UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

VICTOR DOMINGOS LISITA ROSA

**Características clínicas, morfológicas e
imunofenotípicas dos adenocarcinomas de ampola
de Vater**

RIBEIRÃO PRETO

2017

VICTOR DOMINGOS LISITA ROSA

**Características clínicas, morfológicas e imunofenotípicas
dos adenocarcinomas de ampola de Vater**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Diferenciação Celular
Normal e Neoplásica

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Maris Peria

“Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da
Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações
da USP (BDTD)”

RIBEIRÃO PRETO

2017

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Rosa, Victor Domingos Lisita

Características clínicas, morfológicas e imunofenotípicas dos adenocarcinomas de ampola de Vater. Ribeirão Preto, 2017.

121p.: il.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Diferenciação Celular Normal e Neoplásica.

Orientadora: Peria, Fernanda Maris

1. Adenocarcinoma. 2. Ampola de Vater. 3. Imuno-histoquímica. 4. Análise de Sobrevida.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: ROSA, Victor Domingos Lisita

Título: Características clínicas, morfológicas e imunofenótípicas dos adenocarcinomas de ampola de Vater

D Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Diferenciação Celular Normal e Neoplásica

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Maris Peria

Aprovado em:

Banca Examinadora:

Prof. Dr.	_____
Instituição	_____
Julgamento	_____

Prof. Dr.	_____
Instituição	_____
Julgamento	_____

Prof. Dr.	_____
Instituição	_____
Julgamento	_____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais **Mário e Bernadete**, que sempre acreditaram em mim. Pelo amor incondicional e por serem meus maiores exemplos de bondade.

À minha amada esposa **Hortência**, por estar ao meu lado todos os dias, por me incentivar e me oferecer palavras de afirmação nos momentos mais difíceis. Por compreender toda minha ausência e por vários momentos ter deixado seus sonhos de lado para viver os meus.

À **Dra. Fernanda Maris Peria** agradeço pela dedicada orientação. Por ter me aberto as portas da Oncologia desde meu primeiro dia de residência médica e me dado a oportunidade de prosseguir nas minhas convicções de vida acadêmica.

À **Dra. Mariângela Ottoboni Brunaldi** agradeço pela acolhida e pela grande disposição em cada momento desse trabalho. Sua humildade em compartilhar os valiosos conhecimentos e em transmitir sua experiência foi fundamental para execução e finalização deste trabalho. Lembro-me de cada sorriso no rosto. À senhora, a minha eterna admiração e gratidão.

AGRADECIMENTOS

À Deus, em primeiro lugar, por sempre iluminar meu caminho.

Aos meus irmãos Camila e Mário Filho pelo amor constante e companheirismo. Aos meus cunhados Brauler, Fernanda e Gardênia e minha sogra Gleides por toda amizade e parceria.

Gabriel, Beatriz, Ana Luiza e Mateus, meus afilhados mais que queridos, obrigado por ser renovação na minha vida.

Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo pela oportunidade de passar três longos anos da residência de Oncologia Clínica.

A todos os pacientes do serviço de Oncologia Clínica, à equipe da farmácia, às meninas da Central de Quimioterapia e da Enfermaria e a todos os médicos preceptores da residência, muito obrigado. À Leida e Andreza, obrigado pelas conversas engraçadas e 'por fazer amizade' sempre que precisei.

Agradecimento especial a Caroline dos Anjos e Priscila Barile que estavam do meu lado dia-a-dia, e quem posso confiar a amizade eternamente.

À Margarida, assistente social, que foi uma mãe, uma confidente, um ombro amigo, um abraço apertado. Serei sempre grato.

Carol, Claudinha, Evandro, Godoy, obrigado pela nossa diversão virtual diária. Mesmo longe, vocês são capazes de alegrar o meu dia.

Aos meus amigos da radioterapia, em nome dos queridos Guilherme, Joana e Gerson.

Ao Fausto, por ser um verdadeiro amigo-irmão, presente em muitos momentos. À Robertta Kelly que além de ser minha parceira no trecho Goiânia-Ribeirão foi, muitas vezes, um ótimo relógio para meus previsíveis atrasos. Muito obrigado vocês dois, que além de eternos amigos são para sempre meus padrinhos.

Aos que estiveram comigo em Ribeirão Preto, obrigado por tudo. Além dos que eu já mencionei anteriormente, não posso deixar de agradecer ao Anderson, Mariana Paiva, Flávio Garcia, Rubson, Carla, Marcos, Antônio, Leandro, Roberto, Pablo e João Batista.

Ao Programa de Pós Graduação em Oncologia Clínica, Células-Tronco e Terapia Celular, em especial a secretaria Adriana por toda ajuda dispensada.

Aos amigos da “galera do rock” pela gratificante convivência. Tenho certeza que estarão sempre comigo. Muito obrigado por me mostrarem o quanto a medicina é valiosa. Confio sempre em vocês.

Aos mestres Dr. Ruffo de Freitas Junior, Dra. Nilceana Maya Aires Freitas e Dra. Rosemar Macedo de Souza Rahal, um agradecimento especial pela oportunidade de fazer pesquisa através dos programas de iniciação científica.

À todos os membros do Programa de Mastologia HC-UFG, em especial aos grandes amigos Danielle Cristina Neto Rodrigues e Leonardo Ribeiro meu sincero obrigado.

Aos meus amigos da ONCOVIDA, em especial Erich e Jaqueline pela convivência, aprendizado e divertimento diário.

Aos meus amigos do colégio Expovest e colégio Atual que mesmo com o passar dos anos, continuam fielmente ao meu lado.

Aos que torceram por mim e aos que me influenciaram positivamente ao longo dessa jornada. Sei que mesmo não sendo citados aqui, vocês estão felizes por esta etapa concluída.

“A humildade é o primeiro degrau para a sabedoria”

(São Tomas de Aquino)

RESUMO

RESUMO

ROSA, V.D.L. **Características clínicas, morfológicas e imunofenóticas dos Adenocarcinomas de Ampola de Vater.** 2017. 121f. Dissertação (Mestrado em Oncologia Clínica, Células Tronco e Terapia Celular) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Introdução: O adenocarcinoma ampular é uma neoplasia maligna rara, com frequência de 1% em relação a todos os tumores gastrintestinais e, de 6 a 25% dos casos de neoplasias periampulares. Como distintos epitélios convescem dentro da ampola de Vater, a origem histológica desses tumores ainda é uma questão desafiadora na prática clínica. As diferenças nas classificações histomorfológicas tornam difícil a avaliação e comparação dos estudos clínicos desses tumores. Por isso, a divisão histológica em dois tipos principais (intestinal e pancreatobiliar) é necessária para comparação terapêutica e prognóstica desta neoplasia. **Materiais e métodos:** No presente estudo foram incluídos 27 pacientes no período de 2007 a 2013 com diagnóstico de Adenocarcinoma Ampular no HCFMRP-USP. Foi realizada a avaliação histológica e imuno-histoquímica com os anticorpos CK7, CK20, CDX2, MUC1, MUC2, MUC5AC e, em seguida, avaliado a sobrevida global. **Resultados:** A média de sobrevida global foi de 40,26 meses. 63% eram carcinomas do tipo intestinal e 37% eram do tipo pancreatobiliar. A expressão dos marcadores CK20, MUC 2 e CDX 2 foram mais frequentes nos tumores do tipo intestinal, já os marcadores CK7, MUC 1 e MUC5AC foram expressos com maior frequência no tipo pancreatobiliar. O CDX2 é o marcador com maior sensibilidade e especificidade para o tipo intestinal quando usado de forma isolada ($p<0,01$). A associação de CK7 e MUC1 apresentou alta sensibilidade (80%) para o subtipo pancreatobiliar, enquanto as associações CK20 e CDX2 ou MUC2 e CDX2 apresentavam especificidade de 100% para o subtipo intestinal. A média global de sobrevida foi de 40,26 meses. Não houve interferência do tipo histológico ($p=0,48$), estadiamento ($p=0,90$) ou realização de quimioterapia ($p=0,30$) na sobrevida global. **Conclusão:** O presente estudo propõe que a utilização de um painel imuno-histoquímica composto por CDX2, CK7 e MUC1 permite a classificação com maior acurácia dos adenocarcinomas ampulares em tipo intestinal ou pancreatobiliar. Não foi possível afirmar que a realização de quimioterapia, o estadiamento patológico ou o perfil histopatológico influenciou na sobrevida global, porém o grande impacto deste estudo foi a possibilidade de

