

ANREZEKTABL PERİAMPULLER KANSERLERİN CERRAHİ VE CERRAHİ DIŞI YÖNTEMLERLE PALYASYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI (The Comparison of Palliation of Surgical and Nonsurgical Methods of Unresectable Periampullary Cancers)

**Mehmet Gülen*, Muzaffer Akıncı*, Barış Aşıcı*, Ahmet Kocakuşak*, Muammer Kaya*,
Ahmet F. Yücel***

Özet

Radikal cerrahi girişim yapılabilen vakalar periampuller kanserlerin az bir kısmını oluşturduğundan vakaların çoğunda palyatif cerrahi uygulanmaktadır. Geleneksel palyatif bypass cerrahisine alternatif olarak kolay uygulanabilir ve güvenilir olması sebebiyle transtümöral stent yerleştirilmesi, semptomların giderilmesinde optimal tedavi stratejisi sağlamaktadır. Safra yollarına stent konmasının cerrahi kadar başarılı bir palyasyon metodu olduğunu gösteren çalışmalara rağmen bugüne kadar bu karşılaştırma sağkalım süresi, komplikasyonlar, yaşam kalitesi, maliyet, değişik palyasyon prosedürleri ve hastanede kalma süresi gibi parametreler değerlendirilerek yapılmamıştır.

Bu kıyaslamanın yapılabilmesi amacıyla kliniğimizde 2000-2004 yılları arasında periampuller bölge kanseri nedeniyle cerrahi ve cerrahi dışı yöntemlerle palyasyon tedavisi yapılan anrezektabl tümör tespit edilen 53 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar cerrahi (37 hasta) ve cerrahi dışı yöntemlerle (16 hasta) tedavi edilmesine göre iki gruba ayrıldı. Her iki grup; komplikasyon oranı, ameliyat sonrası hastanede kalış süresi, mükerrer girişim gerekliliği ve sağkalım süresi açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz, GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t-testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında kıkare testi kullanıldı. Sağkalım süreleri ve operasyon yöntemlerine göre sağkalım süreleri Kaplan Meier ve Log Rank testleri ile değerlendirilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması erkeklerde $62,53 \pm 10,81$ yıl, kadınlarda $62,81 \pm 16,65$ yıl idi. Cerrahi grupta morbidite oranı (%24,3/%12,5) ve sağkalım süresi (7 ± 1 ay) daha yüksek saptanırken, istatistiksel açıdan her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Mükerrer girişim gerekliliği açısından cerrahi grubu lehine, hastanede kalış süresi açısından cerrahi dışı yöntemlerle tedavi edilen grup lehine sonuç alınırken, istatistiksel anlamlı fark mevcut değildi ($P > 0,05$).

Sonuç olarak cerrahi palyasyon yöntemleriyle tedavide morbidite oranları ve hastanede kalış süresi daha uzun olmakla birlikte, sarılığın tekrarlama ihtimali daha düşük olmaktadır. Yaşam beklentisi kısa olan veya ek hastalıklar sebebi ile cerrahi girişimin riskli olduğu hastalarda cerrahi dışı palyatif girişimler, daha uzun yaşam beklentisi olan lokal ileri evre kanser hastaları ve cerrahi sırasında anrezektabl tümör saptanan kanser vakaları için cerrahi palyasyon prosedürleri daha avantajlı görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Periampuller tümör, palyasyon, cerrahi, stent

Summary

Palliative surgery is usually employed in periampullary cancers since the cases where radical surgical management could be possible constitute only the minority. Because of being safe and easily applicable, transtumoral stent application provides an optimal treatment strategy as an alternative to the traditional bypass surgery. Despite studies which demonstrate that stent application into biliary channels should be as successful as surgery, this comparison was not investigated by evaluating parameters such as survival, complications, life quality, costs, different palliation procedures and hospitalization time. To establish such a comparison, 53 patients with unresectable periampullary cancer who had been treated in our clinic with surgical and nonsurgical treatment modalities were evaluated retrospectively. The patients were divided in two groups regarding to the employed treatment modality either surgically (37 patients) or nonsurgically (16 patients). Both groups were compared in regard to complication rate, postoperative hospitalization time, necessity of repeat intervention and survival. The statistical analysis was made by GraphPad Prisma V.3 package program. Univariate variance analysis in the comparison between main groups, independent t-test between dual groups, and chi-square test between qualitative values were used. Overall survival and survival of operation methods were evaluated with Kaplan Meier and Log rank tests.

The mean age in males and females were $62,53 \pm 10,81$ years and $62,81 \pm 16,65$ years, respectively. While the morbidity rate (24,3% versus 12,5%) and survival (7 ± 1 months versus 5 ± 1 months) were higher in the surgical group, there were no statistically significant differences between the groups. While there was a small benefit in regard to necessity of repeat intervention in favour of surgery group, there was a benefit in regard to hospitalization time in the nonsurgical group, however these differences did not reach the level of the statistical difference ($P > 0,05$).

In conclusion; despite morbidity rates and hospitalization time are higher, the recurrence risk of jaundice is lower in surgical palliation methods. Nonsurgical palliation interventions seem to be more advantageous in patients with low life expectancy or in patients with high surgical risks because of concomitant diseases, whereas surgical palliation procedures are for patients with longer life expectancy with locally advanced diseases and with patients in whom an unresectable tumor is detected during surgery.

