

# Pankreas Kanserinde Çağdaş Tedavi Yaklaşımı

Dr. Erdal GÖÇMEN\*  
Doç.Dr.Nuri Aydın KAMA\*

Pankreatik neoplazmların %75 ila 92'sini duktal orijinli adenokarsinomlar oluşturur (1). Bu hastalığın insidansı dünyanın çeşitli ülkelerinde 2/100.000 ila 15/100.000 arasında değişmektedir (2-5) ve prognozu çok kötüdür. Teşhis konulduktan sonra 1 yıllık survi %20'nin altındadır (6) ve tedavi edilmeyen hastalarda ortalama hayat süresi 6 ay olarak bildirilmektedir (7). Annual Cancer Statistics Review'da en düşük 5 yıllık survive sahip kanserler arasında bildirilmektedir (2).

Bu acımasız akıbeta rağmen hastalığın patogenezi hakkındaki bilgilerin artması ile teşhis ve tedavide önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu yazının amacı sağlanan bu gelişmeleri gözden geçirmektir.

Günümüzde halen pankreas kanserinin yegane kür şansının ve uzun süreli palyasyon şeklinin pankreas rezeksiyonu olduğu kabul edilmektedir (8-15). 1941 yılında birbirlerinden habersiz olarak Whipple ve Trimble tarafından tanımlanan ve uygulanan pankreatikoduodenektomi çağdaş periampuller tümör cerrahisinin başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Zaman içerisinde pankreas kanserinin cerrahi tedavisinde orjinal Whipple prosedürü, pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi, total pankreatektomi, regional pankreatektomi gibi çeşitli genişlikteki radikal yaklaşımlar ve bypass girişimleri gibi daha konservatif uygulamalar önerilmiş ve kullanılmıştır (18-26).

## ERKEN TEŞHİSİN ÖNEMİ VE TEŞHİS METODLARI

Pankreas kanseri yüksek oranda malignité gösteren bir hastalıktır ve ne yazık ki teşhis konulduğunda hastaların büyük kısmı küratif tedavi şansını kaybetmiştir. Semptom ve bulguların spesifik olmayışı ve pankreasın lokalizasyonunun yarattığı tetkik zorluğu nedeniyle hastalığı erken dönemde tesbit etmek oldukça zordur. Yapılan çeşitli çalışmalarda hastaların %33'ünün şikayetlerinin teşhis konulmadan 2 ay önce başladığına dikkat çekilmektedir (27,28).

Kompüterize tomografi (CT), Ultrasonografi (USG) ve Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi (ERCP) hastalığın teşhisinde kullanılan en önemli tetkik araçlarıdır. CT ile %63-100, USG ile %23-95, ERCP ile de %53-96 arasında değişen teşhis etkinlikleri bildirilmektedir (29).

Ayrıca hastalığın erken teşhisinde serum ve idrar amilazı, serum elastaz-1'i ve serolojik tümör markerlarının (özellikle CA 19-9 ve SPAN-1) faydalı olacağı belirtilmektedir (30,31) (Tablo 1).

Her ne kadar rezektabilite ve survinin tümörün boyutları ile ilgili olmadığını bildiren araştırmacılar varsa da (32) T1 tümörlerin rezektabilitesinin %90 ve rezeke edilebilen T1 tümörlerin 5 yıllık survisinin %36 olduğundan bahsedilmektedir (33).

Pankreatik karsinomada genel rezektabilitenin %10, çeşitli serilerde bildirilen 5 yıllık survinin %5 civarında olduğu göz önüne alınırsa bu hastalıkta erken teşhisin ne kadar önemli olduğu ortaya çıkar.

## PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

Yakın zamana kadar cerrahlar arasında hakim olan geleneksel yaklaşım pankreas tümörlerinde doğrudan eksploratis laparotomi yaparak histolojik teşhis koymak, lezyonun rezektabilitesini değerlendirmek, mümkün olanlarda pankreatikoduodenektomi yapmak, anrezektabl lezyonlarda da cerrahi palyasyon sağlamak şeklinde idi (34-36). Ancak preoperatif değerlendirme metodları ve endoskopik palyasyon araçlarının oldukça geliştiği günümüzde bu yaklaşımın geçerliliği tartışmalıdır (36,37). Genellikle ileri yaş grubunda olan bu hastalarda gereksiz laparatomiden kaçınmak ve hastaya en uygun tedavi şeklini belirlemek için modern tıbbın sağladığı bütün imkanlardan faydalanılarak nonoperatif evreleme çalışmaları yapılmalıdır. Çünkü uygulanacak \*tedavinin seçimi ve prognoz hastalığın evresi ile yakından ilgilidir (Tablo 2).

\* Ankara Numune Hastanesi 4.Cerrahi Kliniği, ANKARA

**Tablo 1.** Pankreatik kanserde çeşitli serolojik markerlerin sensitivite ve spesifiteleri (%Pozitiflik)

Marker	Pankreas CA	Diğer GIS CA'ları	Kr.Pankreatit
CEA	40-45	10-50	10
CA-125	40-45	10-50	20
CA 19-9	75-80	20-70	20
CA 50	75-80	20-50	15
DUPAN 2	70-75	10-80	10
SPAN 1	75-80	20-60	15

**Tablo 2.** Pankreas adenokarsinomunda TNM klasifikasyonu

Evre	T	N	M	Tanım
I	1-2	0	0	Pankreasta lokalize, direkt yayılım ve reyonel lenfatik metastazı bulunmayan tümöral kitle
II	3	0	0	Regional lenfatik yayılımı olmadan komşu dokulara direkt tümöral invazyon
III	1-3	1	0	Komşu dokulara direkt tümöral invazyon ile birlikte veya invazyon olmaksızın reyonel lenfatik metastaz mevcudiyeti
IV	1-3	0-1	1	Uzak metastatik hastalık

T1: Pankreas dışına direkt yayılım yok.

T1a: Çapı 2 cm'nin altında kitle

T1 b: Çapı 2 cm'nin üzerinde kitle

T2: Duodenum, safra yolları ve mideye sınırlı direkt invazyon

T3: Cerrahi olarak rezeksiyonu mümkün olmayan ileri derecede direkt komşu doku invazyon u

NO: Reyonel lenf nodu tutulumu yok.

N1: Reyonel lenf nodu tutulumu mevcut.

MO: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz mevcut.

Preoperatif değerlendirme çalışmalarında; tümöral kitlenin lokalizasyonu, natürü, boyutları, çevre dokulara Invazyonu, reyonel lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığı ve hastanın vasküler anatomisi değerlendirilir. CT, abdominal ve endoluminal USG, anjiyografi ve laparaskopi kullanılarak yapılan bu incelemeler sonucu daha önceleri literatürde %5 ila 25 oranında (ort.%10) bildirilen rezektabilitenin %80'e çıkarılabileceği ifade edilmektedir ki bu oldukça önemli bir gelişmedir (35,38). Ayrıca preoperatif değerlendirmede laparoskopik incelemenin önemi özellikle vurgulanmakta, CT ile ekstrapankreatik invazyonu olduğu tesbit edilen hastaların %40'ında laparaskopiden başka bir tetkik aracıyla belirlenemeyen 1-2 mm ebadında metastatik peritoneal ve omental depozitlerin mevcut olduğu ifade edilmektedir (38-40).

### LOKALİZE HASTALIĞIN TEDAVİSİ

1935 yılında Whipple tarafından periampuller bölge lezyonlarının cerrahi olarak çıkarılabileceğinin or-

taya konulmasından sonra cerrahların konuya olan ilgilerinde artış olmuştur. 1935 ile 1937 yılları arasında 4100 tane pankreas rezeksiyonu yapıldığı bildirilmektedir (23).

1960'ların sonu 1970'lerin başlarında pankreas kanseri tedavisinde pankreatikoduodenektomiye bağlanan ümitler o güne kadar gözlenen yüksek morbidite ve mortalite oranları ve survide beklenen iyileşmenin sağlanamaması sebebiyle yerini hayal kırıklığına bırakmıştır. Hatta bu hastalıkta radikal cerrahinin tamamen terkedilmesi gerektiği ileri sürülmüştür (24,29). 1975 yılında Shaplo 1962-74 yılları arasında pankreas adenokarsinomu için yapılan 496 pankreatikoduodenal rezeksiyonun 5 yıllık survisinin %4, operatif mortalitesinin %21, ortalama survisinin 13.9 ay olduğunu bildirmiştir (25). 1987 yılında da Gudjonsson yaptığı oldukça geniş kapsamlı bir taramada 1935 yılından bu yana yapılan çeşitli genişlikteki 4100 pankreas rezeksiyonunun sadece 144'ünün (%3.5) 5 yıl yaşadığını görmüş ve kür amaçlı pankreas rezeksiyonu teriminin kullanılmasının bile doğru olmadığı sonucuna varmıştır (23).