classificar, a partir de um painel imuno-histoquímico reduzido, os dois subtipos histológicos usuais dos adenocarcinoma ampulares e com isso estabelecer um protocolo para direcionar melhor os pacientes.

Palavras-chave: Adenocarcinoma. Ampola de Vater. Imuno-histoquímica. Análise de sobrevida

ABSTRACT

ABSTRACT

ROSA, V.D.L. **Clinical, morphological and immunophenotypic features of the adenocarcinomas of the ampulla of Vater.** 2017. 121f. Dissertação (Mestrado em Oncologia Clínica, Células Tronco e Terapia Celular) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Background: Ampullary carcinoma is a rare malignant neoplasm, with a frequency of 1% of all gastrointestinal tumors and represents 6 to 25% of the cases of periampullary neoplasms. As distinct epithelia convalesce within the ampulla of Vater, the histological origin of these tumors is still a challenging question in clinical practice. Differences in histomorphological classifications make difficult to evaluate and compare the clinical trials of these tumors. Therefore, the histological division into two main types (intestinal and pancreatobiliary) is necessary for therapeutic and prognostic comparison of this cancer. **Methods:** 27 patients were included between 2007 and 2013 with diagnosis of ampullary carcinoma from HCFMRP-USP. Histological and immunohistochemical evaluation was performed with the antibodies CK7, CK20, CDX2, MUC1, MUC2, MUC5AC and then was evaluated the overall survival. **Results:** The overall survival rate was 40.26 months. Sixty three percent were intestinal type carcinomas and 37% were pancreatobiliary type. Expression of the CK20, MUC 2 and CDX 2 were more frequent in intestinal tumors, whereas the CK7, MUC 1 and MUC5AC markers were expressed more frequently in the pancreatobiliary type. The immunostaining of CDX2 presented highest sensitivity and specificity for the intestinal type when used alone ($p < 0.01$). The association of CK7 and MUC1 showed high sensitivity (80%) for the pancreatobiliary type, while CK20 and CDX2 or MUC2 and CDX2 associations had 100% specificity for the intestinal type. The overall survival rate was 40.26 months. There was no significative relation of histological type ($p = 0.48$), staging ($p = 0.90$) or chemotherapy ($p = 0.30$) with the overall survival. **Conclusions:** This study suggests that the use of an immunohistochemical panel of CDX2, CK7 and MUC1 allows the classification with higher accuracy in the intestinal or pancreatobiliary type. It was not possible to affirm that chemotherapy, pathological staging or histopathological profile influenced the overall survival, but the major impact of this study was the possibility to classify, from a reduced immunohistochemical panel, the two usual histological subtypes of ampullary adenocarcinoma and thus establish a protocol to better target patients.

Keywords: Adenocarcinoma. Ampulla of Vater. Overall survival. Immunohistochemistry.
Survival Analysis

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 01.	Ilustração esquemática da ampola de Vater.....	31
Figura 02.	Fotomicrografia de Adenocarcinoma ampular do subtipo intestinal: (A) Presença de formações glandulares complexas com revestimento epitelial estratificado com atipias epiteliais acentuadas (Hematoxilina-eosina (H&E), aumento de 100X); e (B) Detalhes do epitélio de revestimento glandular neoplásico (H&E, aumento de 400X)	44
Figura 03.	Fotomicrografia de Adenocarcinoma ampular do subtipo pancreatobiliar: (A) Presença de células neoplásicas em arranjos cordonais, irregularmente distribuídas em estroma desmoplásico (H&E, aumento de 100X); e (B) Detalhes celulares (H&E, aumento de 400X)	44
Figura 04.	Fotomicrografias do perfil imuno-histoquímico do Adenocarcinoma ampular subtipo intestinal. (A) Marcação nuclear do CDX2 nas células neoplásicas (imuno-histoquímica CDX2, aumento de 400 X); (B) Expressão citoplasmática da CK20 nas células neoplásicas (imuno-histoquímica CK20, aumento de 400X); (C) Expressão citoplasmática da MUC2 nas células neoplásicas (imuno-histoquímica MUC2, aumento de 400X)	79
Figura 05.	Fotomicrografias do perfil imuno-histoquímico do Adenocarcinoma ampular subtipo pancreatobiliar. (A) Ausência de marcação nuclear do CDX2 nas células neoplásicas (imuno-histoquímica CDX2, aumento de 400X). (B) Expressão citoplasmática da CK7 nas células neoplásicas (imuno-histoquímica CK7, aumento de 400 X). (C) Expressão citoplasmática da MUC1 nas células neoplásicas (imuno-histoquímica MUC1, aumento de 400X)	80

LISTA DE QUADROS

LISTA DE QUADROS

Quadro 01. Estadiamento TNM das neoplasias de ampola de Vater..	37
Quadro 02. Classificação histológica dos tumores benignos e malignos da região ampular	45
Quadro 03. Classificação histológica dos tumores benignos e malignos da região ampular (OMS, 2010)	46
Quadro 04. Algoritmo de abordagem de lesões ampulares suspeitas.	53
Quadro 05. Curva Kaplan-Meier para sobrevida de acordo com o tipo histológico (intestinal x pancreatobiliar)	83
Quadro 06. Curva Kaplan-Meier para sobrevida de acordo com o estadiamento clínico (I/IIA x IIb/III).....	84
Quadro 07. Curva Kaplan-Meier para sobrevida de acordo com a realização ou não de quimioterapia adjuvante.....	85

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Adenocarcinoma ampular: distribuição segundo o padrão histopatológico.....	47
Tabela 02. Relação dos anticorpos primários utilizados nas reações imuno-histoquímicas.....	70
Tabela 03. Características dos pacientes com adenocarcinoma ampulares.....	74
Tabela 04. Valores médios de exames laboratoriais pré-operatórios dos pacientes com adenocarcinoma ampular.....	75
Tabela 05. Mortalidade e complicações pós-operatórias dos pacientes com adenocarcinoma ampular.....	75
Tabela 06. Características patológicas dos adenocarcinoma ampulares.....	76
Tabela 07. Expressão imuno-histoquímica e padrão histológico dos adenocarcinomas ampulares.....	78
Tabela 08. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da associação de marcadores imuno-histoquímicos para determinação dos tipos histológicos dos adenocarcinomas ampulares.....	81
Tabela 09. Probabilidade de sobrevida em 12, 24 e 36 meses quanto as variáveis tipo histológico, estadiamento TNM e realização de quimioterapia.....	82
Tabela 10. Modelo de regressão de Cox considerando o Tempo até o óbito (meses).....	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	Por cento
<	Menor
=	Igual
>	Maior
±	Mais ou menos
μl	Microlitro (s)
μm	Micrometro (s)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ATHOS	Sistema informatizado do Hospital das Clínicas
CDX2	Fator de transcrição específico do intestino (<i>homeobox gene</i>)
CEA	Antígeno Carcinoembrionário
CK	Citoqueratina
cm	Centímetro (s)
COX2	Ciclo-oxigenase-2
CPRE	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
CPRM	Colangiopancreatografia ressonância magnética
D	Duodeno
dC	Ducto colédoco
dL	Decilitro (s)
dP	Ducto pancreático
DPT	Duodenopancreatectomia