Key words: *Periampullary tumor, palliation, surgery, stent*

GİRİŞ

Günümüzde tanı ve tedavi olanaklarının hızla gelişmesine karşın, kanserler insan yaşamını tehdit eden başlıca sorunlardan biridir. Sindirim sistemi göz önüne alındığında, üçüncü sırada yer alan periampuller kanserlerin görülme sıklığı, son yıllarda düzenli bir artış eğilimi göstermektedir ⁽¹⁻³⁾. Pankreasın baş, boyun ve unsinat proses kanserleri, ampulla Vater kanserleri, distal koledok kanserleri ve periampuller duodenum kanserleri periampuller kanser spektrumu içinde incelenmektedir. Kanser gerçek orijinini tayin etmek, her zaman güç olmakla birlikte, klinik bulguları, tanı yöntemleri ve cerrahi tedavi yöntemleri aynıdır. Son yıllarda görüntüleme tekniklerindeki hızlı gelişmeler sayesinde periampuller bölge kanserleri daha erken evrelerde teşhis edilebilmektedir. Buna rağmen tanı konulduğu anda vakaların ancak az bir kısmında cerrahi rezeksiyon umuduyla laparotomi düşünülebilmektedir. Geri kalan vakalar tanı konduğunda uzak metastaz veya lokal ileri derecede çevre organ ve damar infiltrasyonu ile anrezektabl durumdadırlar. Rezeksiyon amacıyla cerrahi girişim yapılan vakaların da ancak bir kısmında radikal girişim yapılabilir. Radikal girişim yapılabilen vakalar periampuller kanserlerin az bir kısmını oluşturduğundan, bu hastaların çoğunda palyatif tedavi uygulanmaktadır. Beklenen yaşam süresi az olduğundan semptomların palyatif olarak giderilmesi çoğu vakada tedavinin amacını oluşturmaktadır. Geleneksel palyatif bypass cerrahisine alternatif olarak kolay uygulanabilir ve güvenilir olması sebebiyle transtümöral stent optimal bir tedavi stratejisi oluşturmaktadır. Safra yollarında stent konmasının cerrahi kadar başarılı bir palyasyon metodu olduğunu gösteren çalışmalara rağmen bugüne kadar bu karşılaştırma sağkalım süresi, komplikasyonlar, yaşam kalitesi, maliyet, endoprotezin veya mide çıkışının tıkanması gibi parametreler değerlendirilerek yapılmamıştır.

Çalışmamızda, 2000-2004 yılları arasında, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniği'nde, periampuller bölge kanseri nedeniyle operatif ve nonoperatif yöntemlerle palyasyon tedavisi yapılan anrezektabl periampuller kanser vakalarının retrospektif değerlendirilmesi yapılmıştır.

MATERYAL ve METOD

2000-2004 yılları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniği'ne yatırılan 61 periampuller kanser vakasından, pankreatikoduodenektomi yapılan 8 hasta çıkartıldıktan sonra, küratif rezeksiyon yapılamayıp operatif ve nonoperatif yöntemlerle palyasyon sağlanan 53 hasta çalışma kapsamına alındı. Böylece iki grup oluşturuldu. Hastalar gruplara alınırken ilk girişimin operatif (37 hasta) veya nonoperatif (16 hasta) olmasına göre yerleştirildi. Bu hastalar mükerrer girişim gerektiğinde de kendi grubunda değerlendirildi.

Bu hastalar retrospektif olarak taranarak incelendi. Hastaların klinik kayıtları gözden geçirilerek; yaş, cinsiyet dağılımı, preoperatif dönemdeki semptomların sıklığı, preoperatif tanı yöntemleri, opere edilen hastalardaki rezektabilité oranları, tercih edilen palyasyon yöntemleri, postoperatif komplikasyonlar, postoperatif mortalite nedenleri ve sayısı, postoperatif hastanede kalış süresi, sağkalım oranları değerlendirmeye alındı.

Palyasyon grubu 53 hastadan oluştu. Bu hastalar cerrahi palyasyon ve nonoperatif palyasyon olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grup; komplikasyon oranı, postoperatif hastanede kalış süresi, mükerrer girişim gerekliliği ve sağkalım süresi açısından karşılaştırıldı. Komplikasyon sayısı birden fazla olan hastalarda istatistik incelemede morbidite hesabı tek komplikasyon olarak

değerlendirildi. İkinci grupta mükerrer girişim gerekliliği içinde endoskopik stentleme, perkütan transhepatik drenaj ve cerrahi girişimler birleştirilerek değerlendirilme yapıldı.

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Operatif Palyasyon ve nonoperatif Palyasyon Grubu sağkalım süreleri ve operasyon yöntemlerinin sağkalım süreleri Kaplan Meier ve Log Rank testleri ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

2000-2004 yılları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniği'ne başvuran 61 periampuller kanser vakasının 53 tanesinde yapılan tetkikler sonucu veya eksploratif laparotomi sırasında anrezektabl olduğu saptanarak cerrahi veya cerrahi dışı yöntemlerle palyasyon uygulandı.

Vakalar demografik olarak incelendiğinde 53 hastanın 32 (%60,4) tanesi erkek ve 21 (%39,6) tanesinin kadın olduğu saptandı. Yaş dağılımı ise erkekler için 41-79 yıl ve kadınlar için 25-93 yıl arasında değişmekteydi.

Erkek (ort:62.53 yıl) ve kadın hastaların (ort:62.81 yıl) yaş ortalaması karşılaştırıldığında birbirine çok yakın olduğu saptandı. Yaş ortalaması operatif grupta 63.41 ± 12.91 , nonoperatif grupta ise 60.88 ± 14.35 olarak bulundu.

Preoperatif dönemde görülen semptomlar değerlendirildiğinde, en sık semptomun sarılık (%79) olduğunu gördük. Karın veya sırt ağrısı (%70) ve kilo kaybı (%60) ise yine sık karşılaşılan semptomlar olarak tespit edildi. Bulantı-kusma ve kaşıntı gibi semptomlar daha az oranlarda görüldü.

Hastalarımızın hemen hemen hepsinde ultrasonografi tanı aracı olarak kullanılmıştır. Ultrasonografi yapılan hastaların %59'unda pankreas başı veya periampuller bölgede kitle görülerek kesin tanı konulabilirken, %84'ünde safra yollarında genişleme ve hidrops safra kesesi saptanarak olası periampuller tümörü düşündüren veriler elde edilmiştir. Bilgisayarlı tomografi 53 hastanın 41'inde kullanılırken, periampuller kanseri düşündüren bulgular elde etmede (%95) ve kesin tanı koymada (%88) ultrasonografiye göre daha yararlı olmuştur. ERCP ile 13 hastanın 11'inde kesin tanı konulabilirken, 2 hastada distal safra yolunda malign-benign striktür ayırımı yapılamamıştır. MRI ve MR-Kolanjiografi az sayıda hastamızda kullanılmakla beraber ihtiyaç olduğunda yüksek oranlarda tanıya yardımcı olmuştur.

