G. Y., Sahani, D., Fernandez-del Castillo, C., & Warshaw, A. L. (2004). Cystic neoplasms of the pancreas. *New England Journal of Medicine*, *351*(12), 1218-1226.

Buanes, T. A. (2014). Pancreatic cancer-improved care achievable. *World journal of gastroenterology: WJG*, *20*(30), 10405.

Buetow, P. C., Buck, J. L., Pantongrag-Brown, L., Beck, K. G., Ros, P. R., & Adair, C. F. (1996). Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas: imaging-pathologic correlation on 56 cases. *Radiology*, *199*(3), 707-711.

Buetow, P. C., Parrino, T. V., Buck, J. L., Pantongrag-Brown, L., Ros, P. R., Dachman, A. H., & Cruess, D. F. (1995). Islet cell tumors of the pancreas: pathologic-imaging correlation among size, necrosis and cysts, calcification, malignant behavior, and functional status. *AJR. American journal of roentgenology*, *165*(5), 1175-1179.

Burns, W. R., & Edil, B. H. (2012). Neuroendocrine pancreatic tumors: guidelines for management and update. *Current treatment options in oncology*, *13*(1), 24-34.

Busnardo, A. C., DiDio, L. J., Tidrick, R. T., & Thomford, N. R. (1983). History of the pancreas. *The American journal of surgery*, *146*(5), 539-550.

Butte, J. M., Brennan, M. F., Gönen, M., Tang, L. H., D'Angelica, M. I., Fong, Y., ... & Allen, P. J. (2011). Solid pseudopapillary tumors of the pancreas. Clinical features, surgical outcomes, and long-term survival in 45 consecutive patients from a single center. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, *15*(2), 350-357.

Calle, E. E., Murphy, T. K., Rodriguez, C., Thun, M. J., & Heath, C. W. (1998). Diabetes mellitus and pancreaticcancer mortality in a prospectivecohort of United States adults. *Cancer Causes & Control*, *9*(4), 403-410.

Cameron, J. L., Riall, T. S., Coleman, J., & Belcher, K. A. (2006). One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Annals of surgery*, *244*(1), 10.

Campbell, F., & Azadeh, B. (2008). Cystic neoplasms of the exocrine pancreas. *Histopathology*, *52*(5), 539-551.

Canto, M. I., Hruban, R. H., Fishman, E. K., Kamel, I. R., Schulick, R., Zhang, Z., ... & Klein, A. P. (2012). Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. Gastroenterology, 142(4), 796-804.

Carreras-Torres, R., Johansson, M., Gaborieau, V., Haycock, P. C., Wade, K. H., Relton, C. L., ... & Brennan, P. (2017). The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in pancreatic cancer: A Mendelian randomization study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *109*(9).

Chae, Y. S., Lee, W. J., Lee, J. H., Kim, K. S., & Kim, B. R. (2001). Preoperative Chemoradiation and Pancreaticoduodenectomy with Portal Vein Resection for Localized Advanced Pancreatic Cancer. *Journal of the Korean Surgical Society*, *60*(3), 349-354.

Chari, S. T., Leibson, C. L., Rabe, K. G., Timmons, L. J., Ransom, J., De Andrade, M., & Petersen, G. M. (2008). Pancreatic cancer–associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology*, *134*(1), 95-101.

Chiou, Y. Y., Chiang, J. H., Hwang, J. I., Yen, C. H., Tsay, S. H., & Chang, C. Y. (2004). Acinar cell carcinoma of the pancreas: clinical and computed tomography manifestations. *Journal of computer assisted tomography*, *28*(2), 180-186.

Choi, J. Y., Kim, M. J., Kim, J. H., Kim, S. H., Lim, J. S., Oh, Y. T., ... & Kim, K. W. (2006). Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: typical and atypical manifestations. *American Journal of Roentgenology*, *187*(2), W178-W186.

Choi, S. H., Kim, S. M., Oh, J. T., Park, J. Y., Seo, J. M., & Lee, S. K. (2006). Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a multicenter study of 23 pediatric cases. *Journal of pediatric surgery*, *41*(12), 1992-1995.

Chow, W. H., Gridley, G., Nyrén, O., Linet, M. S., Ekbom, A., Fraumeni Jr, J. F., & Adami, H. O. (1995). Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *87*(12), 930-931.

Christians, K. K., & Evans, D. B. (2015). Additional support for neoadjuvant therapy in the management of pancreatic cancer. *Annals of surgical oncology*, *22*(6), 1755-1758.

Chu, L. C., Singhi, A. D., Hruban, R. H., & Fishman, E. K. (2014). Characterization of pancreatic serous cystadenoma on dual-phase multidetector computed tomography. *Journal of computer assisted tomography*, *38*(2), 258.

Cleary, S. P., Gryfe, R., Guindi, M., Greig, P., Smith, L., Mackenzie, R., ... & Gallinger, S. (2004). Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: Analysis of actual 5-year survivors1. *Journal of the American College of Surgeons*, *198*(5), 722-731.

Compagno, J., & Oertel, J. E. (1978). Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma): a clinicopathologic study of 41 cases. *American journal of clinical pathology*, *69*(6), 573-580.

Crippa, S., Fernández–del Castillo, C., Salvia, R., Finkelstein, D., Bassi, C., Domínguez, I., ... & Capelli, P. (2010). Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *8*(2), 213-219.

Crippa, S., Salvia, R., Warshaw, A. L., Domínguez, I., Bassi, C., Falconi, M., ... & Capelli, P. (2008). Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Annals of surgery*, *247*(4), 571.

De La Cruz, M. S., Young, A. P., & Ruffin, M. T. (2014). Diagnosis and management of pancreatic cancer. *Am Fam Physician*, *89*(8), 626-632.