ESPAC	<i>European Study Group for Pancreatic Cancer</i>
EUS	Ultrassonografia endoscópica
FMRP-USP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
FO	Ferida Operatória
g	Grama
Gama GT	Gama glutamil-transferase
Gy	<i>Gray</i>
H&E	Hematoxilina-Eosina
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HCRP	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto
HNPCC	Câncer Colorretal Hereditário não Polipóide
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
KRAS	<i>Kirsten ras</i> (oncogene)
L	Litro
mg	Miligrama (s)
mm	Milímetro (s)
mmol	Milimol
MUC	Mucina
n	Número
ng	Nanograma
OMS	Organização Mundial de Saúde
p	Nível de significância estatística
PAF	Polipose Adenomatosa Familiar
PanIN	Neoplasia intraepitelial pancreática

PBS	<i>phosphate buffered saline</i>
pH	Concentração de hidrogênio
Prob.	Probabilidade
RT	Radioterapia
SAME	Serviço de Arquivo Médico
SEER	<i>Survellaince Epidemiology and End Results</i>
TBST	<i>mixture of tris-buffered saline</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TNE	Tumor neuroendócrino
TNM	Classificação de Tumores Malignos
UI	Unidade Internacional
UICC	<i>International Union Against Cancer</i>
USG	Ultrassonografia
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
vs	<i>versus</i>
VVBB	Vias biliares
X	vezes

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	30
	ANATOMIA	30
	CARCINOGENESE.....	32
	EPIDEMIOLOGIA.....	35
	ESTADIAMENTO	36
	DIAGNÓSTICO	38
	APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	38
	DIAGNÓSTICO POR IMAGEM	39
	A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA.....	41
	IMUNO-HISTOQUÍMICA.....	48
	CITOQUERATINAS	48
	MUCINAS	49
1.7.3.	CDX2	50
	TRATAMENTO	50
	CIRÚRGICO	51
	TRATAMENTO SISTÊMICO	53
	RADIOTERAPIA	55
	PROGNÓSTICO.....	57
2.	JUSTIFICATIVA.....	61
3.	OBJETIVOS	63
4.	CASUÍSTICA E MÉTODOS	65
	DELINEAMENTO DO ESTUDO	65
	CASUÍSTICA.....	65
	4.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	66
	4.2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	66
	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E SEGUIMENTO	67
	CRITÉRIOS MORFOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA.....	68
	REVISÃO HISTOLÓGICA E IMUNO-HISTOQUÍMICA.....	68
	4.3.1. ANÁLISE DAS REAÇÕES IMUNO-HISTOQUÍMICAS.....	70
4.4.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	71
5.	RESULTADOS.....	73
	ANÁLISE DESCRITIVA.....	73
	ANÁLISE IMUNO-HISTOQUÍMICA.....	77
	ANÁLISE DE SOBREVIDA	81
6.	DISCUSSÃO	88
7.	CONCLUSÕES	100

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	102
ANEXO 1. APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	115
ANEXO 1. ARTIGO PUBLICADO NO PERIÓDICO JOURNAL OF CLINICAL EPIGENETICS...	117

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias ampulares são tumores raros que se originam dentro do complexo ampular, distalmente a confluência do ducto biliar comum e ducto pancreático. Embora tenha melhor prognóstico do que as outras neoplasias periampulares, frequentemente é difícil distinguir a origem primária do tumor nesta região antes do procedimento cirúrgico, cabendo o diagnóstico definitivo, na maioria das vezes, através do anatomopatológico do espécime cirúrgico (BENHAMICE et al., 2000). Não há até o momento, nenhuma padronização de conduta para o manejo desta entidade e, por esta razão, são frequentemente tratados como as demais neoplasias periampulares. Trata-se de uma região de transição entre o epitélio ductal das vias biliares e epitélio tubular do intestino e os principais subtipos histológicos são pancreatobiliar e intestinal (ZHOU et al., 2013). Esta classificação tem um importante impacto no prognóstico dos pacientes e juntamente com o acometimento linfonodal, ressecabilidade e grau histológico influenciam na sobrevida global dos mesmos (BENHAMICE et al., 2000; DEFRAIN et al., 2005; MORRIS-STIFF et al., 2009; SAKATA et al., 2011; ZHOU et al., 2013).

Frente à escassez de estudos relacionados a esta neoplasia na literatura brasileira e a necessidade de ter novos dados que permitam classificar os adenocarcinomas ampulares quanto ao subtipo histológico, é importante e necessário a realização de estudos que forneçam informações sobre prognóstico a fim de se instituir protocolos de tratamento específico para esta entidade.

ANATOMIA

A ampola de Vater, também conhecida como ampola hepatopancreática, é uma região formada pela união do ducto pancreático e ducto colédoco com extensão

variando de 1 a 12 mm e média de tamanho de 4 mm (DOWDY; WALDRON; BROWN, 1962). Em conjunto com a porção cefálica do pâncreas, ductos biliares distais e porção periampular do duodeno formam a região denominada periampular.

A ampola de Vater está especificamente localizada na papila maior do duodeno (projeção mamilar no lúmen duodenal) e participa do controle do fluxo biliar e do suco pancreático através da musculatura lisa: o esfíncter do ducto pancreático (inconstante), o esfíncter do ducto colédoco e o esfíncter da ampola hepatopancreática, também denominado esfíncter de Oddi. Este último controla a entrada da bile e das secreções pancreáticas no duodeno, assim como previne a entrada do conteúdo do duodeno na ampola (SUDA; MIYANO; HASHIMOT, 1980).

Recebeu esta denominação em homenagem ao anatomista Abraham Vater que a descreveu em 1720, embora já houvesse sido previamente reconhecida por outros estudiosos como Andreas Versalius (1543), Samuel Collins (1685) e Giovani Santoniri (1720) (MIRILAS et al., 2005). Anatomicamente corresponde a junção dos tratos biliar, pancreático e digestivo e, portanto, pode-se afirmar que a ampola de Vater é composta pelas seguintes estruturas: porção intraduodenal (transmural) do ducto colédoco, porção intraduodenal do ducto pancreático principal e mucosa intestinal (figura 01) (KIMURA; FUTAKAWA; ZHAO, 2004).

Figura. 01. Ilustração esquemática da ampola de Vater.

Fonte: Adaptado de Fischer, Zhou (2004).

Funcionalmente, a ampola de Vater está envolvida na regulação do fluxo biliar no duodeno, inibindo ou facilitando a entrada da bile para o intestino. Além disso, também é capaz de impedir o refluxo de bile para o sistema ductal pancreático (SUDA; MIYANO; HASHIMOT, 1980).