Cerrahi palyasyon sağlanan hastaların 24 tanesine sadece bilier bypass, 10 tanesine bilier bypassla beraber gastroenterostomi, 3 tanesine ise sadece gastroenterostomi yapıldı. Seksen dört yaşında akut kolanjitte başvuran bir hastaya önce acil şartlarda kolesistostomi yapıp, hastanın genel durumu düzeldikten sonra ikinci bir seansta kolesistojunostomi yapıldı. Gruplandırma sırasında bu hasta bilier bypass grubuna dahil edildi.

Nonoperatif yöntemlerle palyasyon sağlanan hastaların 15 tanesinde endoskopi ile koledoka stent yerleştirilerek internal safra drenajı sağlanmış, 1 hastaya ise perkütan transhepatik eksternal drenaj kateteri yerleştirilmiştir.

Palyatif cerrahi girişim yapılan hastaların postoperatif hastanede kalış sürelerine baktığımızda en kısa kalış süresinin ortalama 6.88 günle sadece bilier bypass yapılan hastalarda olduğunu gördük. Sadece gastroenterostomi yapılan ve bilier bypassla beraber gastroenterostomi yapılan hastalarda postoperatif hastanede kalış süreleri ortalamalarını sırasıyla 7.67 gün ve 9.00 gün olarak daha uzamış olarak saptasak da, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Az da olsa fark saptamamızın sebebinin aynı ameliyatta iki ayrı girişim yapılmasından kaynaklandığını düşündük.

Opere edilen hastaların %24'ünde morbidite gelişti. Mortalite ise %5 olarak saptandı. Postoperatif gelişen komplikasyonlara baktığımızda en çok karşımıza çıkan komplikasyon yara enfeksiyonu (%14) olmaktadır. Gastroenterostomi yapılan 13 hastanın 3'ünde (%23) gastrik staz bulguları gözlemlendi ve konservatif yaklaşımla tedavi edildi. Kolesistojejunostomi yapılan bir hastada kolesistojejunostomi yerinden fistül gelişti. Tekrar opere edilerek kolesistektomi ve T-tüp koledok drenajı uygulanan hasta sepsis nedeniyle kaybedildi. Kolesistojejunostomi yapılan başka bir hasta ise postoperatif pulmoner emboli nedeniyle kaybedildi. Ameliyat grubunda gözlediğimiz komplikasyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Ameliyat grubunda postoperatif komplikasyonların dağılımı

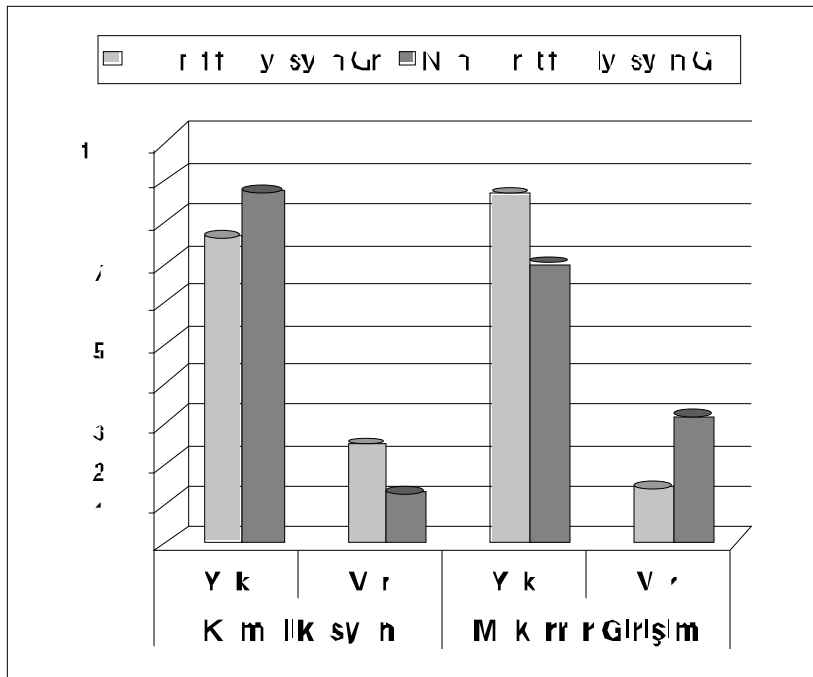
	Bilier Bypass (24)	Bilier Bypass + Gastrojejunostomi (10)	Gastrojejunostomi (3)	Toplam
Yara Enfeksiyonu	3	1	1	5
Gastrik staz	-	2	1	3
Anastomoz kaçıması	1	-	-	1
Ünç barsak fistülü (iyatrojenik)	-	1	-	1
Pulmoner Emboli	1	-	-	1
Sepsis	1	-	-	1
Mortalite	2	-	-	2

* Aynı hastada birden fazla komplikasyon olduğu takdirde bu komplikasyonlar da tabloya dahil edildi

Endoskopi ile internal stent yerleştirilen bir hastada işlem sonrası gelişen akut pankreatit konservatif olarak tedavi edildi. Akut kolanjit ve sepsis gelişen bir hasta ise medikal tedaviye rağmen kaybedildi. Morbidite oranları operasyon grubunda %24.3 (9/28) olarak gerçekleşirken, nonoperatif grupta %12.5 (2/14) olarak saptandı. Bu verilerle operatif grubun morbidite oranı daha yüksek saptanırken, istatistiksel açıdan her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,33$). İlk başvurusunda opere edilerek palyasyon sağlanan hastaların %13.5'ine, endoskopik veya perkütan transhepatik drenaj sağlanan hastaların ise %31.3'üne, takipleri sırasında tekrarlayan sarılık veya duodenal obstrüksiyon nedeniyle mükerrer girişim yapıldı. Bilier bypass yapılan 2 hastanın takibinde duodenal obstrüksiyon gelişmesi üzerine gastroenterostomi eklendi. Yine bilier bypass yapılan 2 hastaya tekrarlayan sarılık nedeniyle perkütan transhepatik eksternal drenaj yapıldı. İlk başvurusunda gastroenterostomi yapılan bir hastada daha sonra sarılık gelişti ve perkütan transhepatik eksternal drenaj sağlandı. Nonoperatif yöntemlerle palyasyon sağlanan hastaların 4'ünde stent tıkanması nedeniyle sarılık tekrarladı. Bu hastaların 2'sinde stentler değiştirilirken, diğer 2 hastada tekrarlayan stent değişimleri sonrası operasyon kararı alınarak bilier bypass yapıldı. Bir hasta ise duodenal obstrüksiyon gelişmesi nedeniyle opere edilerek gastroenterostomi uygulandı. Cerrahi veya cerrahi dışı yöntemlerle mükerrer girişim gerekliliği