DeWitt, J., Devereaux, B., Chriswell, M., McGreevy, K., Howard, T., Imperiale, T. F., ... & LeBlanc, J. (2004). Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. Annals of internal medicine, 141(10), 753-763.

Diehl, S. J., Lehmann, K. J., Sadick, M., Lachmann, R., & Georgi, M. (1998). Pancreatic cancer: value of dual-phase helical CT in assessing resectability. Radiology, 206(2), 373-378.

Duell, E. J., Holly, E. A., Bracci, P. M., Liu, M., Wiencke, J. K., & Kelsey, K. T. (2002). A population-based, case–control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk. *Journal of the National Cancer Institute*, *94*(4), 297-306.

Duell, E. J., Lucenteforte, E., Olson, S. H., Bracci, P. M., Li, D., Risch, H. A., ... & Fontham, E. H. (2012). Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Annals of oncology*, *23*(11), 2964-2970.

Eelkema, E. A., Stephens, D. H., Ward, E. M., & Sheedy 2nd, P. F. (1984). CT features of nonfunctioning islet cell carcinoma. *American journal of roentgenology*, *143*(5), 943-948.

Ekbom, A., McLaughlin, J. K., Karlsson, B. M., Nyrén, O., Gridley, G., Adami, H. O., & Fraumeni Jr, J. F. (1994). Pancreatitis and pancreatic cancer: a population-based study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *86*(8), 625-627.

Ellsmere, J., Mortele, K., Sahani, D., Maher, M., Cantisani, V., Wells, W., ... & Rattner, D. (2005). Does multidetector-row CT eliminate the role of diagnostic laparoscopy in assessing the resectability of pancreatic head adenocarcinoma?. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques*, *19*(3), 369-373.

Farrell, J. J., & Fernández-del Castillo, C. (2013). Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions. *Gastroenterology*, *144*(6), 1303-1315.

Fasanella, K. E., Davis, B., Lyons, J., Chen, Z., Lee, K. K., Slivka, A., & Whitcomb, D. C. (2007). Pain in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology Clinics*, *36*(2), 335-364.

Fernandez-del Castillo, C. &. (2017). Epidemiology and nonfamilial risk factors for exocrine pancreatic cancer. Diane MF Savarese(Ed.), UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-nonfamilial-risk-factors-for-exocrine-pancreatic-cancer.

Fernández-del Castillo, C., Morales-Oyarvide, V., McGrath, D., Wargo, J. A., Ferrone, C. R., Thayer, S. P., ... & Warshaw, A. L. (2012). Evolution of the Whipple procedure at the Massachusetts General Hospital. *Surgery*, *152*(3), S56-S63.

Frankel, T. L., LaFemina, J., Bamboat, Z. M., D'angelica, M. I., DeMatteo, R. P., Fong, Y., ... & Allen, P. J. (2013). Dysplasia at the surgical margin is associated with recurrence after resection of non-invasive intraductal papillary mucinous neoplasms. *HPB*, *15*(10), 814-821.

Frey, C. F., & Mayer, K. L. (2003). Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (Beger procedure). *World journal of surgery*, *27*(11), 1217-1230.

Fuchs, C. S., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Giovannucci, E. L., Hunter, D. J., Rimm, E. B., ... & Speizer, F. E. (1996). A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Archives of internal medicine*, *156*(19), 2255-2260.

Fusari, M., Maurea, S., Imbriaco, M., Mollica, C., Avitabile, G., Soscia, F., ... & Salvatore, M. (2010). Comparison between multislice CT and MR imaging in the diagnostic evaluation of patients with pancreatic masses. La radiologia medica, 115(3), 453-466.

Fusaroli, P., Kypraios, D., Caletti, G., & Eloubeidi, M. A. (2012). Pancreatico-biliary endoscopic ultrasound: a systematic review of the levels of evidence, performance and outcomes. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, *18*(32), 4243.

Galanis, C., Zamani, A., Cameron, J. L., Campbell, K. A., Lillemoe, K. D., Caparrelli, D., ... & Yeo, C. J. (2007). Resected serous cystic neoplasms of the pancreas: a review of 158 patients with recommendations for treatment. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, *11*(7), 820-826.

Gangi, S., Fletcher, J. G., Nathan, M. A., Christensen, J. A., Harmsen, W. S., Crownhart, B. S., & Chari, S. T. (2004). Time interval between abnormalities seen on CT and the

clinical diagnosis of pancreatic cancer: retrospective review of CT scans obtained before diagnosis. *American Journal of Roentgenology*, *182*(4), 897-903.

Gapstur, S. M., Gann, P. H., Lowe, W., Liu, K., Colangelo, L., & Dyer, A. (2000). Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *Jama*, *283*(19), 2552-2558.

Gillen, S., Schuster, T., Zum Büschenfelde, C. M., Friess, H., & Kleeff, J. (2010). Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS medicine*, *7*(4), e1000267.

Gold, E. B., Gordis, L., Diener, M. D., Seltser, R., Boitnott, J. K., Bynum, T. E., & Hutcheon, D. F. (1985). Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer*, *55*(2), 460-467.

Gong, J. S., & Xu, J. M. (2004). Role of curved planar reformations using multidetector spiral CT in diagnosis of pancreatic and peripancreatic diseases. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, *10*(13), 1943.

Govindan R (2011). *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Cancer: Principles & Practice of Oncology* (9th ed.). Lippincott Williams & Wilkins. Chapter 35: Cancer of the Pancreas: Surgical Management.

Govindan, R., & DeVita, V. T. (Eds.). (2009). *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology Review*. Lippincott Williams & Wilkins.

Greene, F. L., Page, D. L., Fleming, I. D., Fritz, A. G., Balch, C. M., Haller, D. G., & Morrow, M. (2002). Exocrine pancreas. *AJCC cancer staging manual*, 157-64.