A regulação das funções se dá por uma estrutura nervosa autonômica oriunda do plexo celíaco (sistema nervoso simpático) e do nervo vago (sistema nervoso parassimpático), bem como de uma estrutura muscular especial formada pelos esfíncteres (HORIGUSHI; KAMISAWA, 2010).

A musculatura lisa da ampola duodenal tem embriologia e anatomia diferentes da musculatura lisa duodenal e apesar de estarem integradas na função do trato digestivo global, elas funcionam de forma independente e sofrem estímulos dos hormônios circulantes. A colecistoquinina, por exemplo, é liberada em resposta a gordura intra-duodenal e promove a inibição da atividade motora do esfíncter de Oddi com aumento fisiológico do fluxo biliar pós-prandial (ALLESCHER, 1989).

CARCINOGENESE

A ampola de Vater é considerada uma zona de encontro de dois tipos de epitélios (mucosa intestinal contígua à mucosa das vias biliares distais), sendo estimulada por várias enzimas digestivas e substâncias químicas que a agredem constantemente, tornando-a uma área mais susceptível para desenvolvimento de neoplasia, ou seja, um epitélio de transição constantemente agredido mecânica e quimicamente (CATTEL; PYRTEK, 1949).

Esta região é o local mais frequente de surgimento de adenomas e tumores malignos de todo o intestino delgado. Da mesma forma como ocorre no cólon, a maioria dos carcinomas ampulares é oriunda dos adenomas preexistentes que apresentam instabilidade cromossômica, e se desenvolvem através do processo de

carcinogênese conhecido como sequência “adenoma-carcinoma” (FISCHER; ZHOU, 2004).

Essa sequência é um modelo de desenvolvimento de carcinoma a partir de lesões adenomatosas. Vários estudos reforçam esta teoria para os adenocarcinomas ampulares como, por exemplo, a presença de adenoma residual em até 90% dos adenocarcinomas ampulares (FISHER; ZHOU, 2000), história prévia de ressecção de adenoma em até 30% dos pacientes com neoplasia de ampola de Vater (ADLER et al., 2006) e presença de carcinoma in situ em cerca de 40% dos adenomas ressecados desta região (WINTER et al., 2010).

Os adenomas ampulares ocorrem, na maioria das vezes, esporadicamente e tem histologia semelhante aos adenomas intestinais, podendo ser tubulares, vilosos ou tubulovilosos. A média de idade de surgimento de adenomas é 65 anos na população geral e precedem os adenocarcinomas em aproximadamente 08 anos (STOLTE; PSCHERER, 1996). Iwashita et al. (2015) recentemente relataram um caso de adenocarcinoma ampular que se desenvolveu após 07 anos de diagnóstico de adenoma em paciente que recusou a ressecção endoscópica inicial.

Alguns casos de adenocarcinoma ampular estão relacionados às síndromes polipóides como a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), cujo risco de desenvolvimento de neoplasia é de 100 a 200 vezes maior que na população em geral (FISCHER; ZHOU, 2004). A ampola de Vater é a segunda região mais propícia a desenvolver neoplasia em pacientes portadores de PAF, atrás apenas da região colorretal. Geralmente os pacientes com adenocarcinoma ampular associado à PAF apresentam a doença em faixa etária menor, em média na quinta década de vida (GALLE; JUEL; BÜLOW, 1999). O rastreamento precoce com endoscopia é um fator importante para diagnóstico de lesões ampulares em estágios iniciais em pacientes portadores de PAF.

Mais raramente, outras síndromes genéticas também estão associadas ao adenocarcinoma ampular, como a Síndrome de Lynch (câncer colorretal hereditário não polipóide - HNPCC), a Neurofibromatose tipo I e a Síndrome de Muir-Torre (COSTI et al., 2001; MATTHEWS et al., 2002; FISCHER; ZHOU, 2004).

Alterações histomoleculares podem ocorrer não apenas em um ponto específico, mas também ao longo de toda a mucosa exposta. Tais alterações, chamadas de “carcinogênese de campo” também são discutidas na patogênese do adenocarcinoma ampular (LIU; CHEN; ZENG, 1983). Como exemplo, podemos citar a associação de dois ou mais tumores primários (sincrônicos e metacrônicos), a presença de neoplasia associada com lesão intraepitelial e, também, o surgimento de uma segunda neoplasia primária após tratamento inicial. Assim, o diagnóstico das lesões malignas epiteliais deve abordar não apenas o tumor isolado, mas sim todo o campo onde se desenvolveu.

Estudo de base populacional com banco de dados da *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) reportou dados que reforçam esta teoria para as neoplasias periampulares. Ampola de Vater, pâncreas e ductos biliares apresentam a mesma origem embrionária (*foregut*) e isto, possivelmente, está relacionado à coexistência de neoplasia e lesões intraepiteliais nesta região, bem como associação de duas neoplasias primárias (O'CONNELL et al., 2008).

Três estudos demonstraram presença de lesão intraepitelial pancreática (PanIN) em pacientes com adenocarcinoma ampular. Liu, Chen e Zeng (1983) evidenciaram neoplasia intraepitelial de alto grau em ductos pancreáticos de 22% dos tumores ressecados. Agoff et al. (2000) encontraram PanIN de alto grau em sete de dezessete pacientes estudados. Tuncer et al. (2011) reportaram que a incidência de PanIN era similar entre os adenocarcinomas pancreáticos e adenocarcinomas ampulares.

Embora nestes estudos não tenha sido reportado os tipos histológicos é possível hipotetizar que a patogênese dos adenocarcinomas ampulares é diferente de acordo com a histologia. Infere-se que os adenocarcinomas ampulares do tipo intestinal evoluem a partir da sequência adenoma-carcinoma tal como ocorre nos tumores colorretais, enquanto os tumores do tipo pancreatobiliar supostamente evoluem de neoplasia intraepitelial precursoras assim como nas neoplasas pancreáticas.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência dos adenocarcinomas ampulares é de 4 a 6 casos por um milhão de habitantes/ano, com acometimento maior nos homens (0,7/100.000) em relação às mulheres (0,45/100.000) (NEOPTOLEMOS et al., 1987; BENHAMICHE et al., 2000; ALBORES-SAAVEDRA et al., 2009; GOODMAN; YAMAMOTO, 2007), bem como maior incidência na população de origem hispânica ou asiática em relação à de origem negra (GOODMAN; YAMAMOTO, 2007).

Embora as transformações neoplásicas da mucosa intestinal ocorram mais frequentemente nas proximidades da ampola de Vater do que em qualquer outra região do intestino delgado, os carcinomas ampulares são neoplasias raras com registro de apenas 5625 casos entre os anos de 1973 a 2005 na população norte-americana (ALBORES-SAAVEDRA et al., 2009). De acordo com os dados do SEER, a incidência vem aumentando com proporção de 0,9% ao ano, diferentemente das outras neoplasias periampulares em que não foram registrados aumento da incidência (ALBORES-SAAVEDRA et al., 2009). A neoplasia ampular foi encontrada em 0,06% na população geral, em séries de autópsia (KIMURA; OHTSUBO, 1988).

Os adenocarcinomas ampulares representam menos de 1% das neoplasias do trato gastrointestinal (WINTER et al., 2010), correspondem de 6% a 30% de todas as neoplasias periampulares (BRENNAN, 1995) e são responsáveis por 20% de todas as obstruções malignas do ducto biliar comum (ALBORES-SAAVEDRA et al., 2009). No Brasil, não existem dados de incidência dos adenocarcinomas ampulares em bases de dados nacionais como o DataSUS e Instituto Nacional do Câncer [INCA].