açısından yapılan karşılaştırmada ameliyat grubunda bu oran %13,5 (5/32) iken, ameliyat edilmeyen grupta %31,3 (5/11) olarak hesaplandı. Ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,13$). Her iki gruptaki komplikasyonların ve mükerrer girişimlerin oranlarının karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir. Anrezektabl periampuller kanser nedeniyle palyatif cerrahi girişim yapılan hastaların ortalama sağkalım süresi 7 ± 1 ay olarak gerçekleşirken, nonoperatif yöntemlerle palyasyon sağlanan hastalarda sağkalım süresi 5 ± 1 ay olarak saptandı ($p=0,417$). Operatif palyasyon sağlanan hastalar arasında en uzun sağkalım 9 ± 0 ay ile bilier bypass+gastroenterostomi grubunda iken, en düşük sağkalım 5 ± 0 ay ile tek başına gastroenterostomi yapılanlarda saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,029$). Diğer grupların karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 2. Operatif ve nonoperatif grupta komplikasyon ve mükerrer girişim grafiği



TARTIŞMA

Periampuller kanserler 20. yüzyılın son yarısında insidansı sürekli artma eğiliminde olan ve mortalite oranları oldukça yüksek düzeylerde seyreden kanserlerdir. Genel olarak periampuller kanserlerin büyük çoğunluğunu oluşturan pankreas kanserinin görülme sıklığı tüm kanserler içinde 9. sırada iken kansere bağlı ölümlerde 5. sıradadır ve %95 ile ölüm oranı en yüksek kanser türüdür. Görülme sıklığı yaşla birlikte giderek artan periampuller kanserler, 5. dekadın en sık görülen gastrointestinal kaynaklı tümörüdür ⁽⁴⁾.

Nuzzo yaptığı çalışmada ortalama yaşı 67,4 yıl olarak bildirmiştir ⁽⁵⁾. Bizim çalışmamızda ortalama yaş, erkek hastalar için 62.53 yıl (41-79), kadın hastalar için 62.81 yıl (25-93) olarak bulunmuştur. Periampuller kanserler cinsiyet olarak erkeklerde daha sık görülmektedir. Stumpf,

erkek kadın oranını 2:1 olarak bildirmiştir ⁽⁶⁾. Bizim çalışmamızda, anrezektabl periampuller kanser vakaları cinsiyet açısından değerlendirildiğinde (32 erkek ve 21 kadın hasta), erkeklerin sayıca daha fazla olduğu (E:K=1.5:1) saptandı.

Pankreas başı kanserlerinde başlangıç semptomları; %75 karın ağrısı, %75 sarılık, %48 kilo kaybı, %30 bulantı-kusma olarak bildirilmiştir ⁽⁷⁾. Ampulla Vater kanserlerinde ise başlangıç semptomları olarak %30-75 sarılık, %8-25 karın ağrısı ve %4-10 kilo kaybı görülmektedir ⁽⁸⁾. Tıkanma sarılığı, duodenum obstrüksiyonu ve ağrı anrezektabl tümörlü hastalarda palyasyon tedavisini ön plana çıkaran üç majör semptomdur ve hastalığın sağaltımında önemli komponentlerdir. Serimizde başlangıç semptomları incelendiğinde sarılık %79, karın veya sırt ağrısı %70, kilo kaybı %60, bulantı-kusma %26, kaşıntı %13 olarak karşımıza çıktı.

Pankreas başı kanserlerinde ve periampuller tümörlerde preoperatif tanı yöntemleri arasında ultrasonografi kolay uygulanabilirliği ve ucuz olması sebebiyle noninvazif yöntem olarak ilk yapılan tetkik olmaktadır. Ultrasonografi özellikle karaciğer metastazlarının saptanmasında oldukça yararlı olmaktadır. Tecrübeli kişiler tarafından yapıldığında, ultrasonografi, pankreas karsinomunun saptanmasında yüksek derecede güvenilirliğe sahiptir. Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda ultrasonografinin %87 sensitif ve %74 spesifik olduğu gösterilmiştir ⁽⁹⁾. Serimizde ultrasonografi yapılan 51 hastanın 30'unda pankreastaki tümöral lezyon gösterilerek kesin tanı konulurken, hastaların %84'ünde periampuller olası bir tıkaçıcı lezyonun pozitif bulguları olan intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarında genişleme ve hidropik safra kesesi gibi bulgular gösterilebildi. Hastaların %16'sında ise ultrasonografi yanlış negatif sonuç verdi. Serimizde başvurmadığımız endoskopik ultrasonografi ise 20 mm'den daha küçük pankreas tümörlerinin saptanmasına yardımcı olmaktadır ⁽⁹⁾. John, pankreas başı ve periampuller kanserlerin lokal tümör infiltrasyonunu, lenf ganglionlarının durumunu ve vasküler invazyonu değerlendirmede endoskopik ultrasonografi ile %90 başarılı sonuç aldıklarını bildirmiştir ⁽¹⁰⁾. Bilgisayarlı tomografi (BT) pankreas başı ve ampuller tümörün boyutlarını, karaciğer metastazlarının varlığını, lenf ganglionlarının durumunu göstermektedir ⁽¹¹⁾. Pankreas karsinomu BT'de genellikle kendini pankreasta hacim ve kontur değişiklikleri ile gösterir, ancak pankreasta kontur bozukluğu yapmayan küçük lezyonlar gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle BT tümör çapının 2-3 cm'den büyük olduğu durumlarda daha iyi sonuçlar vermektedir. Fitzgerald, yaptıkları bir çalışmada pankreas kanseri için BT'nin sensitivitesini %94 olarak bulmuştur ⁽¹²⁾. Çalışmamızda 41 hastada tomografiden yararlanılmış olup, bunların 36'sında doğru tanı konulabilmektedir. Buna göre BT'nin sensitivitesinin %88 olduğunu gördük.