Grützmann, R., Post, S., Saeger, H. D., & Niedergethmann, M. (2011). Intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) of the pancreas: its diagnosis, treatment, and prognosis. *Deutsches Ärzteblatt International*, *108*(46), 788.

Gullo, L., Pezzilli, R., Morselli-Labate, A. M., & Italian Pancreatic Cancer Study Group. (1994). Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*, *331*(2), 81-84.

Gurusamy, K. S., Kumar, S., Davidson, B. R., Fusai, G. (2014). Cochrane Database of Systematic Reviews. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. **2** (2): CD010244.

Hackert, T., Hinz, U., Fritz, S., Strobel, O., Schneider, L., Hartwig, W., ... & Werner, J. (2011). Enucleation in pancreatic surgery: indications, technique, and outcome compared to standard pancreatic resections. *Langenbeck's archives of surgery*, *396*(8), 1197.

Halfdanarson, T. R., Rabe, K. G., Rubin, J., & Petersen, G. M. (2008). Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Annals of oncology*, *19*(10), 1727-1733.

Hamilton, S. R., & Aaltonen, L. A. (Eds.). (2000). *Pathology and genetics of tumours of the digestive system* (Vol. 48). Lyon:: IARC press.

Hariharan, D., Saied, A., & Kocher, H. M. (2008). Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *Hpb*, *10*(1), 58-62.

Harris, RE. (2013). Epidemiology of pancreatic cancer. *Epidemiology of Chronic Disease*. Jones & Bartlett. pp. 181–190.

Hassan, M. M., Li, D., El-Deeb, A. S., Wolff, R. A., Bondy, M. L., Davila, M., & Abbruzzese, J. L. (2008). Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *26*(28), 4557.

Heinemann, V., Haas, M., & Boeck, S. (2013). Neoadjuvant treatment of borderline resectable and non-resectable pancreatic cancer. *Annals of Oncology*, *24*(10), 2484-2492.

Howe, G. R., Jain, M., & Miller, A. B. (1990). Dietary factors and risk of pancreatic cancer: Results of a Canadian population-based case-control study. *International journal of cancer*, *45*(4), 604-608.

Howlader, N. A. M. N. (2010). Surveillance epidemiology and end results (SEER) cancer statistics review, 1975-2008. National Cancer Institute.

Hruban, R. H., Pitman, M. B., & Klimstra, D. S. (2007). Tumors of the pancreas. *Atlas of tumor pathology*, *4*.

Huang, B., Law, M. W. M., & Khong, P. L. (2009). Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk. Radiology, 251(1), 166-174.

Huang, J., Magnusson, M., Törner, A., Ye, W., & Duberg, A. S. (2013). Risk of pancreatic cancer among individuals with hepatitis C or hepatitis B virus infection: a nationwide study in Sweden. *British journal of cancer*, *109*(11), 2917.

Huxley, R., Ansary-Moghaddam, A., De González, A. B., Barzi, F., & Woodward, M. (2005). Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *British journal of cancer*, *92*(11), 2076.

Hwang, H. K., Kim, H., Kang, C. M., & Lee, W. J. (2012). Serous cyst adenoma of the pancreas: appraisal of active surgical strategy before it causes problems. *Surgical endoscopy*, *26*(6), 1560-1565.

Inoue, M., Iwasaki, M., Otani, T., Sasazuki, S., Noda, M., & Tsugane, S. (2006). Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Archives of internal medicine*, *166*(17), 1871-1877.

Izuishi, K., Yamamoto, Y., Sano, T., Takebayashi, R., Masaki, T., & Suzuki, Y. (2010). Impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the management of pancreatic cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, *14*(7), 1151-1158.

Javeed, N., Sagar, G., Dutta, S. K., Smyrk, T. C., Lau, J. S., Bhattacharya, S., ... & Mukhopadhyay, D. (2015). Pancreatic Cancer–Derived Exosomes Cause Paraneoplastic β-cell Dysfunction. *Clinical Cancer Research*, *21*(7), 1722-1733.

Jee, S. H., Ohrr, H., Sull, J. W., Yun, J. E., Min, J., & Samet, J. M. (2005). Fasting Serum Glucose Level and Cancer Risk in Korean Men and Women—Reply. *Jama*, *293*(18), 2210-2211.

Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, *61*(2), 69-90.

Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., & Ward, E. (2010). Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*, *60*(5), 277-300.

Kaneko, O. F., Lee, D. M., Wong, J., Kadell, B. M., Reber, H. A., Lu, D. S., & Raman, S. S. (2010). Performance of multidetector computed tomographic angiography in determining surgical resectability of pancreatic head adenocarcinoma. *Journal of computer assisted tomography*, *34*(5), 732-738.

Kawamoto, S., Horton, K. M., Lawler, L. P., Hruban, R. H., & Fishman, E. K. (2005). Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: can benign lesions be differentiated from malignant lesions with multidetector CT?. *Radiographics*, *25*(6), 1451-1468.

Khalid, A., & McGrath, K. (2017). Classification of pancreatic cysts. *UpToDate https://www.uptodate.com/contents/classification-of-pancreatic-cysts. Erişim tarihi*, *01*(04), 2018.

Khalpey, Z., Rajab, T. K., & Ashley, S. W. (2012). Serous cystadenoma causing the double duct sign. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, *16*(6), 1282-1283.

Khashab, M. A., Shin, E. J., Amateau, S., Canto, M. I., Hruban, R. H., Fishman, E. K., ... & Giday, S. (2011). Tumor size and location correlate with behavior of pancreatic serous cystic neoplasms. *The American journal of gastroenterology*, *106*(8), 1521.

Kim, J. H., Park, S. H., Yu, E. S., Kim, M. H., Kim, J., Byun, J. H., ... & Lee, M. G. (2010). Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. *Radiology*, *257*(1), 87-96.