A idade média do diagnóstico de adenocarcinoma ampular é de 60 a 70 anos para os tumores esporádicos, com maior taxa de acometimento no sexo masculino e população caucasiana. (ALBORES-SAAVEDRA et al., 2009). Em contrapartida, pacientes portadores de síndromes genéticas desenvolvem tumores ampulares em

idades mais precoces, devido à própria biologia tumoral e pelo rastreio endoscópico e programas de vigilância (GALLE; JUEL; BÜLOW, 1999).

ESTADIAMENTO

O sistema de estadiamento mais utilizado é o da AJCC/UICC (*American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer*) que é baseado na classificação TNM (AMIN et al., 2017). A última atualização foi realizada em 2017 e é descrita na tabela a seguir (quadro 01).

O acometimento linfonodal das neoplasias ressecadas varia de 28 a 60% e está relacionado à extensão tumoral (KOHLENER et al., 2011; CHANG et al., 2013; DOEPKER et al., 2016). Cerca de 9% dos tumores menores que 1cm apresentam doença linfonodal, 25% nos casos de tumores entre 1,0 e 1,5cm e cerca de 40-50% de doença linfonodal em pacientes com tumores maiores que 1,5cm de diâmetro. Outro fator que se correlaciona ao acometimento linfonodal é o grau de diferenciação histológica. Tumores bem diferenciados apresentam metástases linfonodais em 23% *versus* 50% no caso de tumores pouco diferenciados (YOON et al., 2005).

O tamanho e a extensão do tumor, além de serem fatores preditivos de acometimento linfonodal, também estão associados à presença de metástase à distância. Cannon et al. (1999) relataram uma incidência de metástase de 0%, 46%, 50% e 100% em pacientes com tumores T1, T2, T3 e T4, respectivamente.

Na população norte americana, menos de 10% dos casos apresentam metástases ao diagnóstico (KEY; MEISNER, 2007). Os locais mais comuns de envolvimento secundário são fígado e peritônio e, menos frequentemente pulmão, pleura e osso. No Brasil, não existem relatos sobre a epidemiologia dos adenocarcinomas ampulares.

Quadro 01. Estadiamento TNM das neoplasias de ampola de Vater.

T - Extensão Tumoral

Tx

Tumor primário não pode ser avaliado

T0

Sem evidência do tumor primário

Tis

Carcinoma in situ

T1

Tumor limitado à ampola de Vater ou esfíncter de Oddi ou tumor invade além do esfíncter de Oddi (invasão peri-esfíncter) e/ou submucosa duodenal

T1a

Tumor limitado à ampola de Vater ou esfíncter de Oddi

T1b

Tumor invade além do esfíncter de Oddi (invasão peri-esfíncter) e/ou submucosa duodenal

T2

Tumor invade a muscular própria do duodeno

T3

Tumor invade diretamente o pâncreas ou estende-se para o tecido peripancreático ou periduodenal ou serosa duodenal sem envolvimento do plexo celíaco ou da artéria mesentérica superior

T3a

Tumor invade diretamente o pâncreas (até 0,5cm)

T3b

Tumor invade mais que 0,5cm do pâncreas ou estende-se para o tecido peripancreático ou periduodenal ou serosa duodenal sem envolvimento do eixo celíaco ou da artéria mesentérica superior

T4

Tumor envolve plexo celíaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum, independentemente do tamanho.

N – Linfonodos Regionais

Nx

Linfonodos não podem ser avaliados

N0

Ausência de metástase em linfonodos regionais

N1

Metástase de 1 a 3 linfonodos regionais

N2

Metástase para 4 ou mais linfonodos regionais

M – Metástase à distância

Mx

Metástase não avaliada

M0

Ausência de metástase à distância

M1

Presença de metástase à distância

Estágio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T1a	N1	M0
IIIa	T1b	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a	N1	M0
	T3b	N1	M0
IIIb	T4	qq N	M0
IV	qq T	qq N	M1

Fonte: AJCC, 8ª edição, 2017.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é estabelecido através da associação dos achados da endoscopia digestiva alta, exame radiológico e avaliação histopatológica da biópsia da lesão. Muitas vezes a diferenciação do carcinoma ampular dos demais tumores periampulares (pâncreas, duodeno, ducto biliar) apenas com os exames de imagem não é factível, sendo necessária a ressecção do tumor para avaliação histológica completa do espécime tumoral, especialmente para lesões extensas que obstruem o trato biliar. O tratamento cirúrgico é semelhante, porém a definição da localização do tumor primário é de extrema importância devido às implicações prognósticas de cada tumor (CAMP; VOGEL, 2004).

Apresentação Clínica

Apesar da maioria dos casos de carcinoma ampular cursar com icterícia obstrutiva por compressão da porção distal do ducto biliar, usualmente este tumor não é uma hipótese diagnóstica frequente nos casos de síndrome colestática devido à baixa incidência frente às outras neoplasias periampulares.

O sangramento gastrointestinal oculto ou visível ocorre cronicamente em até um terço dos pacientes (PARIKH; ALI; WONG, 2015). Um sinal clínico pouco conhecido, porém, de extrema importância, por ser patognomônico do adenocarcinoma ampular, é o sinal de Thomas também chamado de “sinal das fezes de prata”. A combinação de hipocolia fecal (síndrome colestática) com melena (sangramento gastrointestinal alto) promove uma coloração acinzentada ou prata das fezes, descrita pelos autores como cor de prata oxidada ou tinta de alumínio (OLGIVIE, 1955).

Outros sintomas também relatados são: diarreia, acompanhada de esteatorreia disabsortiva, perda ponderal, fadiga e dor abdominal. A dor está presente em até metade dos casos (PANZERI et al., 2015). Aproximadamente 15% dos pacientes apresentam cálculos biliares associados e que muitas vezes atrasam o diagnóstico correto (BACZAKO et al., 1985). A evolução para pancreatite aguda é extremamente rara (TSUKADA et al., 2008).

Os dados laboratoriais refletem a obstrução biliar, com níveis séricos elevados de bilirrubinas, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e fosfatase alcalina em mais de 60% dos casos. Sabe-se que não há marcador tumoral específico e que o antígeno CA 19-9 pode estar elevado (CHEN et al., 1989), porém é frequentemente normal nos estádios iniciais (TK, 2008) e devem ser utilizados no seguimento dos pacientes para suspeição de recidiva ou metástases à distância.

Diagnóstico por Imagem

Na suspeita de neoplasia ampular em pacientes com icterícia obstrutiva é necessário inicialmente excluir causas mais comuns como cálculos biliares, tumores benignos e doenças inflamatórias. A ultrassonografia de abdome superior é, geralmente, o primeiro exame a ser realizado e capaz de distinguir causas benignas mais frequentes, embora seja bastante difícil detectar o câncer com essa técnica. A sensibilidade para detecção de tumores periampulares é de 5 a 15% com ultrassonografia abdominal (SKORDILIS et al., 2002). Qiao et al. (2007) diagnosticaram apenas 10 de 127 tumores ampulares com ultrassonografia. Quando não são identificadas massas pela ultrassonografia é aconselhável a realização de tomografia ou ecografia endoscópica.