Son yıllardaki gelişmelerle manyetik rezonans görüntüleme (MRI) küçük çaplı tümörleri belirlemede BT'nin önüne geçmiştir. MRI hem morfolojik kontür değişikliklerini göstermekte, hem de patolojik doku sinyallerini algılayabilmektedir. MRI aynı zamanda karaciğer metastazlarını saptamada ve metastazları hemanjiomlardan ayırt etmede oldukça hassas bir yöntemdir. Buna ek olarak manyetik rezonans anjiyografi ile büyük damarların tümöral invazyonu hakkında noninvazif olarak bilgi edinilebilmektedir ⁽¹³⁾. MR Kolanjiyografi de özellikle noninvazif olarak safra yollarını ortaya koymada kullanılan başarılı bir yöntemdir. Çalışmamızda 5 hastada MRI ve MR-Kolanjiyografi'den yararlanılmış olup hepsinde tümöral lezyon başarıyla gösterilmiştir.

Duodenum ve ampullanın direkt olarak gözlenmesi, pankreatik sıvıdan sitolojik inceleme için örnek alınabilmesi ve görülen lezyonlardan iğne biyopsisi alınabilmesi, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografinin (ERCP) doğru teşhis oranını arttırmaktadır. Tecrübeli kişiler tarafından yapıldığında ERCP'nin başarı oranı artmaktadır. Adamek, ERCP'nin sensitivitesini %70, spesifitesini %94 olarak bildirmiştir ⁽¹⁴⁾. Aspirasyon sitolojisi ile beraber kullanıldığında

ERCP'nin doğru teşhis oranı %90'lara çıkmaktadır ⁽¹⁵⁾. Çalışmamızda 13 hastaya teşhis amacıyla ERCP yapılmış olup bunların 11'inde doğru tanıya ulaşılmıştır. Buna göre ERCP'nin sensitivitesini %85 olarak saptadık. ERCP'nin invazif bir yöntem olmasına bağlı olarak zaman zaman bazı komplikasyonları görülmektedir. Pankreatit en sık görülen komplikasyonudur. Kanama, perforasyon, kolanjit diğer komplikasyonları arasındadır. Biz çalışmamızda teşhis amacıyla ERCP yapılan hastalarımızda herhangi bir komplikasyona rastlamadık.

Perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK) invazif bir tetkik olmasına karşın tıkalı sarılığı olan hastalarda halen değerini korumaktadır. Özellikle yüksek derecede safra yolu obstrüksiyonu olan hastalarda, proksimal safra yollarının anatomisini değerlendirmede çok başarılıdır. Aynı zamanda perkütan olarak safra yollarına internal veya eksternal kateter yerleştirilmesine olanak verir ⁽⁸⁾. Çalışmamızda tanılal amaçlı PTK kullanılmamıştır.