Kim, K. W., Park, S. H., Pyo, J., Yoon, S. H., Byun, J. H., Lee, M. G., ... & Ramaiya, N. H. (2014). Imaging features to distinguish malignant and benign branch-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta-analysis. *Annals of surgery*, *259*(1), 72-81.

Kim, M. J., Lee, K. H., Lee, K. T., Lee, J. K., Ku, B. H., Oh, C. R., ... & Choi, D. W. (2012). The value of positron emission tomography/computed tomography for evaluating metastatic disease in patients with pancreatic cancer. *Pancreas*, *41*(6), 897-903.

Kim, Y. H., Saini, S., Sahani, D., Hahn, P. F., Mueller, P. R., & Auh, Y. H. (2005). Imaging diagnosis of cystic pancreatic lesions: pseudocyst versus nonpseudocyst. *Radiographics*, *25*(3), 671-685.

Kitagawa, H. O. (2008). Carcinomas of the ventral and dorsal pancreas exhibit different patterns of lymphatic spread. *Front Biosci*, 13, 2728-2735.

Kitano, M., Kudo, M., Maekawa, K., Suetomi, Y., Sakamoto, H., Fukuta, N., ... & Kawasaki, T. (2004). Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. Gut, 53(6), 854-859.

Klein, A. P., Hruban, R. H., Brune, K. A., Petersen, G. M., & Goggins, M. (2001). Familial pancreatic cancer. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, *7*(4), 266-273.

Klimstra, D. S., Modlin, I. R., Coppola, D., Lloyd, R. V., & Suster, S. (2010). The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*, *39*(6), 707-712.

Kosmahl, M., Pauser, U., Peters, K., Sipos, B., Lüttges, J., Kremer, B., & Klöppel, G. (2004). Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. *Virchows Archiv*, *445*(2), 168-178.

Laffan, T. A., Horton, K. M., Klein, A. P., Berlanstein, B., Siegelman, S. S., Kawamoto, S., ... & Hruban, R. H. (2008). Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *American Journal of Roentgenology*, *191*(3), 802-807.

Larsson, S. C., & Wolk, A. (2012). Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *British journal of cancer*, *106*(3), 603.

Lee, J. K., Kim, A. Y., Kim, P. N., Lee, M. G., & Ha, H. K. (2010). Prediction of vascular involvement and resectability by multidetector-row CT versus MR imaging with MR angiography in patients who underwent surgery for resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *European journal of radiology*, *73*(2), 310-316.

Lee, K. S., Sekhar, A., Rofsky, N. M., & Pedrosa, I. (2010). Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *The American journal of gastroenterology*, *105*(9), 2079.

Legmann, P. A. U. L., Vignaux, O., Dousset, B., Baraza, A. J., Palazzo, L., Dumontier, I., ... & Bonnin, A. (1998). Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. AJR. American journal of roentgenology, 170(5), 1315-1322.

Levy, M. J., Baron, T. H., Clayton, A. C., Enders, F. B., Gostout, C. J., Halling, K. C., ... & Sebo, T. J. (2008). Prospective evaluation of advanced molecular markers and

imaging techniques in patients with indeterminate bile duct strictures. *The American journal of gastroenterology*, *103*(5), 1263.

Lewis, R. B., Lattin Jr, Maj, G. E., & Paal, E. (2010). Pancreatic endocrine tumors: radiologic-clinicopathologic correlation. *Radiographics*, *30*(6), 1445-1464.

Li, D., Morris, J. S., Liu, J., Hassan, M. M., Day, R. S., Bondy, M. L., & Abbruzzese, J. L. (2009). Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *Jama*, *301*(24), 2553-2562.

Liou, G. Y., Döppler, H., Necela, B., Krishna, M., Crawford, H. C., Raimondo, M., & Storz, P. (2013). Macrophage-secreted cytokines drive pancreatic acinar-to-ductal metaplasia through NF-κB and MMPs. *J Cell Biol*, *202*(3), 563-577.

Longnecker, D. S., Adler, G., Hruban, R. H., & Kloppel, G. (2000). Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *WHO classification of tumors of the digestive system*, *2000*, 237-40.

Lopez, N. E., Prendergast, C., & Lowy, A. M. (2014). Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and management. *World journal of gastroenterology: WJG*, *20*(31), 10740.

Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P., & Whitcomb, D. C. (2000). Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. *Medical Clinics*, *84*(3), 565-573.

Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P., Cavallini, G., Ammann, R. W., Lankisch, P. G., Andersen, J. R., ... & International Pancreatitis Study Group. (1993). Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*, *328*(20), 1433-1437.

Lu, D. S., Reber, H. A., KraSny, R. M., Kadell, B. M., & Sayre, J. (1997). Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. *AJR. American journal of roentgenology*, *168*(6), 1439-1443.

Lygidakis, N. J., Singh, G., Bardaxoglou, E., Dedemadi, G., Sgourakis, G., Nestoridis, J., ... & Alamani, M. (2004). Mono-bloc total spleno-pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma with portal-mesenteric venous invasion. A prospective randomized study. *Hepato-gastroenterology*, *51*(56), 427-433.

Lynch, S. M., Vrieling, A., Lubin, J. H., Kraft, P., Mendelsohn, J. B., Hartge, P., ... & Helzlsouer, K. (2009). Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *American journal of epidemiology*, *170*(4), 403-413.

Ma, J., Siegel, R., & Jemal, A. (2013). Pancreatic cancer death rates by race among US men and women, 1970–2009. *Journal of the National Cancer Institute*, *105*(22), 1694-1700.

Mack, T. M., Yu, M. C., Hanisch, R., & Henderson, B. E. (1986). Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. *Journal of the National Cancer Institute*, *76*(1), 49-60.

Madura, J. A., Yum, M. N., Lehman, G. A., Sherman, S., & Schmidt, C. M. (2004). Mucin Secreting Cystic Lesions of the Pancreas: Treatment by Enucleation/DISCUSSION. *The American Surgeon*, *70*(2), 106.