A tomografia é mais sensível que a ultrassonografia de abdome na detecção de tumores periampulares, uma vez que não é limitada pela obesidade, presença de

gás no abdome, além de não ser um exame operador dependente. Entretanto, não é capaz de detectar com acurácia lesões pequenas, principalmente aquelas localizadas no lúmen ou parede duodenal. Por estas razões a sensibilidade da TC de abdome varia entre 19 e 69% na literatura médica, com acurácia relatada de 28% (QIAO et al., 2007; SKORDILIS et al., 2002; CHEN et al., 2001). Na tentativa de minimizar as limitações do exame, é recomendado uso de contraste oral para distender o duodeno e aumentar a visualização do lúmen duodenal associado ao contraste venoso que permite a visualização das imagens na fase arterial e venosa e utilizar cortes de 1,0 a 2,5mm para melhorar a avaliação pancreática.

A duodenoscopia é especialmente útil para diagnóstico de lesões ampulares. Aproximadamente dois terços dos pacientes com neoplasia ampular apresentam lesões exofíticas ou ulceradas visíveis à endoscopia. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) foi descrita por McCune, Shorb e Moscovitz (1968) como uma associação da avaliação radiológica contrastada das vias biliares com a abordagem endoscópica (BALBINOTTI et al., 2003). A CPRE é capaz de distinguir lesões malignas e benignas, pois permite uma melhor visualização do local da lesão tumoral e da extensão da estenose, além disso, permite a realização mais precisa da biópsia. Estas informações são essenciais para o estadiamento pré-operatório e planejamento cirúrgico.

A colangiorressonância magnética ou colangiopancreatografia ressonância magnética (CPRM) é uma técnica não invasiva também utilizada para diagnóstico de lesões periampulares. Porém esta técnica não permite a visualização direta do lúmen papilar e também não permite acesso à biópsia para diagnóstico histológico. É recomendada principalmente para pacientes com contraindicação anatômica para a CPRE como pacientes submetidos à gastrectomia prévia (Y de Roux ou gastrojejunostomia), pacientes com limitações para procedimentos invasivos e nos casos de tumores extensos que obstruem o orifício dos ductos pancreatobiliares. Domagk et al. (2004) mostraram que CPRE e CPRM são igualmente adequadas para avaliação de estenose dos ductos biliares, porém CPRE associada à ultrassonografia intraductal oferece informações mais precisas para diferenciação de lesões benignas e malignas em comparação a CPRM. A acurácia global da CPRE foi de 88% enquanto da CPRM foi de 76% neste estudo.

A ultrassonografia endoscópica (EUS) tem sensibilidade de aproximadamente 100%. É capaz de determinar a profundidade da invasão tumoral com acurácia de 63% a 84% na determinação do estágio T da classificação TNM, porém muitas vezes pode superestimar o estadiamento e por isso não é recomendada como avaliação pré-operatória (KUBO et al., 1999; MUKAI; YASUDA; NAKAJIMA, 1995; MANTA et al., 2010, SKORDILIS et al., 2002). Outra limitação é que não permite realização de esfincterectomia e colocação de prótese biliar, portanto, muitas vezes o paciente necessita de procedimentos invasivos adicionais. (ITO et al., 2010; HEINZOW et al., 2011).

A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

As neoplasias ampulares podem se originar do epitélio da confluência dos ductos biliares e pancreáticos, assim como do epitélio da mucosa duodenal. Histologicamente, a maioria dos tumores são adenocarcinomas uma vez que surgem das células epiteliais. Raramente apresentam diferenciação mucinosa, papilífera ou adenoescamosa (ALBORES-SAAVEDRA et al., 2009, MORINI et al., 2013).

As neoplasias que se originam a uma distância máxima de 2cm da ampola de Vater são classificadas como neoplasias periampulares e incluem, além dos tumores ampulares, as neoplasias de cabeça de pâncreas, do colédoco terminal e duodeno. O diagnóstico inicial, algumas vezes, é bastante difícil, sobretudo na diferenciação da origem exata do tumor (POMIANOWSKA et al., 2012).

Tumores ampulares de grande extensão normalmente envolvem múltiplas estruturas, dificultando sua classificação. Assim como, grandes tumores da cabeça do pâncreas, duodeno ou colédoco podem crescer e envolver a ampola de Vater se assemelhando a uma neoplasia ampular primária (POMIANOWSKA et al., 2012).

Os adenocarcinomas de cabeça de pâncreas são os mais comuns e correspondem de 33% a 75% dos tumores periampulares (ALLEMA et al., 1995; SCHMIDT et al., 2004; RIALI et al., 2008). As neoplasias de ducto biliar distal apresentam incidência de 10% a 39% (KATZ et al., 2004; HURTUK et al., 2009; MENON et al., 2009), os adenocarcinomas de ampola de Vater correspondem de 12% a 42% (RIALI et al., 2008; WESTGAARD et al., 2008) e os adenocarcinomas de duodeno tem incidência reportada em torno de 10%.

A avaliação histopatológica pode variar em função dos protocolos adotados pelas instituições e também em função da experiência individual do patologista (variação interobservador). O relatório apurado do patologista acerca das neoplasias periampulares é de extrema importância, para a confirmação do diagnóstico, determinação do prognóstico, seleção de potenciais pacientes para ensaios clínicos de tratamento adjuvante, além de propiciar a correlação radiológica e cirúrgica, bem como coletar dados para registros de câncer de base populacional e epidemiologia (POMIANOWSKA et al., 2012).

Kimura et al. (1994) descreveram dois padrões histopatológicos dos adenocarcinomas de ampola de Vater: padrão intestinal e padrão pancreatobiliar (figura 02 e 03). O padrão intestinal se assemelha ao adenocarcinoma tubular do cólon ou estômago e, provavelmente, tem sua origem na mucosa duodenal. Em contrapartida, o padrão pancreatobiliar parece se originar do epitélio de mesmo nome, haja vista os frequentes arranjos papilares encontrados nesse tipo de tecido (KIMURA et al., 1994).

Albores-Saavedra, Henson e Klimstra (2000) revisaram esses critérios e classificaram os tumores ampulares de acordo com os achados histológicos. Os tumores do tipo intestinal são histologicamente indistinguíveis dos tumores colorretais. Nos tumores bem diferenciados, observa-se a formação de glândulas tubulares e vilos em estroma desmoplásico mínimo ou moderado, áreas de complexo cribriforme e áreas sólidas que também podem estar presentes, além disso, pode-se verificar a presença da borda em escova bem definida no polo luminal, células caliciformes e mais raramente células de Paneth (células exócrinas que contém enzima com atividade antibacteriana). Já nos tumores pouco

diferenciados, há um predomínio de áreas sólidas, sendo que as glândulas e áreas cribriformes podem exibir necrose central com células inflamatórias; as células são colunares com núcleos ovais em arranjo pseudoestratificado próximos ao polo basal, os núcleos geralmente se assemelham uns aos outros com número variável de mitoses (ALBORES-SAAVEDRA; HENSON; KLIMSTRA, 2000).

O tipo pancreatobiliar assemelha-se aos tumores primários do pâncreas e ductos biliares extra-hepáticos. Quando bem diferenciados, apresentam glândulas simples ou ramificadas em estroma desmoplásico mínimo a moderado, formações papilares focais ou micropapilares podem estar presentes, as células são cubóides ou colunares baixas e geralmente estão dispostas em camada única, sem pseudoestratificação nuclear, os núcleos são mais arredondados que no tipo intestinal e frequentemente apresentam variação de tamanho e forma. Nos tumores pouco diferenciados, áreas sólidas ou mesmo células isoladas são encontradas (ALBORES-SAAVEDRA; HENSON; KLIMSTRA, 2000).