1960'lı ve 1970'li yıllarda bildirilen yüksek morbidite ve mortalite oranlarında (sırasıyla %40-60 ve %20-40) son 10 yılda dramatik bir düşüş sağlanmıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar morbiditenin %30'lara mortalitenin ise %5 ve altına düşürüldüğünü ortaya koymaktadır (41-44). 1990 yılında Trede ve arkadaşları tarafından yayınlanan mortalitesiz olarak yapılmış 118 ardeş pankreatikoduodenektomi bu konudaki gelişmenin en çarpıcı örneğini oluşturmaktadır (45).

Yakın zamana kadar yayınların büyük kısmında pankreas adenokarsinomu için yapılan pankreas rezeksiyonunun 5 yıllık survisinin %5 civarında bildirilmesine rağmen (11,23,41,46,48,49) son zamanlarda survide anlamlı iyileşmelerden bahsedilmektedir (Tablo 3). Daha önceleri lokalize pankreatik karsinomda cerrahi tedavi için sınırlayıcı bir faktör olarak kabul edilen hasta yaşının da artık önemi kalmamıştır. Yapılan çalışmalarda 70 yaşın üzerindeki hastalarda da pankreas rezeksiyonunun kabul edilebilir morbidite ve mortalite ile uygulanabileceği gösterilmiştir (51,52).

**Tablo 3.** Pankreas CA'da rezeksiyon sonrası bildirilen uzun süreli surviler

Yazar Adı	Yıl	Hasta Sayısı	5 Yıllık Survi(%)
Edis <sup>50</sup>	1980	160	8
Herter <sup>46</sup>	1982	27	7
Lerut <sup>49</sup>	1984	25	6
Jones <sup>11</sup>	1985	28	7
Cooperman <sup>48</sup>	1981	70	7.1
Van Heerden <sup>47</sup>	1981	44	2.3
Conolly <sup>35</sup>	1987	89	3.4
Gracel <sup>2</sup>	1986	13	25
Braasch <sup>43</sup>	1986	14	17
Trede <sup>45</sup>	1990	130	24
Cameron <sup>3</sup>	1991	81	21

### Preoperatif Bilier Dekompresyon

ilk uygulaması 1935 yılında VWhipple tarafından yapılan bu konu üzerinde yıllarca çalışılmıştır. Retrospektif olarak yapılan çalışmalarda preoperatif dekompresyonun operatif mortaliteyi %30'lardan %10'lara düşürdüğü bildirilmekte ise de (53,54) prospektif randomize uygulamalarda perkutan bilier drenaj (PTBD)'dan ümit edilen fayda sağlanamamıştır. Çalışma ve kontrol grupları arasında mortalite farklılığı gösterilemediği gibi çalışma gruplarındaki hastaların tamamında PTBD ile ilgili komplikasyonlar ve hastahanedeki yatış süresinde uzamadan bahsedilmektedir (55-57). Endoskopik yolla yapılan bilier dekompresyon ile daha düşük mortalite (%2) ve komplikasyon oranları (%4) ve %97.5'a varan oranlarda başarı bildirilmekte ise de (58,59) operatif mortalitenin %5'lerin altına indirildiği günümüzde bu uygulamanın postoperatif mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri çok geniş hasta serileri ile gösterilemediği rutin kullanıma girmesinin kolay olmayacağından bahsedilmektedir.

### Total Pankreatektomi

Total pankreatektomi 1954 yılında Ross tarafından tanımlanmış ancak o yıllarda pek taraftar bulamamıştır. 1970'li yıllarda pankreatikoduodenektomiden elde sonuçların ümitsizlik yaratması nedeniyle tekrar gündeme gelmiştir (18,19,60,61). Bu uygulamanın taraftarları böylece daha geniş lenfadenektomi yapılabileceğini, çeşitli yayınlarda %16 ila 32 oranında bildirilen (18,19,47,62) multisentrisite insidansı nedeniyle geride kalan pankreas dokusunda tümör bırakılma ihtimalinin engelleneceğini ve PDR sonrası oluşan morbidite ve mortalitenin büyük kısmından sorumlu olan pankreatikojejunal anastomozun ortadan kaldırılmış olacağı ileri sürmektedirler.

1970'li yıllarda total pankreatektomi sonrası survivalin PDR'den daha iyi olduğunu bildiren yayınlar yapılmasına rağmen daha sonraki çalışmalarda bu iddia desteklenememiştir (Tablo 4).

Her ne kadar taraftarları total pankreatektomi sonrası oluşması kaçınılmaz olan diyabetin tedavisinin zor olmadığını ileri sürüyorlarsa da (18,62,65) literatürde insülin aşırı yüklenmesi sonucu ortaya çıkan hipoglisemiye bağlı olarak gelişen bir seri geç ölüm vakası bildirilmektedir (19,48,61). Ayrıca ileri sürülen postoperatif

morbidite ve mortalitede azalma da daha sonra yapılan çalışmalarda gösterilmemiştir (12,42,46,50,63,65).

Günümüzde total pankreatektominin pankreas kanseri tedavisinde PDR'a üstünlüğü bulunmadığı kabul edilmekle birlikte; PDR sınırlarında histolojik olarak tümör kalması, pankreasta gross multisentrik tümör bulunması ve pankreatikojejunal anastomozun güvenli olarak yapılamayacağı kadar yumuşak ve frajil pankreas dokusu bulunduğu hallerde önerilmektedir (11,47,50).

### Rejyonel Pankreatektomi

Rezeksiyon sınırlarını genişletmek, rezektabilite ve kür oranını artırmak amacıyla yönelik olarak Fortner ve Japon araştırmacılar tarafından tanımlanan ve Japonya'da yaygın olarak kullanılan bir diğer teknik de regional pankreatektomidir. Bu uygulamada total pankreatektomiye ek olarak porta hepatis, çöller aks ve a.mezenterika inferior'dan başlayıp diafragma kadar çıkan v.cava inf. ve aorta'yı tamamen skeletonize eden geniş lenf nodu diseksiyonu yapılır (Fortner Tip 0). Bu diseksiyona v.portanın intrahepatik kısmının rezeksiyonu ve ucucu anastomozu da eklenirse yapılan ameliyat Fortner Tip I, ayrıca arteriel rezeksiyon ve rekonstrüksiyon da yapılırsa Fortner Tip II olarak adlandırılır.

Fortner 1972 ile 1979 yılları arasında yaptığı rejyonel pankreatektomi sonuçlarının hayal kırıcı olduğunu, ancak 1979'dan sonra hasta seçiminde daha titiz davranarak yapılan 62 rejyonel pankreatektominin 5 yıllık survivalinin %31 olduğunu ifade etmektedir (15). Avrupa'da yapılan çalışmalarda bu radikal girişimin uzun süreli survivali iyileştirici etkisi gösterilememesine rağmen Japon araştırmacılar genişletilmiş pankreatik rezeksiyonu (R2 rezeksiyon) giderek artan oranlarda, düşük morbidite ve mortalite ile uyguladıklarını ve rezektabilite oranlarını bu sayede %30-50'ye çıkardıklarını ifade etmektedirler. Sporadik olarak %30'luk 5 yıllık survivali bildirilen çalışmalar (66) olmasına karşılık toplanmış serilerde ortalama 5 yıllık survivalin %11.5 olduğundan bahsedilmektedir (67).

### Pilor Koruyucu

#### Pankreatikoduodenektomi (PKPD)

Periampuller bölge lezyonlarında güvenle uygulanabileceği öne sürülen ve son zamanlarda oldukça po-

**Tablo 4.** Pankreas CA'da total pankreatektomi ve PDR sonrası bildirilen uzun süreli survivalerin karşılaştırılması

Yazar adı	Hasta sayısı		5 yıllık survival (%)	
	VWhipple	Total pankreat.	VWhipple	Total pankreat.
Crist <sup>42</sup>	34	16	18	18
Kommerle <sup>63</sup>	107	67	18	18
Herter <sup>46</sup>	27	34	7	3
Edis <sup>50</sup>	124	38	8	8
Van Heerden <sup>47</sup>	—	51	—	2

Tablo 5. PKPD sonrası bildirilen uzun süreli surviler

Yazar adı	Tümör tipi	Hasta sayısı	5 yıllık survi (%)
Grace <sup>28</sup>	Pankreas	13	25
Braasch <sup>43</sup>	Pankreas	14	17
	Koledok	12	68
	Ampulla vateri	18	70
Cameron <sup>9</sup>	Pankreas	37	19
Livingstone <sup>32</sup>	Pankreas	41	32

püler hale gelen bir diğer uygulama da PKPD'dir (9,12,26,43). Bu uygulama ilk tanımlandığından bu yana standart Whipple operasyonunda yapılan en önemli modifikasyon olarak kabul edilmektedir. İlk olarak 1944 yılında Watson tarafından tanımlanmasına rağmen konuya olan ilgi 1978 yılında Traverso ve Longmire tarafından yapılan 2 vakanın yayınlanması ile başlamıştır (68).