Küratif rezeksiyon planlanan hastalarda preoperatif evreleme çok önemlidir. Paraaortik lenf ganglionlarında metastaz mevcut olan hastalarda sağkalım oranı çok düşük olduğundan bu hastalara rezeksiyon önerilmemektedir ⁽¹⁶⁾. Preoperatif evreleme bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, endoskopik ultrasonografi, perkütan transhepatik kolanjiografi, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi, visseral anjiografi ve laparoskopi ile oldukça güvenli yapılabilmektedir ⁽¹⁷⁾. Laparoskopi ile 10 mm'den daha küçük subkapsüler karaciğer metastazları ve diğer tetkiklerle saptanamayan milimetrik peritoneal implantları da saptanabilmektedir. Özellikle laparoskopi ve laparoskopik ultrasonografi birlikte kullanıldığında, vasküler invazyon, peripankreatik lenf ganglionlarının durumu ve lokal tümör invazyonu olup olmadığı görülerek rezektabilite kararı %90 doğrulukla verilebilmektedir ⁽¹⁰⁾. Ampulla Vater tümörlerinde rezektabilite oranı pankreas başı kanserlerine oranla daha yüksek olmaktadır. Pankreatik adenokanserler genellikle daha agresif bir gidişat gösterirler. Portal ven ve hepatik arter ile superior mezenterik ven ve artere çok yakın komşuluk göstermesi nedeniyle tümör erken evrede olsa bile cerrahi olarak çıkartılması mümkün olmayabilir. Aynı zamanda çok sayıda bölgesel lenf ganglionuna erken dönemde tümör metastazı nedeniyle pankreas kanserinde küratif rezeksiyon oranı çok düşük bulunmaktadır. Michaellesi, pankreas başı kanserinde rezektabilite oranını % 16.5 bulurken, ampulla Vater için %89 ve duodenal adenokanserlerde ise %76 olarak saptamıştır ⁽¹⁸⁾. Pasquali, 253 hastadan oluşan bir çalışma grubunda pankreas başı kanseri için rezektabilite oranını %17.7 olarak bulmuştur ⁽¹⁹⁾. Bir diğer çalışmada pankreas başı için rezektabilite %23 ve ampulla Vater kanseri için %86 olarak bulunmuştur ⁽²⁰⁾. Japonya'da Nacase, 300 distal koledok tümörü vakasını incelemiş ve rezektabilite oranını %52 olarak bulmuştur ⁽²¹⁾. Distal koledok kanserinde rezektabilite oranını Michellasi ⁽¹⁸⁾ %25, Rogers ⁽²²⁾ %12.5 ve Lees ⁽²³⁾ %19 gibi daha düşük oranlarda bulmuşlardır. 2000-2004 yılları arasında kliniğimizde interne edilen 61 periampuller kanser vakasının 8 tanesi rezektabl olarak değerlendirilerek ve pankreatikoduodenektomi operasyonu uygulandı. Anrezektabl olduğu saptanan 53 vakanın 37'sine palyatif amaçlı cerrahi girişim uygulandı, 16 vakada ise nonoperatif yöntemlerle palyasyon sağlandı. Opere edilen hastaların 14'ünde preoperatif yapılan tetkikler sonucunda da vakanın anrezektabl olduğunu düşündüren bulgular mevcut olup, ameliyata palyasyon amacıyla karar verildi. 23 hastanın ise preoperatif tetkikleri sonucu rezektabl olabileceği düşünülerek, operasyon kararı alındı, bu hastaların, peroperatif eksplorasyon sonucu anrezektabl olduğuna karar verilerek palyatif prosedür uygulandı. Periampuller kanserler için rezektabilite oranımız % 13, rezeksiyon umuduyla yapılan laparotomilerde rezektabilite oranımız %26'dır. Serimizdeki rezektabilite oranı, literatürde incelediğimiz yayınlara göre düşüktür. Bunun sebebinin hastalarımızın, batı ülkelerine nazaran, semptomların başlamasından itibaren doktora başvuru arasında geçen sürenin daha uzun olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Palyatif cerrahi girişimler genellikle hastanın mekanik safra yolu obstrüksiyonuna yönelik olmaktadır. Bilier bypass için çeşitli operasyonlar mevcut olmakla beraber, cerrah vakaya özgü olarak en uygun prosedürü seçmelidir. Kolesistojejunostomi, koledokojejunostomi, koledokoduodenostomi, hepatikojejunostomi prosedürleri, bilier bypass için seçilebilecek operasyonlardır. Kolesistojejunostomi hepatosistik bileşke intakt olduğu zaman seçilebilecek bir ameliyattır. Genellikle en kolay ve hızlı bir şekilde yapılabilen girişimdir. Roux-en-Y jejunal segment kullanılarak veya loop kolesistojejunostomi ve bunun 10-12 cm altına entoroenterostomi şeklinde yapılabilir. Eğer sistik kanalın kısa bir zaman zarfında tümör tarafından tutulabileceği öngörülüyorsa, kolesistektomiyle beraber koledokojejunostomi veya hepatikojejunostomi daha iyi bir seçenek olacaktır. Ayrıca bu hastalarda ilk başvuru sırasında veya daha ileri evrede oluşabilecek duodenal obstrüksiyon da bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle bazı araştırmacılar bu hastalarda mekanik safra yolu obstrüksiyonuna yönelik girişim yapılırken, operasyon esnasında duodenal obstrüksiyon bulguları saptanmasa bile profilaktik gastroenterostomi prosedürü eklenmesi gerektiğini savunmaktadır. Bazı araştırmacılar ise gecikmiş gastrik boşalma veya üst gastrointestinal kanama komplikasyonlarından dolayı, sadece seçilmiş vakalarda profilaktik gastroenterostomi yapılmasını önermektedirler ⁽²⁴⁾. Bununla birlikte Watanapa ve Williamson 1600'den fazla vakayı içeren taramalarında bilier bypass ameliyatlarının mortalitesinin gastrojejunostomi eklenmesiyle artmadığını bildirmişlerdir ⁽²⁵⁾. Lillemoe, prospektif randomize bir çalışmada profilaktik gastrojejunostominin, ileri evre gastrik çıkış obstrüksiyonu insidansını anlamlı derecede azalttığını ve postoperatif komplikasyon oranlarının ve hastanede kalış sürelerinin arttırmadığı göstermiştir ⁽²⁶⁾. Bir diğer çalışmada morbidite oranları sadece bilier bypass yapılanlarda %15, sadece gastrojejunostomi yapılanlarda %17, gastrojejunostomiyle beraber bilier bypass yapılanlarda %28; mortalite oranları ise sadece bilier bypass yapılanlarda %0, sadece gastrojejunostomi yapılanlarda %4.2, gastrojejunostomiyle beraber bilier bypass yapılanlarda %3 olarak bulunmuştur ⁽²⁷⁾. Kliniğimizde ilk başvuruda 37 hastaya palyatif cerrahi prosedür uygulandı. En sık kullanılan palyatif cerrahi girişim olarak tek başına bilier bypass 24 hastaya (%65) yapıldı. 10 hastaya (%27) bilier bypassla beraber gastroenterostomi, 3 hastaya (%8) ise sadece gastroenterostomi uygulandı.

Bizim serimizde morbidite oranları sadece bilier bypass yapılanlarda %20.8, sadece gastrojejunostomi yapılanlarda %33.3, gastrojejunostomiyle beraber bilier bypass yapılanlarda %30.0 olarak bulundu. Sonuç olarak prosedürler arasında morbidite oranları benzer bulundu. Tek başına bilier bypass yapılan hastaların birinde anastomoz kaçağı gelişti, tekrar opere edilen hasta sepsis nedeniyle kaybedildi. Gastroenterostomi ile beraber bilier bypass yapılan bir hastada kontrollü ince barsak fistülü gelişti ve bu hasta konservatif yaklaşımla tedavi edildi. Gastroenterostomi yapılan hastalardan 3'ünde postoperatif uzamış gastrik boşalma gücü olduğu görüldü, konservatif olarak tedavi edildi. Gastrojejunostomi sonrası gastrik boşalma gücü %23 olarak hesaplandı. Bir hasta ise postoperatif 6. gününde pulmoner emboli nedeniyle kaybedildi. Palyatif operasyonlar sonrası mortalite %5 olarak gerçekleşti.

Çalışmamızda yapılan ameliyata göre postoperatif hastanede kalış süreleri arasında belirgin fark bulunamadı. Ortalama postoperatif hastanede kalış süreleri; sadece bilier bypass yapılanlarda 6.88 gün, sadece gastrojejunostomi yapılanlarda 7.67 gün, bilier bypassla beraber gastrojejunostomi yapılanlarda 9.0 gün olarak gerçekleşti. Postoperatif hastanede kalış süreleri açısından çalışmamızın sonuçları, literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Keith, yaptığı çalışmada postoperatif ortalama hastanede kalış sürelerini bilier bypassla beraber gastrojejunostomi grubu için 8.5 gün, sadece bilier bypass yapılan grup için 8.0 gün bulmuştur ⁽¹¹⁾. Sohn, sadece bilier bypass yapılanlar, sadece gastrojejunostomi yapılanlar ve bilier bypassla beraber gastrojejunostomi yapılanların ortalama taburcu sürelerini sırasıyla 9.4 gün, 10.4 gün ve 11.6 gün olarak bildirmiştir ⁽²⁷⁾.