Mahale, P., Torres, H. A., Kramer, J. R., Hwang, L. Y., Li, R., Brown, E. L., & Engels, E. A. (2017). Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: A registry-based case-control study. *Cancer*, *123*(7), 1202-1211.

Manfredi, R., Graziani, R., Motton, M., Mantovani, W., Baltieri, S., Tognolini, A., ... & Pozzi Mucelli, R. (2009). Main pancreatic duct intraductal papillary mucinous neoplasms: accuracy of MR imaging in differentiation between benign and malignant tumors compared with histopathologic analysis. *Radiology*, *253*(1), 106-115.

Marchegiani, G., Mino-Kenudson, M., Sahora, K., Morales-Oyarvide, V., Thayer, S., Ferrone, C., ... & Fernández-del Castillo, C. (2015). IPMN involving the main pancreatic duct: biology, epidemiology, and long-term outcomes following resection. *Annals of surgery*, *261*(5), 976.

Martin, S. K., Agarwal, G., & Lynch, G. R. (2009). Subcutaneous fat necrosis as the presenting feature of a pancreatic carcinoma: the challenge of differentiating endocrine and acinar pancreatic neoplasms. *Pancreas*, *38*(2), 219-222.

Matos, J. M., Grützmann, R., Agaram, N. P., Saeger, H. D., Kumar, H. R., Lillemoe, K. D., & Schmidt, C. M. (2009). Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: a multi-institutional study of 21 patients. *Journal of Surgical Research*, *157*(1), e137-e142.

Megibow, A. J. (2012). Unusual solid pancreatic tumors. *Radiologic Clinics*, *50*(3), 499-513.

Michaud, D. S., Giovannucci, E., Willett, W. C., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., & Fuchs, C. S. (2001). Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *Jama*, *286*(8), 921-929.

Michaud, D. S., Liu, S., Giovannucci, E., Willett, W. C., Colditz, G. A., & Fuchs, C. S. (2002). Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *Journal of the National Cancer Institute*, *94*(17), 1293-1300.

Michels, N. A. (1955). Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs with a descriptive atlas. *Philadelphia (Pa), 7*.

Miller, J. R., Meyer, J. E., Waters, J. A., Al-Haddad, M., DeWitt, J., Sherman, S., ... & Schmidt, C. M. (2011). Outcome of the pancreatic remnant following segmental pancreatectomy for non-invasive intraductal papillary mucinous neoplasm. *HPB*, *13*(11), 759-766.

Mitchem, J. B., Hamilton, N., Gao, F., Hawkins, W. G., Linehan, D. C., & Strasberg, S. M. (2012). Long-term results of resection of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas using radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure. *Journal of the American College of Surgeons*, *214*(1), 46-52.

Mollberg, N., Rahbari, N. N., Koch, M., Hartwig, W., Hoeger, Y., Büchler, M. W., & Weitz, J. (2011). Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery*, *254*(6), 882-893.

Mulkeen, A. L., Yoo, P. S., & Cha, C. (2006). Less common neoplasms of the pancreas. *World journal of gastroenterology: WJG*, *12*(20), 3180.

Nakao, A., Takeda, S., Sakai, M., Kaneko, T., Inoue, S., Sugimoto, H., & Kanazumi, N. (2004). Extended radical resection versus standard resection for pancreatic cancer: the rationale for extended radical resection. *Pancreas*, *28*(3), 289-292.

National Cancer Institute. (2013, Temmuz 3). Mart 16, 2018 tarihinde National Institutes of Health: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-erlotinib-hydrochloride#Anchor-Pancreati-44285 adresinden alındı

National Cancer Institute. SEER stat factsheets: pancreas cancer

NCCN Guidelines (2014). Pancreatic adenocarcinoma. NCCN Guidelines Version 1.2015. National Comprehensive Cancer Network, Inc. December 4, 2014. Retrieved December 26, 2014.

Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Dunn, J. A., Almond, J., Beger, H. G., Pederzoli, P., ... & Buckels, J. (2001). Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Annals of surgery*, *234*(6), 758.

Neoptolemos, J.P. (2009). Handbook of Pancreatic Cancer. New York, Springer. p. 288.

Neumann, H. P., Dinkel, E., Brambs, H., Wimmer, B., Friedburg, H., Volk, B., ... & Wiestler, O. D. (1991). Pancreatic lesions in the von Hippel-Lindau syndrome. *Gastroenterology*, *101*(2), 465-471.

Norell, S. E., Ahlbom, A., Erwald, R., JACOBSON, G., Lindberg-Navier, I., Olin, R., ... & Wiechel, K. L. (1986). Diet and pancreatic cancer: a case-control study. *American journal of epidemiology*, *124*(6), 894-902.

Nöthlings, U., Wilkens, L. R., Murphy, S. P., Hankin, J. H., Henderson, B. E., & Kolonel, L. N. (2005). Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*, *97*(19), 1458-1465.

Ohashi, K. (1982). Four cases of" mucin-producing" cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater. *Prog Dig Endosc*, *20*, 348-352.

Olson, S. H., & Kurtz, R. C. (2013). Epidemiology of pancreatic cancer and the role of family history. *Journal of surgical oncology*, *107*(1), 1-7.

O'Morchoe, C. C. (1997). Lymphatic system of the pancreas. *Microscopy research and technique*, *37*(5-6), 456-477.

Öberg, K., Knigge, U., Kwekkeboom, D., Perren, A., & ESMO Guidelines Working Group. (2012). Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, *23*(suppl_7), vii124-vii130.

Palmucci, S., Uccello, A., Leone, G., Failla, G., & Ettorre, G. C. (2012). Rare pancreatic neoplasm: MDCT and MRI features of a typical Solid Pseudopapillary Tumor. *Journal of radiology case reports*, *6*(1), 17.