Whipple prosedürünün bu modifikasyonunun daha fizyolojik olduğu düşünülmektedir. Antral ve pilorik fonksiyonların korunmasıyla dumping, diare, enterogastrik reflü ve marjinal ülserasyon gibi postgastrektomi komplikasyonlarının standart Whipple operasyonuna göre daha az görüldüğü ve hastaların hastalık öncesi kilolarını büyük oranda kazandıkları bildirilmektedir (43,69,70-72). Ayrıca PKPD teknik olarak standart Whipple'dan daha kolay ve daha az zaman alıcıdır. Üzerinde tartışmaların devam ettiği konu periampuller malign tümörlerin tedavisinde yeterli olup olmayacağıdır (73,74). Ancak çeşitli çalışmalarda PKPD ile tedavi edilen periampuller tümörler ve seçilmiş pankreas CA vakalarında uzun süreli survi sonuçları klasik Whipple'a eşdeğer olarak bildirilmektedir (Tablo 5).

Duodenumun ilk birkaç cm.'sine kadar uzanan lezyonlar dışında bütün periampuller bölge tümörlerinde PKPD'nin güvenle uygulanabileceği bildirilmektedir.

### Standart Whipple Operasyonu

1935 yılında çift, 1941 yılında tek aşamalı olarak tanımlandığından bu yana birçok modifikasyonları tarif edilmesine rağmen, periampuller tümör cerrahisinde yeni bir çığır olarak kabul edilen standart Whipple operasyonu periampuller tümörlerin tedavisindeki klasik yerini korumaya devam etmektedir.

### Rezeksiyon Sonrası Survivi Etkileyen Faktörler

Pankreas adenokanserinde cerrahi tedavi sonrası başarılı olunamaması hastalığın yüksek biyolojik invazivitesi sebebiyle lokal nüks ve uzak metastaza olan yatkınlığına bağlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada 2 cm'ln üzerindeki pankreas CA'ların %94'ünde lenfatik metastaz, %84'ünde kanser hücrelerinin pankreas içinde lenfatik permeasyonu, %100'ünde perinöral in-

Tablo 6. Pankreas CA'da çeşitli faktörlerin uzun süreli surviye etkileri

Faktör	5 yıllık survi (%)	
	Cameron <sup>9</sup>	Nagakawa
Lenf nodu met.	No	57.0
	N1	66.0
Ant.pankreatik kapsül inv.	(-)	15.0
	(+)	9.2
Retroperitoneal inv.	(-)	31.9
	(+)	0
Kan transfüzyonu	(2Ü'den az)	72.9
	(2Ü'den çok)	0
Histolojik vasküler inv.	(-)	24.7 ay*
	(+)	10.2 ay*
	(-)	38.8 ay*
	(+)	11.0 ay*

\*Ortalama survi

vazyon ve %42'sinde ise ana pankreatik duktus içinde intraduktal yayılım tesbit edilmiştir (75). Görüldüğü gibi pankreatektomi sonrası lokal nüks için birçok faktör vardır. 14 hastada pankreatektomi sonrası postmortem yapılan bir otopsi çalışmasında da; hastaların %86'sında lokal nüks ve retroperitoneal lenf bezi metastazı, %79'unda hepatic metastaz, %36'sında ise peritoneal disseminasyon tesbit edilmiştir (33).

Cameron ve Nagakawa surviyi etkileyen en önemli faktörün lenf bezi tutulumu olduğu konusunda hemfikirlerdir (9,76). Survii üzerinde etkisi olduğu bildirilen diğer faktörler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Hastalığın perinöral invazyon eğiliminin de yapılan operasyonların kürabilitesini engellediğinden ve lokal nüks insidansını artırdığından bahsedilmektedir (66).

Kan transfüzyonunun tümör disseminasyonuna karşı konulan biyolojik bariyeri zayıflatarak surviyi etkilediği bildirilmektedir (9).

Ayrıca pankreas klstadenokarsinomalarının ve muşiri salgılayan papiller adenokarsinomalarının biyolojik olarak daha noninvazif ve iyi survili oldukları bildirilmektedir (33). Gövde ve kuyruk lokalizasyonlu pankreas kanserlerinin prognozunun baş kısmında lokalize olan tümörlere göre daha kötü olduğundan bahsedilmektedir (37).

Özet olarak; lokalize rezektabl pankreas kanserinin halen yegane kür şansı ve uzun süreli palyasyon şeklinin çeşitli genişliklerde uygulanan pankreatikoduodenal rezeksiyon olduğu konusunda yazarların büyük kısmı arasında fikir birliği mevcuttur. Operatif morbidite ve mortalitede sağlanan bariz azalma, son zamanlarda bildirilen anlamlı uzun süreli survii iyileşmeleri ve pankreas CA dışında kalan periampuller tümörlerin daha yüksek rezektabilite ve survii arzetmeleri sebebiyle pankreatikoduodenal rezeksiyon halen pankreas adenokanserindeki vazgeçilmez yerini korumaktadır.

## REZEKTABLE HASTALIKTA ADJUVAN TEDAVİ

### Preoperatif Radyoterapi ve Neoadjuvan kemoterapi

Bu konuda yapılmış üç küçük çalışma mevcuttur (77-79). Bunlardan birinde ilk ameliyatta unrezektable olduğu düşünülerek kapatılan 17 hastanın 16'sına postoperatif dönemde 4-5 haftalık periyotta 200 Gy'lık fraksiyonlar halinde toplam 4000-5000 Gy konvansiyonel radyoterapi uygulamasını takiben 11 hastaya yapılan relaparatomide bunlardan 6'sına pankreatik rezeksiyon yapılabildiği bildirilmektedir (77). Diğer iki çalışmada da preoperatif yapılan radyoterapinin tümör boyutlarını %50 oranında küçülttüğü ve postoperatif lokal nüksü azalttığı ifade edilmektedir (78,79). Preoperatif irradyasyonun pankreatik ekzokrin salgıyı azaltarak pankreatikojenual anastomoz kaçacağını azaltacağı şeklinde görüşler de mevcuttur (78-80).

Bu sınırlı tecrübe; preoperatif orta doz irradyasyonun rezektablite oranlarını artıracaklarını ve morbiditede artış olmaksızın surviyi olumlu yönde etkileyeceğini düşündürmektedir. Ancak neoadjuvan tedavinin etkinliğini değerlendirebilmek için daha geniş tecrübeye ihtiyaç olduğu bildirilmektedir.

### İntraoperatif Radyoterapi (IORT)

intraoperatif olarak yapılan elektron demeti radyoterapi ile çevredeki kritik normal dokulara zarar vermeden istenilen bölgeye yüksek dozda radyoterapi vermek mümkündür. Japonyadan Hiraoaka ve Ozaki tarafından radikal pankreatikoduodenektomi ve genişletilmiş lenf nodu diseksiyonuna ek olarak IORT veya IORT+lökoregional kemoterapi kullanılarak hastaların %53'ünde 3-yıllık, %33.3'ünde 5-yıllık survi elde edildiği bildirilmektedir (81,83). Amerikan Milli Kanser Enstitüsü'nün çalışmalarında ise IORT uygulanan ve uygulanmayan grupların survileri arasında anlamlı farklılık bulunmazken, IORT uygulanan grubun postoperatif disease-free survival'ı kontrol grubundan iki kat daha uzun olmuştur (82).

### Postoperatif Eksternal Demet Radyoterapisi (EDRT)+5-FU

1974 yılında Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) yalnız başına pankreatikoduodenektomi ile pankreatikoduodenektomi sonrası adjuvan EDRT+5-FU'yu karşılaştıran randomize prospektif bir çalışma başlattı (83). Hasta gruplarının survileh arasında kabul edilemeyecek düzeyde survi farklılığı tesbit edilmesi sebebiyle çalışma planlanan süreden daha önce terkedilmek zorunda kalındı. Adjuvan tedavi grubunda elde edilen 20 aylık median survi kontrol grubundan (11 ay) bariz olarak farklıydı. 2 yıllık surviler de çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla %43 ve %18 olarak bildirilmektedir. Elde edilen bu sonuçları kontrol etmek ama-

cıyla yapılan ikinci bir çalışmada da ilk çalışmaya benzer sonuçlar elde edilmesi sebebiyle postoperatif adjuvan EDRT+5-FU kombinasyonunun kullanılması önerilmiştir (84). Bu kombinasyonda 5-FU'in radyasyon güçlendiricisi olarak görev yaptığı belirtilmektedir (83,84).