Periampuller kanser nedeniyle takip edilen hastaların bir kısmında, hastalığın ileri dönemlerinde duodenal obstrüksiyon gelişebilmektedir. Nuzzo'nun 2004 yılında yayınladığı çalışmasında, endoskopi ile bilier drenaj sağlanan hastaların %6.6'sında, operatif bilier bypass yapılan hastaların ise %23'ünde daha sonra gastrik bypass gerektiren duodenal obstrüksiyon geliştiği bildirilmiştir ⁽⁵⁾. Johns Hopkins hastanesinde yapılan bir diğer çalışmada ise operatif bilier drenaj sağlanan hastaların %19'unda geç dönemde duodenal obstrüksiyon geliştiği tespit edilmiştir ⁽²⁸⁾. Bizim çalışmamızda ilk başvuruda operatif yöntemlerle bilier drenaj sağlanan 24 hastanın 3'ünün (%13), endoskopi veya perkütan transhepatik bilier stent konulan 16 hastanın 1'inin (%6) takiplerinde duodenal obstrüksiyon geliştiği saptandı. Bu hastaların 3'ü tekrar opere edilerek gastrojejunostomi yapıldı. Bir hasta ise yakınlarının isteği üzerine opere edilmeden taburcu edildi.

Anrezektabl periampuller kanserlerde gelişen mekanik ikterin nonoperatif yöntemlerle (endoskopik internal ve perkütan transhepatik eksternal drenaj) tedavisi ilk bakışta daha az invazif, morbidite oranı daha az ve hastanede kalış süresi daha kısa gibi gözükse de, bazı yazarlar operatif yöntemlerin daha avantajlı olduğunu savunmaktadır. Bu yazarlara göre endoskopik stentleme ile palyasyon sağlanan hastaların önemli bir kısmında daha sonra endoprotez tıkanmasına bağlı olarak sarılık ve kolanjit gibi sorunlar ortaya çıkmakta, bu sebeplerle hastalar tekrar stent değişimi veya operasyon için hastaneye başvurmak zorunda kalmaktadırlar. Bizim çalışmamızın amacı da palyatif cerrahinin ne zaman yapılması gerektiğini irdelemektir. Yakın tarihli 45 hastayı içeren bir çalışmada endoskopik stentleme ile tedavi edilen hastaların, 22'si (% 48.8) endoprotez tıkanması sonucu gelişen kolanjit nedeniyle tekrar başvurmuşlar ve bu hastalarda stent değişimi yapılmıştır. Bu hastaların 5'ine (%11) ise tekrarlayan stent tıkanmaları nedeniyle cerrahi girişim yapılmak zorunda kalmıştır ⁽⁵⁾. Bizim çalışmamızda ilk başvuruda endoskopik veya perkütan transhepatik stent konulan 16 hastanın 5'i (%31) stent tıkanması sonucu gelişen sarılık veya eksternal kateterin yerinden çıkması nedeniyle tekrar hastanemize müracaat etmiştir. Bu 5 hastanın 2'si opere edilerek bilier bypass uygulanmış, 3'ünde ise stent değişimi yapılmıştır. İlk başvurusunda bilier bypass yapılan 34 hastanın ise 2'si (%6) daha sonra sarılık nedeniyle tekrar tarafımıza başvurmuş, bu hastalar nonoperatif yaklaşımla tedavi edilmiştir. Sonuç olarak serimizde nonoperatif palyasyon grubunda stent tıkanması ile tekrar başvuru oranı %31 iken, cerrahi palyasyon grubunda tekrarlayan sarılık nedeniyle başvuru oranı %6'ya düşmüştür. Son çalışmalarda, anrezektabl tümörlerde intraoperatif olarak gastroduodenal arterden splenik artere lokal kemoterapi yaparak, tümöral dokuyu 45°C'ye kadar 60 dakika boyunca ısıtarak peşinden bypass cerrahisi yapan ve anlamlı olarak iyi sonuçlar alan araştırmalar mevcuttur. Bu yöntemle, ameliyat sonrası kemoterapi de eklenerek daha az kemoterapi toksisitesi ve daha az perioperatif mortalite bildirilmiştir. Ameliyat süresini uzatan bir prosedür olmasının yanı sıra radyoterapist, kemoterapist ve biyokimya mühendisliği gerektirmesi sebebi ile genel hatlarıyla henüz uygulanamaz ve geliştirilmesi gereken bir yöntem olarak rapor edilmiştir ⁽²⁹⁾. Erken dönemde tespit edilip küratif rezeksiyon yapılabilen periampuller kanserlerde ve özellikle pankreas başı kanserlerinde bile ortalama sağkalım yüz güldürücü olmayıp, anrezektabl tümörlerde ise iyice kısalmaktadır. Smith, ortalama sağkalımı nonoperatif yöntemlerle palyasyon sağlanan hastalar için 5.3 ay, cerrahi palyasyon sağlanan hastalar için 6.5 ay olarak bildirmiştir ⁽³⁰⁾. Nuzzo ise ortalama sağkalımı stent grubu ve cerrahi grubunda sırasıyla 7.4 ay ve 9.5 ay olarak tespit etmiştir ⁽⁵⁾. Biz de çalışmamızın sonucunda ortalama sağkalımı nonoperatif yöntemlerle palyasyon sağlanan hastalarda 5±1 ay, operatif yöntemlerle palyasyon sağlanan hastalarda ise 7±1 ay olarak saptadık. Bir yıllık sağkalım sürelerini incelediğimizde nonoperatif palyasyon grubunda %18, operatif palyasyon grubunda %15 olarak karşımıza çıkmaktadır. Operatif palyasyon grubunu kendi içinde incelediğimizde ise ortalama sağkalım süresini sadece bilier bypass yapılanlar için 6±1 ay, sadece gastroenterostomi yapılanlarda 5±0 ay, bilier bypassla beraber gastroenterostomi yapılanlarda ise 9±0 ay olarak hesapladık.