Panarelli, N. C., Park, K. J., Hruban, R. H., & Klimstra, D. S. (2012). Microcystic serous cystadenoma of the pancreas with subtotal cystic degeneration: another neoplastic mimic of pancreatic pseudocyst. *The American journal of surgical pathology*, *36*(5), 726-731.

Pannala, R., Leirness, J. B., Bamlet, W. R., Basu, A., Petersen, G. M., & Chari, S. T. (2008). Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer–associated diabetes mellitus. *Gastroenterology*, *134*(4), 981-987.

Papavramidis, T., & Papavramidis, S. (2005). Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *Journal of the American College of Surgeons*, *200*(6), 965-972.

Pedrosa, I., & Boparai, D. (2010). Imaging considerations in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World journal of gastrointestinal surgery*, *2*(10), 324.

Polistina, F., Di Natale, G., Bonciarelli, G., Ambrosino, G., & Frego, M. (2014). Neoadjuvant strategies for pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, *20*(28), 9374.

Procacci, C., Carbognin, G., Accordini, S., Biasiutti, C., Guarise, A., Lombardo, F., ... & De Marco, R. (2001). CT features of malignant mucinous cystic tumors of the pancreas. *European radiology*, *11*(9), 1626-1630.

Prokesch, R. W., Schima, W., Chow, L. C., & Jeffrey, R. B. (2003). Multidetector CT of pancreatic adenocarcinoma: diagnostic advances and therapeutic relevance. *European radiology*, *13*(9), 2147-2154.

Pyke, C. M., Van Heerden, J. A., Colby, T. V., Sarr, M. G., & Weaver, A. L. (1992). The spectrum of serous cystadenoma of the pancreas. Clinical, pathologic, and surgical aspects. *Annals of surgery*, *215*(2), 132.

Raimondi, S., Maisonneuve, P., & Lowenfels, A. B. (2009). Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, *6*(12), 699.

Raman, S. P., Hruban, R. H., Cameron, J. L., Wolfgang, C. L., Kawamoto, S., & Fishman, E. K. (2013). Acinar cell carcinoma of the pancreas: computed tomography features—a study of 15 patients. *Abdominal imaging*, *38*(1), 137-143.

Reddy, S., Cameron, J. L., Scudiere, J., Hruban, R. H., Fishman, E. K., Ahuja, N., ... & Wolfgang, C. L. (2009). Surgical management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas (Franz or Hamoudi tumors): a large single-institutional series. *Journal of the American College of Surgeons*, *208*(5), 950-957.

Ries, L. A. G., Eisner, M. P., Kosary, C. L., Hankey, B. F., Miller, B. A., Clegg, L., & Edwards, B. K. (2002). SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999, National Cancer Institute. Bethesda, MD: 2002. *Accessed on-line at: http://seer. cancer. gov/Publications/CSR1973_1997*.

Risch, H. A., Yu, H., Lu, L., & Kidd, M. S. (2010). ABO blood group, Helicobacter pylori seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case–control study. *Journal of the National Cancer Institute*, *102*(7), 502-505.

Rohrmann, S., Linseisen, J., Nöthlings, U., Overvad, K., Egeberg, R., Tjønneland, A., ... & Tumino, R. (2013). Meat and fish consumption and risk of pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International journal of cancer*, *132*(3), 617-624.

Ryan, DP., Hong, TS., Bardeesy, N. (2014). Pancreatic adenocarcinoma . *N. Engl. J. Med*. **371** (11): 1039–49.

Safi, F., Schlosser, W., Falkenreck, S., & Beger, H. G. (1996). CA 19-9 serum course and prognosis of pancreatic cancer. *International Journal of Gastrointestinal Cancer*, *20*(3), 155-161.

Sahani, D., Prasad, S., Saini, S., & Mueller, P. (2002). Cystic pancreatic neoplasms: evaluation by CT and magnetic resonance cholangiopancreatography. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, *12*(4), 657-672.

Saif, M. W. (2006). Primary pancreatic lymphomas. *Jop*, *7*(3), 262-273.

Salvia, R., Fernández-del Castillo, C., Bassi, C., Thayer, S. P., Falconi, M., Mantovani, W., ... & Warshaw, A. L. (2004). Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Annals of surgery*, *239*(5), 678.

Schnelldorfer, T., & Sarr, M. G. (2009). Alessandro Codivilla and the first pancreatoduodenectomy. *Archives of Surgery*, *144*(12), 1179-1184.

Schnelldorfer, T., Sarr, M. G., Nagorney, D. M., Zhang, L., Smyrk, T. C., Qin, R., ... & Farnell, M. B. (2008). Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Archives of Surgery*, *143*(7), 639-646.

Schueller, G., Schima, W., Schueller-Weidekamm, C., Weber, M., Stift, A., Gnant, M., & Prokesch, R. (2006). Multidetector CT of pancreas: effects of contrast material flow rate and individualized scan delay on enhancement of pancreas and tumor contrast. *Radiology*, *241*(2), 441-448.

Schulick, R. D., & Yeo, C. J. (2002). Whipple procedure: 1935 to present. In *Pancreatic cancer* (pp. 125-137). Springer, New York, NY.

Sedlack, R., Affi, A., Vazquez-Sequeiros, E., Norton, I. D., Clain, J. E., & Wiersema, M. J. (2002). Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. *Gastrointestinal endoscopy*, *56*(4), 543-547.

Serra, S., Fagih, M., Niakosari, F., Chetty, R., Radhi, J. M., & Salahshor, S. (2007). Nuclear expression of E-cadherin in solid pseudopapillary tumors of the pancreas. *JOP. Journal of the Pancreas*, *8*(3).

Seufferlein, T., Bachet, J. B., Van Cutsem, E. F. A. U., Rougier, P., & ESMO Guidelines Working Group. (2012). Pancreatic adenocarcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, *23*(suppl_7), vii33-vii40.