IORT ve postoperatif EDRT+5-FU ile elde edilen sonuçlar postop. adjuvan tedavi kullanılmasını desteklemekte ise de EDRT'sinin yalnız başına veya 5-FU ile kombine olarak postoperatif dönemde rutin olarak kullanılması henüz önerilmemektedir (85). Ancak alternatif tedavi şekilleri geliştirilmezse EDRT+5-FU surviyi uzatma ihtimali olan en uygun adjuvan tedavi şekil olarak gözükmektedir. Ancak surviye olan sınırlı katkısı sebebiyle bu tedavinin bireyselleştirilmesi gerektiğinden bahsedilmektedir.

## LOKALİZE UNREZEKTABLE VE METASTATİK HASTALIKTA TEDAVİ Unrezektable Lokal Hastalıkta Radyoterapi

Radyoterapi unrezektable lokalize hastalığın primer tedavisi olmaya devam etmektedir. Pankreas karsinomlarının %50'si teşhis edildiğinde lökoregional'dır, ancak bu hastaların sadece %10-15'inin küratif amaçlı rezeksiyonu mümkün olur. Radyoterapi ile hastalık semptomlarının rahatladığı ve kısa süreli de olsa survi uzaması sağlanıldığından bahsedilmektedir. Radyoterapiye verilen cevap doz bağımlıdır, bu konuda ilk yapılan çalışmalarda Mayo Klinikde 3500 cGy ile palpasyon ve survide başarı sağlanamadığı bildirilmektedir (86), M.D.Anderson Medical Center'dan bildirilen çalışmada 5000 cGy ile hastaların %33'ünde semptomlarda (özellikle ağrıda) palyasyon sağlandığı fakat survide iyileşme elde edilemediğinden bahsedilmektedir (87), Duke Medical Center'da 6000 cGy, Thomas Jefferson Üniversitesinde 7000 cGy ile sırasıyla %67 ve 70Tık palyasyon ve 8 ve 10 aylık median survival elde edilmiştir (88,89). Bildirilen bu 10 aylık survi bazı cerrahi serilere eşdeğerdir.

Hernekadar bildirilen sonuçları, hasta seçimindeki farklılıklar sebebiyle retrospektif olarak karşılaştırmak mümkün değilse de, uygulanabilen eksternal radyasyon dozu 3500 cGy'dan 7000 cGy'a çıkartılarak tümör cevabında, semptomların palyasyonunda ve survide başarı elde edildiği bir gerçektir. Ancak 7000 cGy gibi çok yüksek dozlara çıkılmasına rağmen hastaların ancak %50'sinde lokal kontrol sağlanabildiği EDRT'ne başlangıçta iyi cevap veren hastalarda daha sonra tümörün büyümeye devam ettiği ve ölmeden önce hastalarda lokal semptom ve bulguların tekrar oluştuğu bildirilmektedir (88,89).

Eksternal radyoterapiden sağlanan bu kötü sonuçlar sebebiyle, lokal kontrolü sağlamak ve surviyi iyileştirmek amacıyla eksperimental irradyasyon teknikleri yalnız başına veya konvansiyonel EDRT ve kemoterapi ile kombine olarak denenmektedir.

### Eksternal Demet Radyoterapi (EDRT)

Uygulanacak radyasyon tedavisi tekniğini seçerken lokalize tümörün genişliği, radyasyon sahasındaki normal dokuların hacmi ve hastaların bazal medikal ve nutrisyonel durumu gözönüne alınmalıdır. Her ne kadar EDRT uygulanması hastaya göre ayarlanırsa da bazı noktalara mutlaka dikkat edilmelidir. Yaygın metastatik hastalığı olanlara yüksek doz EDRT yapılmaz, ancak bu hastalarda ağrı ve intestinal obstrüksiyon predominant semptomlar ise düşük doz EDRT ile (5000 Gy) geçici palyasyon sağlanabilmektedir. Klinik olarak tıkanma sarılığı bulunan hastalarda cerrahi veya endoskopik bypass uygulaması palyatif EDRT'ye tercih edilmektedir. Visseral metastazı olmayan ancak bariz kilo kaybı (%10-15'den fazla) bulunanlarda yüksek doz EDRT'sinin yapılmaması gerektiği, çünkü bulantı, kusma, anoreksi ve diare gibi akut komplikasyonların oluşacağı bildirilmektedir (85). Nutrisyonel durumu bozuk olan hastalarda ise radyasyonun akut etkilerinin planlanan radyoterapi seanslarının devamını engelleyeceği belirtilmektedir (88,89).

Yüksek doz EDRT yapılması planlanan hastaların metastazı olamamalı ve nutrisyonel durumları iyi olmalıdır. Zira bu hastalarda uygulanması önerilen en düşük radyoterapi dozu gross hastalıkta 6000 Gy, mikroskopik hastalıkta ise 4500-5000 Gy'dir.

Konvansiyonel radyoterapi metodları ile arzu edilen başarının sağlanamaması üzerine daha spesifik radyoterapi metodları denenmeye başlanılmış, bu metodlar yalnız başlarına veya EDRT ile kombine olarak denenmektedirler.

### İnterstitisyel Tedavi

Radyoaktif kaynakların pankreas parankimasına implantasyonudur. Pankreas için en sık kullanılan radyoaktif kaynak iyot 125'dir. Bu uygulama ile 12000 ila 20000 Gy arasında lokal radyasyon uygulanabildiği ifade edilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda %0 ila 25 arasında değişen oranlarda uygulama ile ilgili

komplikasyon oluştuğu ve yalnız başına veya EDRT ile kombine interstisyel tedavi ile 8 ila 12 ay arasında değişen ortalama surviler bildirilmektedir (90-92) (Tablo 7). Ayrıca Thomas Jefferson Üniversitesinden kernoterapi ile kombine iyot 125 implantasyonundan daha düşük morbidite ile 12.5 aylık median survi elde edildiği bildirilmektedir (93).

### İntraoperatif Radyoterapi (IORT)

Cerrahi eksplorasyon ile ortaya konulan tümöre ve regional lenf nodu bölgelerine tek doz yüksek radyasyon uygulanması mümkündür. Bu konudaki en geniş tecrübe Japonya'daki 14 merkezden bildirilen 108 hastalık seridir (94). Bu uygulamada 2000 cGy'ın üzerinde radyoterapi uygulanan hastaların ağrısının rahatladığı ve ortalama survinin 6 ay olduğu bildirilmektedir. Bu konuda yapılan diğer çalışmalar Tablo 8'de gösterilmektedir.

Bildirilen tecrübelerde IORT ile (yalnız başına veya EDRT ile kombine edildiğinde) unrezektable pankreas kanserinde anlamlı survi iyileşmeleri gözlenememiştir (95-98). Bazı serilerde azalma bildirilmekte ise de tedavi sırasında ya da tedaviden kısa süre sonra gelişen metastatik hastalık halen ana problem olmaya devam etmektedir. Japonya'dan bildirilen IORT+EDRT sonuçları da ABD'den farklı değildir (99).

### Yüksek Lineer Enerji Transferi (LET)

Bu nötron enerjisi kullanılarak yapılan özel bir radyoterapi tipidir. Hücreleri öldürme etkinliğinin oksijen

Tablo 7. iyot 125 ile uygulanan interstisyel tedavinin sonuçları

Yazarın Adı	Hasta Sayısı	Kombine Tedavi	Ortalama Morbidite	Survî
Marrow <sup>90</sup>	33	3000-4000 Gy EDRT	7/33	8 ay
Shipley <sup>91</sup>	12	4500 Gy EDRT	2/12	11 ay
Whittington <sup>92</sup>	18	6000 Gy EDRT	5/18	12 ay

Tablo 8. IORT ile elde edilen sonuçlar

Yazarın Adı	Hasta Sayısı	Kombinasyon	Median survî	Lokal has. kontrolü
Shipley <sup>95</sup>	22	preop.EDRT (1000cGy) IORT (1500-2000 cGy) postop. 3960 cGy EDRT	16.5 ay	1 yıl %67 3 yıl %40
Tepper <sup>96</sup>	41	preop. EDRT (1000 cGy) IORT IORT öncesi misonidasole*	12 ay	---
Gunderson <sup>97</sup>	52	postop. 3960 cGy EDRT IORT (200 cGy) postop. EDRT (4500-5000 cGy)	12 ay	%82 %66
Sindelar <sup>98</sup>	32	ve/veya 5-FU (500 mg/m2) IORT (2500 cGy) postop. EDRT	8 ay	

\*Hipoksik hücre duyarlandıcısı

konsantrasyonuna bağımlılığı çok az olduğundan, teorik olarak yüksek LET radyasyona tümöral cevabın yüksek olması beklenir, ancak Radiation Therapy Oncology Group tarafından 1980-84 yılları arasında yapılan bir çalışmada yüksek LET radyasyonun uygulanması çok daha kolay olan EDRT'ye herhangi bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (100).