Sonuç olarak nonoperatif yöntemler, özellikle metastaz bulguları olan ve kısa süreli yaşam beklentisi olan hastalarda daha iyi bir seçenek olarak görülmektedir. Cerrahi yöntemlere göre daha az invazif oluşu ve hastanede yatış sürelerinin daha kısa olması ve maliyetinin daha düşük olması, nonoperatif yöntemlerin avantajı olmaktadır. Bununla birlikte hastanın sağkalım süresi uzadıkça, stent tıkanması veya perkütan kateterlerin yerinden çıkması gibi nedenlerle tekrarlayan girişimler gerekmede, bu da hem hastanın yaşam kalitesini bozmakta, hem de toplam maliyeti yükseltmektedir. Metal stentlerde plastik stentlere göre stent tıkanması problemi daha az yaşansa da, bu stentlerin maliyeti plastik stentlerden yaklaşık 10 kat daha yüksektir. Ayrıca geçen süre içinde hastaların bir kısmında duodenal obstrüksiyon gelişmekte ve bu hastalarda cerrahi girişim gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Cerrahi palyasyon yöntemlerinin ise morbidite oranları daha yüksek ve hastanede kalış süreleri daha uzun olmakla birlikte, sarılığın tekrarlama ihtimali daha düşük olmaktadır. Özellikle bilier bypass girişimine profilaktik gastroenterostomi de eklendiğinde, bu hastalarda mükerrer girişim gerekliliği düşük düzeylere inmektedir.

Elimizdeki veriler ışığında, tetkiklerinde metastatik hastalık saptanan ve yaşam beklentisi kısa olan veya ek hastalıklar nedeniyle cerrahi girişimin riskli olduğu hastalarda nonoperatif palyatif girişimler, daha uzun yaşam beklentisi olan lokal ileri evreli kanser hastaları ve cerrahi girişim sırasında anrezektabl tümör saptanan kanser vakaları için cerrahi palyasyon prosedürleri daha avantajlı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fontham ETH, Correu P. Epidemiology of pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1989; 69: 551-67.
2. Fortner JG. Recent advances in pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1974; 54: 4-8.
3. Gold EB, Goldin SB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1998; 71: 67-91.
4. Jemal A, Thomas A, Murray T. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.
5. Nuzzo G, Clemente G, Cadeddu F, Giovannini I. Palliation of unresectable periampullary neoplasms: "surgical" versus "non-surgical" approach. *Hepatogastroenterol* 2004; 51: 1282-5.
6. Stumpf M, Kasperk R, Bertram P, Truong S, Schumpelick V. Stellenwert der biliodigestiven Anastomose in der palliativen Therapie des Pankreaskopfkarcinoms: Eine retrospektive Analyse an 107 Patienten. *Zentralbl Chir* 2001; 126: 913-6.
7. Lillemoe KD, Sauter PK, Pitt HD. Current status of surgical palliation of periampullary carcinoma. *Surg Gyn Obst* 1993; 176: 1-10.
8. Anderson HB, Baden H, Brahe NEB, Burcha F. Pancreaticoduodenectomy for periampullary carcinoma. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 545-52.
9. Herbert C, Hoover J. Pancreatic and periampullary carcinoma. In: Zudema GD, Turcotte JG, eds. Shackelford's surgery of the alimentary tract. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991: 59-87.
10. John G, Timotjy GD, Carter CD, Garden J. Carcinoma of the pancreatic head and periampullary region: Tumor staging with laparoscopy and laparoscopic ultrasonography. *Ann Surg* 1995; 221: 156-64.
11. Keith D, Lillemoe MD. Current management of pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1995; 221: 133-48.
12. Fitzgerald PJ, Fortner JG, Watson RC. The value of diagnostic aids in detecting pancreas cancer. *Cancer* 1978; 41: 868-73.
13. Lewis WD, Finn JP, Jenkins RL. Use of magnetic resonance angiography in the pretransplant evaluation of portal vein pathology. *Transplantation* 1993; 56: 64-7.
14. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000; 356:190-3.

15. Rosch T, Hofrichter K, Frimberger E, Meining A, Born P, Weigert N, Allescher HD, Classen M, Barbur M, Schenck U, Werner M. ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 390-6.
16. Helene B, Niels M. Pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1987; 206: 572-7.
17. Dooley WC, Cameron JL, Pitt HA. Is preoperative angiography useful in patients with periampullary tumors? *Ann Surg* 1990; 211: 649-53.
18. Michellassi F, Erroi F, Dawson PJ. Experience with 647 consecutive tumors of duodenum, ampulla, head of the pancreas and distal common bile duct. *Ann Surg* 1989; 210: 544-56.
19. Pasquali C, Sperti C, Filipponi C, Pedrazzoli S. Epidemiology of pancreatic cancer in Northeastern Italy: incidence, resectability rate, hospital stay, costs and survival (1990-1992). *Dig Liver Dis* 2002; 34: 723-31.
20. Shyr YM, Su CH, Wang HC, Wi WY. Comparison of resectable and unresectable periampullary carcinomas. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 369-78.
21. Nacase A, Matsumoto Y, Uchida K. Surgical treatment of cancer of the pancreas and periampullary region. cumulative results in 57 institutes in Japan. *Ann Surg* 1977; 185: 52-7.
22. Rogers CM, Adams JT, Schwartz SI. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Surgery* 1981; 194: 447-55.
23. Lees CD, Zajdowski A, Cooperman AM, Hermann RE. Carcinoma of the bile ducts. *Surg Gyn Obst* 1980; 150: 721-6.
24. Fujino Y, Suzuki Y, Kamigaki T, Mitsutsuji M, Kuroda Y. Evaluation of gastroenteric bypass for unresectable pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 563-8.
25. Watanapa P, Williamson RCN. Surgical palliation for pancreatic cancer. Developments during the past two decades. *Br J Surg* 1992; 79: 8-20.
26. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Shon TA, Sauter PK, Coleman J, Pitt HA, Yeo CJ. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999; 230: 322-8.
27. Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, Huang JJ, Pitt HA, Yeo CJ. Surgical palliation of unresectable periampullary adenocarcinoma in the 1990s. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 658-66.
28. Feretis C, Benakis P, Dimopoulos C, Manouras A, Tsimbloulis B, Apostolidis N. Duodenal obstruction caused by pancreatic head carcinoma: palliation with self-expandable endoprotheses. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 161-5.
29. Kouloulas VE, Nikita KS, Kouvaris JR, Golematis BC, Uzunoglu BK, Mystakidou K, Vlahos LJ. Intraoperative hyperthermia and chemoradiotherapy for inoperable pancreatic carcinoma. *Eur J Cancer Care* 2002; 11: 100-7.
30. Smith AC, Dowsett JF, Russell RCG, Hatfield ARW, Cotton PB. Randomized trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. *Lancet* 1994; 344: 1655-60.