Sheth, S. G., Howell, D. A., & Kent, T. S. (2017). Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN): Pathophysiology and clinical manifestations. UpToDate. Retrieved from: https://www.uptodate.com/contents/intraductal-papillary-mucinous-neoplasm-of-the-pancreas-ipmn-pathophysiology-and-clinical-manifestations. *Erişim tarihi, 01(04), 2018.*

Shires, G. T., & Wilfong, L. S. (2016). Pancreatic cancer, cystic pancreatic neoplasms, and other nonendocrine pancreatic tumors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders*.

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*, *68*(1), 7-30.

Skandalakis, L. J., Rowe Jr, J. S., Gray, S. W., & Skandalakis, J. E. (1993). Surgical embryology and anatomy of the pancreas. *Surgical Clinics of North America*, *73*(4), 661-697.

Smith, S. L., Basu, A., Rae, D. M., & Sinclair, M. (2007). Preoperative staging accuracy of multidetector computed tomography in pancreatic head adenocarcinoma. *Pancreas*, *34*(2), 180-184.

Solcia, E. (1997). Tumor of the pancreas. *Atlas of tumor pathology*, *20*, 145-201.

Soriano, A., Castells, A., Ayuso, C., Ayuso, J. R., De Caralt, M. T., Ginès, M. À., ... & Feu, F. (2004). Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *The American journal of gastroenterology*, *99*(3), 492.

Specht, G., & Stinshoff, K. (2001). Walther Kausch (1867-1928) and his significance in pancreatic surgery.

Spinelli, K. S., Fromwiller, T. E., Daniel, R. A., Kiely, J. M., Nakeeb, A., Komorowski, R. A., ... & Pitt, H. A. (2004). Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Annals of surgery*, *239*(5), 651.

Stoita, A., Earls, P., & Williams, D. (2010). Pancreatic solid pseudopapillary tumours–EUS FNA is the ideal tool for diagnosis. *ANZ journal of surgery*, *80*(9), 615-618.

Stolzenberg-Solomon, R. Z., Graubard, B. I., Chari, S., Limburg, P., Taylor, P. R., Virtamo, J., & Albanes, D. (2005). Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *Jama*, *294*(22), 2872-2878.

Strasberg, S. M. (2014). Hepatic, biliary and pancreatic anatomy. *Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, 2, 17-38* (s. 17-38). içinde Edinburgh, UK: Elsevier Limited.

Strobel, O., Z'graggen, K., Schmitz-Winnenthal, F. H., Friess, H., Kappeler, A., Zimmermann, A., ... & Büchler, M. W. (2003). Risk of malignancy in serous cystic neoplasms of the pancreas. *Digestion*, *68*(1), 24-33.

Sugiyama, M., Izumisato, Y., Abe, N., Masaki, T., Mori, T., & Atomi, Y. (2003). Predictive factors for malignancy in intraductal papillary–mucinous tumours of the pancreas. *British Journal of Surgery*, *90*(10), 1244-1249.

Suzuki, R., Lee, J. H., Krishna, S. G., Ramireddy, S., Qiao, W., Weston, B., ... & Bhutani, M. S. (2013). Repeat endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for solid pancreatic lesions at a tertiary referral center will alter the initial inconclusive result. *J Gastrointestin Liver Dis*, *22*(2), 183-7.

Tamm, E. P., Bhosale, P. R., Vikram, R., de Almeida Marcal, L. P., & Balachandran, A. (2013). Imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: state of the art. *World journal of radiology*, *5*(3), 98.

Tamm, E., & Charnsangavej, C. (2001). Pancreatic cancer: current concepts in imaging for diagnosis and staging. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, *7*(4), 298-311.

Tamm, E., Charnsangavej, C., & Szklaruk, J. (2001). Advanced 3-D imaging for the evaluation of pancreatic cancer with multidetector CT. *International journal of gastrointestinal cancer*, *30*(1-2), 65-71.

Tanaka, M. (2011). Controversies in the management of pancreatic IPMN. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, *8*(1), 56.

Tanaka, M., Chari, S., Adsay, V., Castillo, F. D. C., Falconi, M., Shimizu, M., ... & Matsuno, S. (2006). International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology*, *6*(1-2), 17-32.

Tanaka, M., Chari, S., Adsay, V., Castillo, F. D. C., Falconi, M., Shimizu, M., ... & Matsuno, S. (2006). International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology*, *6*(1-2), 17-32.

Tanaka, M., Fernández-del Castillo, C., Adsay, V., Chari, S., Falconi, M., Jang, J. Y., ... & Shimizu, M. (2012). International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*, *12*(3), 183-197.

Tanase, C. P., Neagu, A. I., Necula, L. G., Mambet, C., Enciu, A. M., Calenic, B., ... & Albulescu, R. (2014). Cancer stem cells: involvement in pancreatic cancer pathogenesis and perspectives on cancer therapeutics. *World journal of gastroenterology: WJG*, *20*(31), 10790.

Thota, R., Pauff, J. M., & Berlin, J. D. (2014). Treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma: a review. *Oncology (Williston Park)*, *28*(1), 70-4.

Tobias JS, Hochhauser D (2014). *Cancer and its Management* (7th ed.). p. 297.

Trede, M., & Carter, D. C. (1997). *Surgery of the pancreas*. Churchill Livingstone.

Tsvetkova, E. V., & Asmis, T. R. (2014). Role of neoadjuvant therapy in the management of pancreatic cancer: is the era of biomarker-directed therapy here?. *Current Oncology*, *21*(4), e650.

van Gulik, T. M., Reeders, J. W., Bosma, A., Moojen, T. M., Smits, N. J., Allema, J. H., ... & Gouma, D. J. (1997). Incidence and clinical findings of benign, inflammatory disease in patients resected for presumed pancreatic head cancer. *Gastrointestinal endoscopy*, *46*(5), 417-423.