### Yüklü Partikül İrradyasyonu

Helyum iyonları ve negatif pi mesonları lokal olarak ilerlemiş pankreatik karsinomanın tedavisinde denenmiş, ancak lokal hastalık kontrolü ve surviyeye katkıları açısından EDRT'ne üstünlüğü gösterilememiştir (101).

## SİSTEMİK TEDAVİ

### Tek Başına Kullanılan Ajanların Aktiviteleri

5-FU üzerinde en çok çalışılmış kemoterapötik ajandır. Prospektif randomize çalışmalarda 5-FU'dan elde edilen cevap oranları %20'nin altında bildirilmektedir (102-104). Bu ajanın optimal dozu ve kullanım şeması henüz tanımlanamamıştır, ancak 5 gün sürekli olarak 1 gr/m<sup>2</sup>/gün ya da 4-5 haftada bir i.v. enjeksiyon şeklinde 5 gün ardarda 400-500 mg/m<sup>2</sup>/gün şeklindeki uygulamalar yaygın olarak kullanılmaktadır. Uzun süreli ve devamlı 170 ila 300 mg/m<sup>2</sup>/gün i.v. infüzyon şeklinde kullanımı da önerilmekte ise de şimdiye kadar kullanılan daha basit şemalara üstünlüğünün olmadığı ifade edilmektedir.

ilk çalışıldığında Ifosfamid ile %60'lık cevap oranları elde edildiği bildirilmiş (105), ancak daha sonra yapılan çalışmalarda bu etkinlik teyid edilememiştir (106,107). Son 15 yılda denenen eksperimental ajanların arasında yalnızca Gemcitabine (2.2-difluorodeoxycytidine) in pankreatik karsinomada aktif olduğu tesbit edilmiş ve bu konuda yapılan çalışmalar devam etmektedir (108).

Bugüne kadar kullanılan diğer kemoterapötik ajanların yalnız başlarına anlamlı etkinlikleri olmadığı bildirilmektedir (109-113).

### Kombinasyon Kemoterapisi

Çeşitli ajanlar kombine edilerek yapılan kemoterapinin tek ajan kemoterapisine üstünlüğü gösterilememiştir (Tablo 9).

### 5-FU'nun Modülasyonu

5-FU ile veya 5-FU+Radyoterapi kombinasyonu ile yapılan çalışmalar bu ajanın pankreas kanserinin seyri- ni etkilediğini düşündürmektedir. Hernekadar sağlanan klinik fayda sınırlıysa da elde edilen sonuçlar etkinliğin daha da artırılabilirliğini düşündürmektedir. Yapılan deneysel çalışmalar pirimidin sentez ve yıkım yolunu etkileyen ilaçların 5-FU'nun etkinliğini artıracaklarını göster-

Tablo 9. Pankreatik adenokarsinomada kombinasyon kemoterapisinin sonuçları

Kombinasyon	Hasta Sayısı	Cevap oranı (%)	Median survi (Ay)	Yazar Adı
SMF	23	43	6	Wiggans <sup>114</sup>
SMF	22	32	6	Bukowski <sup>115</sup>
SMF	94	4	4.2	Oster <sup>116</sup>
FAM	72	22	4	Broker <sup>117</sup>
FAMe	72	5	4	Broker <sup>117</sup>
MF	73	8	4	Bukowski <sup>118</sup>
CAC	40	6	5	Kelsen <sup>119</sup>
FU-BCNU	30	33	6	Kovach <sup>120</sup>
FS+Spiranolaktone+ Melphalan	43	2	1.8	Horton <sup>121</sup>
FAP	59	15	3.5	Cullinan <sup>122</sup>

F-Flourourasil, S-Streptozotosin, A-Doxurobisin, M-Mitomicin C, Me-Metil CCNU, CAC=Cisplatin+ara-C+caffeine

mistir. Ancak bu biyokimyasal modülasyonun etkisinin kolon kanserinde gösterilmesine rağmen leucovorin ve PALA (Fosfoasetil-L-aspartat)'nın 5-FU ile kombine kullanımından pankreas kanserinde beklenen fayda elde edilememiştir (123,124).

Sonuç olarak, yalnız başına 5-FU kullanımına üstün olan herhangi bir ajan veya kombinasyon henüz yoktur, 5-FU klinik pratikte standart tedavi olmaya devam etmektedir.

### Rejyonel Kemoterapi

Pankreas kanseri genellikle pankreas, peritoneal kavite ve KC'de lokalizedir. Bazen daha uzak metastazlar görülürse de bunların hastalığın seyri- ni pek etkilemediği bildirilmektedir. Bu sebeple araştırmacılar regional kemoterapiye yönelmişlerdir.

Bu uygulamalardan biri radyoterapi ile birlikte veya yalnız başına selektif arteriel infüzyonla kemoterapi uygulamasıdır (125,126). Ekstrakorporeal dolaşım ile izolasyon perfüzyon tekniği olarak adlandırılan bu uygulamada; abdominal aortaya veya selektif artere konulan kanülden kemoterapi uygulanırken, VCI'a konulan çift lümenli kateterin lümenlerinden birisinden alınan kan hemofiltreden geçirilerek temizlendikten sonra diğer lümen- den tekrar sistemik dolaşıma geri verilmektedir. Bu uygulamanın terapötik etkinliği konusunda henüz bildiril- miştir sonuç yoktur.

## LOKAL OLARAK İLERLEMİŞ HASTALIKTA KOMBİNE TEDAVİ

Gastrointestinal Tumor Study Group tarafından 5-FU ile kombine edildiğinde radyoterapinin etkinliğinin arttığı ve kullanılan radyoterapi dozlarının etkinlik açısından farklılık oluşturmadığı gösterilmiştir (127-130) (Tablo 10). ECOG tarafından yapılan çalışmada da kom-

Tablo 10. Lokal olarak ilerlemiş pankreas karsinomunda kombine radyoterapi+kemoterapi

Araştırmacı	Kombinasyon	Hasta Sayısı	Ortalama Sorvl (ay)	1 yıllık sorvl (%)
Moertel <sup>127</sup>	RT (3500-4000 cGy)+SF	32	5.5	5
	RT (3500-4000 cGy)+15 mg/kg x3 5-FU	32	10.4	25
Moertel <sup>128</sup>	RT (6000)	25	5.3	15
	RT (6000)+5-FU	30	9.4	40
	RT (4000)+5-FU	27	5.3	45
GITSG <sup>129</sup>	RT (6000), 5-FU+5 FU tedavisine devam	73	8.6	35
	RT (4000), Doxurobicin+Doxurobicin, 5-FU tedavisi	70	7.7	25
GITSG <sup>130</sup>	RT (4000), 5-FU+SMF tedavisi	22	9.7	41
	SMF	21	7.4	19

bine tedavinin yalnız başına kemoterapi uygulamasından daha etkili olduğu gösterilmiştir.

### HORMONAL TEDAVİ

Pankreas kanserinin seks hormonlarının etkisi altında olduğunu düşündüren bazı klinik ve deneysel veriler mevcuttur. Bunlar; hastalığın erkeklerde daha sık görülmesi, kanser hücrelerinde yüksek konsantrasyonda östrojen reseptörü ve östrojen sentez enzimlerinin bulunması, serum testesteron konsantrasyonunun bu hastalarda daha düşük bulunması ve hayvan çalışmalarında siproteron asetat, LH-RH analogu D-trp-LHRH ve somatostatin analoglarının pankreas kanser hücreleri üzerindeki etkileri bu düşüncenin oluşmasına yol açan faktörlerdir.

Bu konuda yapılan ve kontrollü olmayan çalışmalarda Tamoksifenin sorviyi uzattığı ileri sürülmüşse de (131,132) daha sonraki prospektif çalışmalarda sorvi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (133,134). Somatostatin analogları octreotide, RC160, LHRH analogu D-trp-6-LHRH, spironolactone, testolactone, amlnoglutemid gibi ajanlar pankreas kanseri tedavisinde yalnız başlarına veya kemoterapi ile kombine olarak denenmiş ancak herhangi bir sonuç alınamamıştır.