Outros tipos tumorais menos comuns são o carcinoma papilar invasivo, o carcinoma mucinoso (colóide), o adenoescamoso, o carcinoma com células em anel de sinete e o carcinoma de células claras conforme demonstrado no quadro 02 (ALBORES-SAAVEDRA; HENSON; KLIMSTRA, 2000).

Figura 02. Fotomicrografia de Adenocarcinoma ampular do subtipo intestinal: (A) Presença de formações glandulares complexas com revestimento epitelial estratificado com atipias epiteliais acentuadas (Hematoxilina-eosina (H&E), aumento de 100X); e (B) Detalhes do epitélio de revestimento glandular neoplásico (seta) (H&E, aumento de 400X).

Fonte: Acervo próprio do autor.

Figura 03. Fotomicrografia de Adenocarcinoma ampular do subtipo pancreatobiliar: (A) Presença de células neoplásicas em arranjos cordonais, irregularmente distribuídas em estroma desmoplásico (H&E, aumento de 100X); e (B) Detalhes celulares (seta) (H&E, aumento de 400X).

Fonte: Acervo próprio do autor

Quadro 02. Classificação histológica dos tumores benignos e malignos da região ampular

Classificação Histológica
Adenoma
Tubular
Papilar
Tubulopapilar
Carcinoma in situ
Carcinoma Invasor
Tipos usuais
Adenocarcinoma tipo intestinal
Adenocarcinoma tipo pancreatobiliar
Tipos incomuns
Carcinoma papilar
Carcinoma mucinoso
Carcinoma de células de anel de sinete
Carcinoma de células claras
Adenocarcinoma com diferenciação hepatóide
Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma de pequenas células
Carcinoma neuroendócrino de grandes células
Carcinoma Indiferenciado

Fonte: Albores-Saavedra, Henson E Klimstra, (2000)

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) a classificação dos tumores ampulares deve ser estabelecida pelo componente predominante. A grande maioria dos carcinomas apresenta padrão de crescimento tubular e são divididos em subtipo intestinal e pancreatobiliar, assim como a classificação de Albores-Saavedra, Henson e Klimstra (2000). Os demais tumores são variantes morfológicas de adenocarcinomas ou carcinomas indiferenciados, conforme demonstrado o quadro 03.

Quadro 03. Classificação histológica dos tumores benignos e malignos da região ampular (OMS, 2010)

Classificação Histológica
Lesões pré-malignas
Adenoma tipo intestinal
Adenoma tubular
Adenoma tubuloviloso
Adenoma viloso
Neoplasia intraepitelial de baixo grau
Neoplasia intraepitelial de alto grau
Neoplasia intraepitelial plana de alto grau
Carcinoma
Adenocarcinoma
Tipo intestinal invasivo
Tipo pancreatobiliar
Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma de células claras
Adenocarcinoma hepatóide
Adenocarcinoma papilar invasivo
Adenocarcinoma mucinoso
Carcinoma de células de anel de sinete
Carcinoma de células escamosas
Carcinoma indiferenciado
Carcinoma indiferenciado com células gigantes
Neoplasias neuroendócrinas
Tumor neuroendócrino (TNE)
TNE G1 (carcinoide)
TNE G2
Carcinoma neuroendócrino
Pequenas células
Grandes células
Carcinoma Adenoneuroendócrino misto
Paraganglioma gangliocítico
TNE produtor de somatostatina
Tumores Mesenquimais

Fonte: OMS (2010)

O adenocarcinoma do tipo intestinal é o mais prevalente dentre os tipos usuais de neoplasia ampular. Vários trabalhos têm associado o comportamento clínico e biológico do carcinoma ampular aos tumores intestinais (KIMURA et al., 1994; ALBORES-SAAVEDRA; HENSON; KLIMSTRA, 2000; ZHOU et al., 2004; CARTER et al., 2008; SONOUE et al., 2008; WESTGAARD et al., 2008;

RUEMMELE et al., 2009; KAWABATA et al., 2010; BALCI et al., 2015; DOEPKER, et al., 2016). Dentre as justificativas se destacam: a maior frequência do padrão histopatológico intestinal na maioria dos estudos (tabela 01), cujo processo da carcinogênese ocorre pelo processo de instabilidade cromossômica (sequência “adenoma-carcinoma”), como é observado nas neoplasias colorretais. Além disso, pacientes com PAF tem um aumento significativo na incidência de carcinomas ampulares em relação à população geral, sugerindo ser o mecanismo de carcinogênese similar aos tumores intestinais (KADMON; TANDARA; HERFARTH, 2001). Outras semelhanças entre as neoplasias são: a frequência de mutação K-RAS de aproximadamente 37% (HOWE et al., 1997) e a consistente expressão de ciclooxigenase-2 (COX-2) em 78% dos casos (PERRONE et al., 2006).

Tabela 01. Adenocarcinoma ampular: distribuição segundo o padrão histopatológico

Autor	Ano	N	Intestinal (%)	Pancreatobiliar (%)	Outros (%)
<i>Kimura et al.</i>	1994	51	25	75	-
<i>Albores-Saavedra et al.</i>	2000	140	49	21	30
<i>Zhou et al.</i>	2004	55	27	44	29
<i>Sonoue et al.</i>	2008	34	73,5	26,5	-
<i>Carter et al.</i>	2008	118	46	45	9
<i>Westgaard et al.</i>	2008	41	68,3	31,7	-
<i>Ruemmele et al.</i>	2009	170	47	24	21
<i>Kawabata et al.</i>	2010	43	73	20	24
<i>Balci et al.</i>	2014	313	22	55	23
<i>Doepker et al.</i>	2016	106	47,2	28,3	24,5

Fonte: Autor (2017)

IMUNO-HISTOQUÍMICA

Muitas vezes a determinação do padrão histopatológico não é realizada apenas pelo padrão morfológico à histologia, principalmente no caso de lesões pouco diferenciadas ou mesmo indiferenciadas, sendo necessárias análises imuno-histoquímicas para uma adequada definição imunofenotípica.

A avaliação imuno-histoquímica tem sido realizada nos adenocarcinomas ampulares não apenas como fator prognóstico, mas também com o objetivo de diferenciar os tumores ampulares dos demais tumores periampulares e, determinar corretamente os subtipos histológicos.

Os tumores ampulares normalmente apresentam o mesmo perfil de marcadores imuno-histoquímicos do tecido epitelial que teve origem. Os marcadores bem estabelecidos são citoqueratina 7, citoqueratina 20, mucina 1, mucina 2 e CDX2.

Citoqueratinas

As citoqueratinas são proteínas de queratina que compõem filamentos intermediários no citoesqueleto intracitoplasmático do tecido epitelial. Foram os primeiros marcadores avaliados em tumores ampulares, são amplamente utilizados em várias neoplasias e, portanto, não são específicas. As citoqueratinas 7 (CK7) e 20 (CK20) são as duas mais utilizadas na prática clínica.

Em tecidos normais, o CK7 é expresso nas células dos ductos biliares, pâncreas e essencialmente ausente no epitélio gastrintestinal. Já o CK20 está expresso no epitélio gástrico foveolar, nos vilos intestinais e no epitélio das criptas (CHU; WEISS, 2002). No caso da região periampular, Zhou et al. (2004) e

colaboradores descreveram a expressão de CK7 no canal comum, glândulas periampulares e no ducto pancreático e, o CK20, foi descrito no epitélio da superfície duodenal e na papila duodenal. Estes autores relatam ainda a CK17 em 83% dos adenocarcinomas do tipo pancreatobiliar a apenas 18% dos tipos intestinal.