Vargas, R., Nino-Murcia, M., Trueblood, W., & Jeffrey Jr, R. B. (2004). MDCT in pancreatic adenocarcinoma: prediction of vascular invasion and resectability using a multiphasic technique with curved planar reformations. *American Journal of Roentgenology*, *182*(2), 419-425.

Venkat, R., Edil, B. H., Schulick, R. D., Lidor, A. O., Makary, M. A., & Wolfgang, C. L. (2012). Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis.

Vijan, S. S., Ahmed, K. A., Harmsen, W. S., Que, F. G., Reid-Lombardo, K. M., Nagorney, D. M., ... & Kendrick, M. L. (2010). Laparoscopic vs open distal pancreatectomy: a single-institution comparative study. *Archives of Surgery*, *145*(7), 616-621.

Vincent, A., Herman, J., Schulick, R., Hruban, R. H., & Goggins, M. (2011). Pancreatic cancer. *The Lancet*, *378*(9791), 607-620.

Vinik, A., Casellini, C., Perry, R. R., Feliberti, E., & Vingan, H. (2015). Diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETS).

Visser, B. C., Muthusamay, V. R., Mulvihill, S. J., & Coakley, F. (2004). Diagnostic imaging of cystic pancreatic neoplasms. *Surgical oncology*, *13*(1), 27-39.

Visser, B. C., Yeh, B. M., Qayyum, A., Way, L. W., McCulloch, C. E., & Coakley, F. V. (2007). Characterization of cystic pancreatic masses: relative accuracy of CT and MRI. *American Journal of Roentgenology*, *189*(3), 648-656.

Von Hoff, D. D., Ramanathan, R. K., Borad, M. J., Laheru, D. A., Smith, L. S., Wood, T. E., ... & Zhang, H. (2011). Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *Journal of Clinical Oncology*, *29*(34), 4548.

Warshaw, A. L., & Castillo, C. F. D. (1992). Pancreatic carcinoma. *New England Journal of Medicine*, *326*(7), 455-465.

Wideroff, L., Gridley, G., Chow, W. H., Linet, M., Mellemkjaer, L., Olsen, J. H., ... & Borch-Johnsen, K. (1997). Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *Journal of the National Cancer Institute*, *89*(18), 1360-1365.

Winter, J. M., Cameron, J. L., Lillemoe, K. D., Campbell, K. A., Chang, D., Riall, T. S., ... & Schulick, R. D. (2006). Periampullary and pancreatic incidentaloma: a single institution's experience with an increasingly common diagnosis. Annals of surgery, 243(5), 673.

Wisnoski, N. C., Townsend, C. M., Nealon, W. H., Freeman, J. L., & Riall, T. S. (2008). 672 patients with acinar cell carcinoma of the pancreas: a population-based comparison to pancreatic adenocarcinoma. *Surgery*, *144*(2), 141-148.

Wolfgang, C. L., Herman, J. M., Laheru, D. A., Klein, A. P., Erdek, M. A., Fishman, E. K., & Hruban, R. H. (2013). Recent progress in pancreatic cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*, *63*(5), 318-348.

Wolpin, B. M., Bao, Y., Qian, Z. R., Wu, C., Kraft, P., Ogino, S., ... & Sesso, H. D. (2013). Hyperglycemia, insulin resistance, impaired pancreatic β-cell function, and risk of pancreatic cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, *105*(14), 1027-1035.

Wolpin, B. M., Chan, A. T., Hartge, P., Chanock, S. J., Kraft, P., Hunter, D. J., ... & Fuchs, C. S. (2009). ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, *101*(6), 424-431.

Wolpin, B. M., Kraft, P., Gross, M., Helzlsouer, K., Bueno-de-Mesquita, H. B., Steplowski, E., ... & Petersen, G. (2010). Pancreatic cancer risk and ABO blood group alleles: results from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer research*, *70*(3), 1015-1023.

Wong, H. K., Tang, F., Cheung, T. T., & Cheung, B. M. Y. (2014). Adrenomedullin and diabetes. *World journal of diabetes*, *5*(3), 364.

Yachida, S., Jones, S., Bozic, I., Antal, T., Leary, R., Fu, B., ... & Velculescu, V. E. (2010). Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature*, *467*(7319), 1114.

Yoon, S. H., Lee, J. M., Cho, J. Y., Lee, K. B., Kim, J. E., Moon, S. K., ... & Lee, J. Y. (2011). Small (≤ 20 mm) pancreatic adenocarcinomas: analysis of enhancement patterns and secondary signs with multiphasic multidetector CT. *Radiology*, *259*(2), 442-452.

Yoshimi, F., Asato, Y., Tanaka, R., Nemoto, K., Shioyama, Y., Onaya, H., & Yamada, K. (2003). Reconstruction of the portal vein and the splenic vein in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Hepato-gastroenterology*, *50*(51), 856-860.

Yuan, C., Bao, Y., Wu, C., Kraft, P., Ogino, S., Ng, K., ... & Wolpin, B. M. (2013). Prediagnostic body mass index and pancreatic cancer survival. *Journal of Clinical Oncology*, *31*(33), 4229.

Zamboni, G., Scarpa, A., Bogina, G., Iacono, C., Bassi, C., Talamini, G., ... & Mariuzzi, G. M. (1999). Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *The American journal of surgical pathology*, *23*(4), 410-422.

Zhan, H. X., Xu, J. W., Wu, D., Zhang, T. P., & Hu, S. Y. (2015). Pancreatic cancer stem cells: new insight into a stubborn disease. *Cancer letters*, *357*(2), 429-437.

Zhang, J., Dhakal, I., Ning, B., & Kesteloot, H. (2008). Patterns and trends of pancreatic cancer mortality rates in Arkansas, 1969–2002: a comparison with the US population. *European Journal of Cancer Prevention*, *17*(1), 18-27.