### LOKALİZE UNREZEKTABLE VE METASTATİK HASTALIKTA PALYATİF TEDAVİ

Pankreasbaşı lokalizasyonlu unrezektable hastalığın en önemli problemleri bilioenterik ve gastroduodenal pasaj problemleri ve hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkan bezdirici ağrılarıdır.

### Bilioenterik Bypass Prosedürleri

Bu konuda endoskopik palyasyon araçlarındaki gelişmelerle yeni bir dönem başlamıştır. Cerrahi bilier bypass ile nonoperatif bilier stent uygulaması arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, her iki tekniğin de sarılığın erken dönemdeki palyasyonu açısından eşit derecede etkili olduğunu ortaya koymuştur (135-138). Endoskopik bilier stent uygulamasının prosedürle ilgili mortalitesi, komplikasyon oranı ve hastanede kalış süresinin daha düşük olarak bulunmasına rağmen, rekürren sarılık, kolanjit, gastrik çıkış tıkanması gibi geç dönem komplikasyonlarının cerrahi bypass'dan daha fazla olduğu bildirilmektedir (Tablo 11).

Tabloda özet nen karşılaştırmalı çalışmalarda bildirilen cerrahi bypass sonrası oldukça yüksek oranlardaki komplikasyon ve mortatitenin hasta seçiminden

Tablo 11. Nonoperatif Stent-Operatif Palyasyon karşılaştırılması

	Borrmann <sup>*135</sup>		Shephard <sup>136</sup>		Anderson <sup>137</sup>		Dowsen <sup>138</sup>	
	Stent	Operas.	Stent	Operas.	Stent	Operas.	Stent	Operas.
Hasta sayısı	25	25	23	25	25	25	65	62
Başarı (%)	84	76	82	92	96	98	98	94
Komplikasyon (%)	28	32	30	56	36	20	23	50
30 günlük mortal.(%)	8	20	9	20	20	24	6	15
Hast.kalış sür. (gün)	18	24	5	13	26	27	11	15
Geç komplikas. (%)								
Sarılık/kolanjit <sup>38</sup>	16	30	0	0	0	17	3	
Gastrik obst.	14	0	9	4	0	0	14	3
Sorvl (hafta)	19	15	22	18	12	14	22	16

\*Bu serideki nonoperatif palyasyon perkutan, diğerleri ise endoskopik olarak yapılmıştır.



kaynaklanmış olabileceği bu oranların diğer serilerde sırasıyla %2.5 ve %2.4 civarında olduğu bildirilmektedir (139-141).

Cerrahi palyasyonun nonoperatif palyasyona üstünlüğünün, çeşitli çalışmalarda % 10-15 olarak bildirilen gastrik çıkış obstrüksiyonunu önleyici veya tedavi edici gastrojejunostomi operasyonunu da aynı seansda yapmayı mümkün kılması olduğu belirtilmektedir (142). Cerrahi palyasyon taraftarlarının üzerinde durduğu bir diğer

nokta da preoperatif yapılan anjiyografide damar itilmesi tesbit edilen hastaların %35'inde pankreatikoduodenektomlinin yapılabildiği dolayısıyla bir hastaya unrezektable diyebilmek için tam bir cerrahi eksplorasyonun yapılmasının gerekli olduğu görüşüdür (143).

Sonuç olarak küçük ve potansiyel olarak rezektable tümörlerde cerrahi müdahale endikedir. Cerrahi uygulamanın riskli olduğu hastalar ise nonoperatif yaklaşımla başarıyla tedavi edilebilirler.

## KAYNAKLAR

1. Morohosbi T, Held G, Klöppel G. Exocrine pancreatic tumors anal their histological classification: a study based on 167 autopsy and 97 Surgical cases. *Histopathology* 1983; 7:645-61.
2. National Cancer Institute. Annual Cancer Statistics Review 1973-88. Bethesda, Md. Department of Health and Human Services, 1991 (NIH publication No, 91-2789).
3. Boyle P, Hsieh C-C, Maisonneuve P, et al. Epidemiology of pancreas cancer. *Int J Pancreatol* 1989; 5:327-47.
4. Swedsh Cancer Registry, Cancer incidence in Sweden 1988. Stockholm, Sweden. National Board of Health and Welfare, 1991.
5. Hirayama T. Epidemiology of pancreatic cancer in Japan. *Jpn J Clin* 1989; 19:208-15.
6. Burney PG, Comstock GW, Mors JS. Serologic precursors of cancer: serum micronutrients and the subsequent risk of pancreatic cancer. *Am J Clin Nutr* 1989; 49:895-900.
7. Rüssel RCG. Surgical resection for pancreatic cancer. *Bailliere's Clinical gastroenterology*. Ch 6.1990; 4:889-911.
8. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1990; 211:447-58.
9. Cameron JL, Crist DW, Sitzman JV et al. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991; 161:120-5.
10. Tsuchiya R, Nōda T, Harada M, et al. Collective review of small carcinomas of the pancreas. *Ann Surg* 1986; 203:77-81.
11. Jones AB, Langer B, Taylor RB, et al. Periampullary tumors: which ones should be resected? *Am J Surg* 1985; 149:46-52.
12. Grace AP, Pitt AH, Thompkins RK et al. Decreased morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 1986; 151:141-9.
13. Doerr RJ, Yıldız I, Flint LW. Pancreaticoduodenectomy; University experience and resident education. *Arch Surg* 1990; 125:463-5.
14. Warren KW, Christophi C, Armendariz R et al. Current trends in the diagnosis and treatment of carcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 1983; 145:813-8.
15. Fortner JG. "Radical" abdominal cancer surgery; Current state and future course. *Japanese J Surg* 1989; 19:503-9.
16. Crist DW, Common JL. The current status of the Whipple operation for periampullary carcinoma. *Advances in Surgery* 1993; 25:21-49.
17. Whipple AO. The rationale for cancer of the pancreas and ampullary region. *Ann Surg* 1991; 114:612-5.
18. Remine WH, Priestley JT, Judd CS. Total pancreatectomy. *Ann Surg* 1970; 172:595-604.
19. Ihse I, Lilja P, Amesjo B et al. Total pancreatectomy for cancer. An appraisal of 65 cases. *Ann Surg* 1977; 186:80-7.
20. Ross DE. Cancer of the pancreas. A plea for total pancreatectomy. *Am J Surg* 1954; 87:20-3.
21. Tryka AF, Brooks JR. Histopathology in the evaluation of total pancreatectomy for ductal carcinoma. *Ann Surg* 1979; 190:373-81.
22. Fortner JG. Regional resection of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery* 1973; 73:307-20.
23. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas, fifty years of surgery. *Cancer* 1989; 9:2284-303.
24. Crile G. The advantages of by pass operations over radical pancreaticoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg Gynec and Obstet* 1970; 130:1049-53.
25. Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of biliary by pass versus Whipple resection in good risk patients. *Annals of Surgery* 1975; 182:715-21.
26. Grace PA, Pitt HA, Longmire WP. Pancreaticoduodenectomy with pylorus preservation for adenocarcinoma of the pancreas. *Br J Surg* 1986; 73:647-50.
27. Cancer of the pancreas task force. Staging of cancer of the pancreas. *Cancer* 1981; 47:1631-5.
28. Howard JM, Jordon GL. Cancer of the pancreas. *Curr Probl Cancer* 1977; 2:1-8.
29. Gudjonsson B, Livestone EM, Spiroff M. Cancer of the pancreas. Diagnostic accuracy and survival statics. *Cancer* 1978; 42:2444-51.
30. Benini L, Cavallini G, Zordan D et al. Prospective clinical evaluation of the diagnostic accuracy of monoclonal (CA 19-9, CA 50, CA 125) and polyclonal (CEA, TPA) antigens in respect to pancreatic cancer. *Drugs Sci* 1986; 31:254-61.

31. Kriyama S, Hayahawa T, Kondo T. Usefulness of a new tumor marker. SPAN-1, for the diagnosis of pancreatic cancer. *Cancer* 1990; 65:1557-61.
32. Livingston FH, Welton ML, Rebe\* AH. Surgical treatment of pancreatic cancer. The United States Experience. *Int J Pancreatol* 1991; 9:153-7.
33. Qzaki H. Improvement of pancreatic cancer treatment, from the Japanese Experience in the 1980's. *Int J Pancreatol* 1992; 12:5-9.
34. Rosenberg JM, Welch JP, Macaulay WP. Cancer of the head of the pancreas; an institutional review with emphasis on surgical therapy. *J Surg Oncol* 1985; 28:217-21.
35. Conolly MM, Dowson PJ, Michelassi F, Moosa AR. Survival in 1001 patients with carcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 1987; 206:366-73.
36. Liliemoe KD, Sauter PK, Pitt HA et al. Current status of surgical palliation of periampullary carcinoma. *Surg Gyn Obstet* 1993; 176:1-10.
37. Warshaw AL, Del Castillo EC. Pancreatic carcinoma. *New England Journal of Medicine* 1992; 326:455-65.
38. Warshaw AL, Gu Z-Y, Wittenberg J. Preoperative staging and resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 1990; 125:230-3.
39. Warshaw AL, Tepper JE, Shipley WU. Laparoscopy in the staging and planning of therapy for cancer. *Am J Surg* 1986; 151:76-86.
40. Cucshieri A. Laparoscopy for pancreatic cancer: does it benefit the patients? *Eur J Surg Oncol* 1988; 14:41-4.
41. Warren KW, Christophi C, Armendariz R et al. Current trends in the diagnosis and treatment of carcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 1983; 145:813-8.
42. Crist DW, Sitzman JW, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg* 1987; 206:358-65.
43. Braasch JW, Deziel DJ, Rossi RL et al. Pyloric and gastric preserving pancreatic resection; Experience with 87 patients. *Ann Surg* 1986; 204:411-8.
44. Trede M. The surgical treatment of pancreatic carcinoma. *Surgery* 1985; 97:28-35.
45. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without operative mortality. *Ann Surg* 1990; 211:447-58.
46. Herter FP, Cooperman AM, Ahlborn TN et al. Surgical experience with pancreatic and periampullary cancer. *Ann Surg* 1982; 195:274-81.
47. Van Heerden JA, Remine WH, Weiland LH. Total pancreatectomy for ductal carcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 1981; 142:308-11.
48. Cooperman AM, Herter FP, Marboe CA. Pancreaticoduodenal resection and total pancreatectomy-an institutional review. *Surgery* 1981; 90:707-12.
49. Lerut JP, Gianello PR, Otte JP, Kestens PJ. Pancreaticoduodenal resection. Surgical experience and evaluation of risk factors in 103 patients. *Ann Surg* 1984; 199:432-7.
50. Edis AJ, Kieran PD, Taylor WF. Attempted curative resection of ductal carcinoma of the pancreas; Review of the Mayo Clinic experience, 1951-75. *Mayo Clinic Proc* 1980; 55:531-6.
51. Kairaluoma MI, Kiviniemi H, Stahlberg M. Pancreatic resection for carcinoma of the pancreas and the periampullary region in patients over 70 years of age. *Br J Surg* 1987; 74:116-8.
52. Spencer MP, Sarr MG, Nagorney NM. Radical pancreatectomy for pancreatic cancer in the elderly. Is it safe and justified? *Ann Surg* 1990; 212:140-3.
53. Mahi T, Sato T, Kahizaki G. Pancreatoduodenectomy for periampullary carcinomas. Appraisal of a two-stage procedure. *Arch Surg* 1966; 92:825-30.
54. Dennigh DA, Ellison EL, Carey LC. Preoperative percutaneous transhepatic biliary decompression lowers operative morbidity in patients with obstructive jaundice. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 119:703-9.
55. Hatfield ARW, Tobias, Ter blanche J. Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. A prospective controlled clinical trial. *Lancet* 1982; 2:896-902.
56. Mc Pherson GAD, Benjamin IS, Hodgson HJF. Preoperative percutaneous biliary drainage: The best results of a controlled trial. *Br J Surg* 1984; 71:371-6.
57. Pitt HA, Cameron JL, Postier RG. Factors affecting mortality in biliary tract Surgery. *Am J Surg* 1981; 141:66-70.
58. Hagemuller F, Classen M. Therapeutic endoscopic and percutaneous procedures for biliary disorders. *Prog Liver Dis* 1982; 7:299-304.
59. Speer AG, Gotten PB, Russel RC et al. Randomized trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive Jaundice. *Lancet* 1987; 2:57-61.
60. Pliam MB, ReMine WH. Further evaluation of total pancreatectomy. *Arch Surg* 1975; 110:506-12.
61. Brooks JR, Culebras JM. Cancer of the pancreas. Palliative operation. Whipple procedure or total pancreatectomy? *Ann J Surg* 1976; 131:516-20.
62. Tryka AF, Brooks JR. Histopathology in the evaluation of total pancreatectomy for ductal carcinoma. *Ann Surg* 1979; 190:373-81.
63. Kummerle F, Ruckert K. Surgical Treatment of pancreatic cancer. *World J Surg* 1984; 8:559-894.
64. Forrest JF, Longmire WP. Cancer of the pancreas and periampullary region. A study of 279 patients. *Ann Surg* 1979; 189:129-38.
65. Andren-Sandberg A, Ihse R. Factors Influencing survival after total pancreatectomy in patients with pancreatic cancer. *Ann Surg* 1983; 198:605-10.
66. Nagakawa T, Moni K, Nakano T et al. Perineural invasion of carcinoma of the pancreas and biliary tract. *Br J Surg* 1993; 80:619-21.
67. Tsuchiya T, Tsunoda T, Ishida T, Saitoh Y. Resection for cancer of the pancreas-the Japanese experience. *Bailliere's Clinical Gastroenterology*. Ch 8. 1990; 4:931-40.

68. Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gyn Obstet* 1978; 146:959-62.
69. Newman KD, Braasch JW, Rossi RL. Pyloric and gastric preservation with pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 1983; 145:152-6.
70. Itani KMF, Coleman RE, Meyers WC. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. A Clinical and physiologic appraisal. *Ann Surg* 1986; 204:655-64.
71. Hunt DR, Mclean R. Pylorus-preserving pancreatotomy: functional results. *Br J Surg* 1989; 76:173-6.
72. Grace PA, Pitt HA, Longmire WP. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: an overview. *Br J Surg* 1990; 77:968-74.
73. Sharp KW, Ross CB, Halter SA et al. Pancreaticoduodenectomy with pyloric preservation for carcinoma of the pancreas: a cautionary note. *Surgery* 1989; 105:645-53.
74. Moossa AR. Pancreatic cancer. Approach to diagnosis, selection for surgery and choice of operation. *Cancer* 1987; 50:2689-98.
75. Ozaki H, Kinoshita T, Kosuge T et al. Effectiveness of multimodality treatment for resectable pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1990; 7:195-200.
76. Nagakawa T, Konishi L, Ueno K et al. Surgical treatment of pancreatic cancer. The Japanese experience. *Int J Pancreatol* 1991; 9:135-43.
77. Pilepich MV, Miller HH. Pre-operative irradiation in carcinoma of the pancreas. *Cancer* 1980; 46:1445.
78. Kopelson G. Curative surgery for adenocarcinoma of the pancreas/ampulla of Vater. The role of adjuvant pre-or-post-operative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:911.
79. Ishikawa O, Ohhigashi H, Teshima T et al. Clinical and histopathological appraisal of preoperative irradiation for adenocarcinoma of the pancreoduodenal region. *J Surg Oncol* 1989; 40:143-50.
80. Weese JL, Nusbaum ML, Paul AR et al. Increased resectability of locally advanced pancreatic and periampullary carcinoma with neoadjuvant chemotherapy. *Int J Pancreatol* 1990; 1:177-85.
81. Hiroaka T, Uchino R, Kanemitsu K et al. Combination of intraoperative radiation with resection of cancer of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1990; 7:201-7.
82. Sindelar WF, Kinsella TJ. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in resected carcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:148-52.
83. Kaiser MH, Ellenburg S. Pancreatic cancer; Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120:899-903.
84. Gastrointestinal tumor study group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987; 59:2006-10.
85. Kinsella TJ. Adjuvant radiotherapy in pancreatic carcinoma. A reappraisal. *Cancer Invest* 1988; 6:745-6.
86. Bilingsley JS, Bartholomew LG, Child DS. A study of radiation therapy in carcinoma of the pancreas. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1958; 33:426.
87. Miller TR, Fuller LM. Radiation therapy of carcinoma of the pancreas. Report on 91 cases. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1958; 80:787-91.
88. Hasham JB, Cavanagh PJ, Stroup SL. Radiation therapy in the treatment of irresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 1973; 32:1341-7.
89. Debolbower PR, Borgelt BB, Strubler KA. Precision radiotherapy for cancer of the pancreas: technique and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:1127-31.
90. Morrow M, Hilaris B, Brennan MF. Comparison of conventional surgical resections, radioactive implantation and bypass procedures for exocrine carcinoma of the pancreas 1975-80. *Ann Surg* 1984; 199:1-9.
91. Shipley WU, Nardi GL, Cohen AM. Iodine 125 implant and external beam irradiation in patients with localized resection. *Cancer* 1980; 45:709-14.
92. Whittington R, Debolbower RR, Mohiuddin M. Radiotherapy of unresectable pancreatic carcinoma: A six year experience with 104 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7:1639-45.
93. Mohiuddin M, Cantor RJ, Biermann W. Combined modality treatment of localized unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:79-84.
94. Abe M, Tahahashi M. Intraoperative radiotherapy. The Japanese experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7:863-9.
95. Shipley WH, Wood WC, Tepper JE. Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1984; 200:289-95.
96. Tepper JE, Shipley WU, Warshaw AL. The role of misonidazole combined with intraoperative irradiation therapy in the treatment of pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5:579-85.
97. Gunderson LL, Martin JK, Kvols LT. Intraoperative and external beam irradiation ± 5-FU for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:319-25.
98. Sindelar WF, Hoekstra H, Restrepo C. Pathological tissue changes following intraoperative radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1986; 9:504-10.
99. Shibamoto Y, Manabe T, Baba M. High dose external beam and intraoperative radiotherapy in the treatment of resectable and unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:605-11.
100. Thomas FJ, Krall J, Henderickson R. Evaluation of neutron irradiation of pancreatic cancer. Results of a randomized Radiation Therapy Oncology Group Clinical Trial. *Am J Oncol* 1989; 12:283-9.
101. Lindstadt D, Quivey JM, Gastro JR. Comparison of helium-ion radiation therapy and course megavoltage irradiation from the unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Radiology* 1988; 168:261-4.

102. Kovach JS, Moertel CG, Schutt AJ. A controlled study of combined 1,3 GIS (2-chlorethyl) 1-Nitrosurea and 5-fluorouracil therapy for advanced gastric and pancreatic cancer. *Cancer* 1974; 33:563.
103. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR. A comparison of chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. *JAMA* 1985; 253:2061-9.
104. Cullinan S, Moertel CG, Wieand HS. A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1990; 65:2207-12.
105. God-el-Mawla N, Zieger JL. Ifosfamide treatment of pancreatic cancer. *Cancer Treat Rep* 1981; 65:357-8.
106. Gastrointestinal tumor study group. Ifosfamide is an inactive substance in the treatment of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1989; 64:2020-3.
107. Ajani JA, Abbruzzese JL, Goudean P. Ifosfamid and mesna. Marginally active in patients with advanced adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1988:1703-7.
108. Casper ES, Green MR, Brown TD. Phase II trial of gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10:143-7.
109. Carter SK. Mitomycin C (NSC-26980). Clinical brochure. *Cancer Chemoterap Rep* 1968; 1:99-104.
110. Schein PS, Lavin PT, Moertel CG. Randomized phase II clinical trial of Adriamycin in advanced measurable pancreatic carcinoma. A Gastrointestinal Tumor Study Group report. *Cancer* 1978; 42:19-27.
111. Moertel CG, Doubllass HO, Hanlet J. Phase II study of methyl-CCNU in the treatment advanced pancreatic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1976; 60:1659-63.
112. Gastrointestinal Tumor Study Group. Phase II trial of maytansine, low-dose chlorozotocin and high-dose chlorozotocin as single agents against measurable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:417-22.
113. Inamasu M, Orshi N, Chen T. Phase II trial of amsacrine in pancreatic carcinoma. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 1984; 68:411-7.
114. Wingins RG, Wooley PV, MacDonald JS. Phase II trial of streptozotocin, mitomycin C and 5-FU (SMF) in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1978; 41:387-93.
115. Bukowski RM, Aberhalden RT, Hewlett JS. Phase II trial of streptozotocin, mitomycin C and 5-fluorouracil in adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Clin Trials* 1980; 3:321-7.
116. Oster MW, Gray R, Panasci L. Chemotherapy for advanced pancreatic cancer. A comparison of 5-fluorouracil, Adriamycin and mitomycin C (FAM) with 5-fluorouracil, Streptozotocin and mitomycin C (FSM). *Cancer* 1986; 57:29-37.
117. Bruker T, Kim PN, Groppe C. 5-FU infusion with mitomycin C vs 5-FU infusion with methyl-CCNU in the treatment of advanced upper gastrointestinal cancer. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 1979; 44:1215-21.
118. Bukowski RM, Balcerzak SP, O'Bryan RM, Bonnet JD. Randomized trial of 5-fluorouracil and mitomycin C with or without streptozotocin for advanced pancreatic cancer. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 1983; 52:1577-82.
119. Kelsen DP, Hudis C, Niedzwiecki D. Phase II comparison trial of streptozotocin, mitomycin C and 5-fluorouracil with cisplatin, cytosine arabinoside and caffeine in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1991; 68:965-9.
120. Kovach JS, Moertel CG, Schutt AJ. A controlled study of combined 1,3 bis (2 chlorerethyl) 1-nitrosurea and 5-fluorouracil therapy for advanced gastric and pancreatic cancer. *Cancer* 1974; 33:563-10.
121. Horton J, Gelber R, Engstrom P. Trials of single agent and combination chemotherapy for advanced cancer of the pancreas. *Cancer Threp Rep* 1981; 65:65-70.
122. Cullinan S, Moertel CG, Wieand HS. A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1990; 65:2207-12.
123. De Caprio JA, Arbuck SG, Mayer RJ. Phase II study of weekly 5-FU with folinic acid in previously untreated patients with unresectable measurable pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989; 8:388-91.
124. Crown J, Casper ES, Botet J. Lack of efficacy of high-dose leucovorin and fluorouracil in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9:1682-6.
125. McCracken JD, Olsen M, Cruz AB. Radiation Therapy combined with intraarterial 5-FU chemotherapy for treatment of localized adenocarcinoma of the pancreas. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:549-51.
126. Argner KR, Muller H, Bassermann R. Intra-arterial chemotherapy with MMC, CDDP and 5-FU for nonresectable pancreatic cancer-a phase II study. *Reg Cancer Treat* 1990; 3:1-6.
127. Moertel CG, Childs DS, Reitermier RJ. Combined 5-FU and supervoltage radiation therapy for locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2:865-7.
128. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma. A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads+5-FU) and high dose radiation+5-FU. *Cancer* 1981; 48:1705-10.
129. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy combined with Adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1985; 56:2563-8.
130. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas. Comparison of combined modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *JNCI* 1988; 80:751-5.
131. Tonnesen K, Kamp-Jensen M. Antiestrogen in pancreatic carcinoma: A preliminary report. *Eur J Surg Oncol* 1986; 12:69-70.
132. Wong A, Chan A, Arthur K. Tamoxifen therapy in unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:7-11.

133. Bakkevold KE, Petterson A, Amesjo B. Tamoxifen therapy in unresectable carcinoma of the pancreas and the papilla of Vater. *Br J Surg* 1990; 77:725-30.
134. Keating JJ, Johnson PJ, Cochane AMG. A prospective randomised controlled trial of tamoxifen and cyproterone acetate in pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 1989; 60:789-92.
135. Bornman PC, Harries-John EP, Tobias R. Prospective controlled trial of transhepatic biliary endoprosthesis versus bypass surgery for incurable carcinoma of head of pancreas. *Lancet* 1986; 1:69-71.
136. Shepard HA, Royle G, Ross APR. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of distal common bile duct: randomize trial. *Br J Surg* 1988; 75:1166-8.
137. Andersen JR, Sorensen KM, Kruse A. Randomized trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive Jaundice. *Gut* 1989; 30:1132-5.
138. Dowsett JF, Rüssel RCG, Hatfield ARW. Malignant obstructive jaundice: A prospective randomized trial of bypass surgery versus endoscopic stenting. *Gastroenterology* 1989;96:128A.
139. Lillemoe KD, Suter PK, Pitt HA. Current status of surgical palliation of ampullary carcinoma. *Surg Gyn Obst* 1993; 176:1-10.
140. Potts III JR, Broughan TA, Hermann RE. Palliative operations for pancreatic carcinoma. *Am J Surg* 1990; 159:73-8.
141. de Rooji PD, Rogatko A, Brennan MF. Evaluation of palliative surgical procedures in unresectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 1991; 78:1053-8.
142. Sarr MG, Cameron JL. Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. *Surgery* 1983; 91:123-33.
143. Dooley WC, Cameron JL, Pitt HA. Is preoperative angiography useful in patients with periampullary tumors? *Ann Surg* 1990; 211:649-55.