Estudos com adenocarcinomas ampulares invasivos mostraram que CK20 está significativamente relacionado ao subtipo intestinal em comparação ao subtipo pancreático (98% x 25%, respectivamente), enquanto o CK7 é comumente relacionado aos tumores do subtipo pancreatobiliar (YAMAMOTO et al., 2014; PERYSINAKIS et al 2017).

Mucinas

As mucinas são proteínas fortemente glicosiladas produzidas pelos tecidos epiteliais. Elas constituem o principal componente do muco que cobre o tecido epitelial e/ou participam das funções celulares como proteínas de membrana.

Há descrição de 20 genes humanos relacionados à produção de mucina - MUC1, MUC2, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC7, MUC8, MUC9, MUC11, MUC12, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17, MUC19, MUC20 e MUC21- (MONIAUX et al., 2001). Elas podem ser classificadas como de membrana ou secretoras fazendo a mediação da interação das células e seu microambiente, podendo também participar do processo de carcinogênese. Assim como as citoqueratinas, as mucinas são utilizadas no painel imuno-histoquímico de diversas neoplasias.

Pausen et al. (2006) estudaram a presença de mucina na ampola de Vater em espécimes de cadáveres. Eles observaram a expressão de MUC4, MUC5AC e MUC6 na ampola de Vater e duodeno, enquanto no duodeno houve expressão de MUC2, MUC8. Outros autores evidenciaram a expressão de MUC1, MUC2 e MUC5AC no pâncreas (GIORGADZE et al., 2006) e carcinomas ampulares (DE

PAIVA HADDAD et al., 2010). Kawabata et al. (2010) mostraram alta sensibilidade de MUC1 para os carcinomas ampulares do subtipo pancreatobiliar, já o subtipo intestinal apresentava alta sensibilidade para MUC2 e CK20. Isso significa que a maioria dos tumores do subtipo pancreatobiliar expressam MUC 1 e não expressam MUC 2 e a maioria dos tumores do subtipo intestinal exprimem MUC 2 mas não manifestam MUC 1.

CDX2

CDX2 é uma proteína codificada pelo gene de transcrição de mesmo nome sendo expressa no núcleo das células epiteliais em todo o intestino. Envolve desde o duodeno até o reto e sua função é manter a integridade do epitélio intestinal, além de regular a expressão de MUC2. Em avaliação imuno-histoquímica de 476 tumores, Werling et al. (2003) observaram marcação positiva uniforme (de 76 a 100% de todas as células do tumor) na maioria dos pacientes com adenocarcinoma colorretal e duodeno.

Na papila de Vater verifica-se a expressão de CDX2 na mucosa duodenal, porém não é expresso no epitélio ductal. Os adenocarcinomas ampulares do tipo intestinal seguem o padrão das neoplasias colorretais e apresentam alta expressão de CDX2 variando de 40 a 70% (HANSEL et al., 2005; CHANG et al., 2013).

TRATAMENTO

Assim como a maioria das neoplasias, as modalidades terapêuticas para os adenocarcinomas ampulares são: cirurgia, quimioterapia, radioterapia.

Cirúrgico

A única terapia potencialmente curativa para os carcinomas ampulares e demais tumores da região periampular é a modalidade cirúrgica. Devido à complexidade anatômica da região e dos tecidos periampulares serem bastante próximos, com dificuldade de distinção da origem tumoral com os exames de imagem pré-operatórios, o tratamento cirúrgico realizado é comum para estas neoplasias. A duodenopancreatectomia (DPT) com intenção curativa é o procedimento de escolha para todas essas entidades.

A ressecção completa do tumor com margens livres de acometimento tumoral (ressecção R0) é um pré-requisito importante para cura. Yamauchi, Nitta e Namiki (1993) reportam que dois terços dos pacientes que sobreviveram aos primeiros cinco anos estavam vivos após 10 anos. Entretanto, a sobrevida tende a ser pior em estudos de base populacional. Em uma série de 1301 pacientes, a sobrevida em cinco anos de pacientes com neoplasia ampular, entre 1988 e 2003, registrados no banco de dados do SEER foi de 60% no estágio IA, 57% no estágio IB, 30% no estágio IIA, 22% no estágio IIB, 27% no estágio III e nenhum paciente com estágio IV estava vivo em 5 anos (O'CONNELL et al., 2008).

A avaliação adequada do *status* linfonodal em duodenopancreatectomia é de extrema importância uma vez que existe benefício em sobrevida de pacientes sem linfonodos acometidos pela neoplasia (PARK et al., 2007; QIAO et al., 2007, SUDO et al., 2008; WINTER et al., 2010; HORNICK et al., 2011). De acordo com a classificação da AJCC, uma avaliação histológica ótima de espécime cirúrgico DPT deve incluir a análise mínima de 12 linfonodos (AMIN, 2017). Estes dados foram anteriormente comprovados por Partell et al. (2013) em estudo envolvendo 163 pacientes submetidos à DPT que comprovaram que o melhor preditor de sobrevida livre de doença em pacientes N0 é a presença de doze ou mais linfonodos ressecados.

Em resumo, pacientes com adenocarcinoma ampular submetidos à DPT devem ser submetidos à linfadenectomia abrangendo os linfonodos peripancreáticos, linfonodos pancreatoduodenais e linfonodos das estações do ligamento hepatoduodenal e artéria hepática. A melhora da qualidade no estadiamento linfonodal permite uma estratificação mais precisa dos pacientes para terapias adjuvantes.

Devido à alta frequência de pacientes que apresentam icterícia ao diagnóstico, um grande foco no tratamento das neoplasias ampulares é a drenagem biliar como tratamento inicial. O implante de prótese biliar antes da cirurgia é recomendado para pacientes com icterícia sintomática ou pacientes assintomáticos que tenham níveis de bilirrubina total superior a 15 mg/dL. Outro fator que também influencia no alto índice de drenagem biliar pré operatória é o atraso para realização da cirurgia definitiva e por isso, muitos autores defendem a colocação de prótese biliar para evitar descompensação das vias biliares ou colangite.

Nos casos em que o paciente não é candidato à cirurgia oncológica ou nos casos de tratamento paliativo pode se optar por abordagens minimamente invasivas como a: ressecção endoscópica (ampulectomia), ablação por laser e terapia fotodinâmica (SAITO et al., 2008).

A abordagem inicial dos pacientes com suspeita clínica de neoplasias periampulares deve ser realizada conforme o fluxograma abaixo (quadro 04).

Quadro 04. Algoritmo de abordagem de lesões ampulares suspeitas.

Fonte: Extraído de Panzeri et al. (2015)

Tratamento sistêmico

O impacto do tratamento adjuvante nas neoplasias ampulares é controverso e a decisão terapêutica deve ser individualizada. O benefício da adjuvância foi demonstrado em estudos pequenos ou séries retrospectivas, uma vez que a maioria dos estudos randomizados incluiu não apenas os carcinomas ampulares que tendem a apresentar melhor prognóstico, mas sim todas as neoplasias periampulares (TAKADA T et al., 2008; NEOPTOLEMOS, et al, 2012).

No estudo internacional ESPAC – 3 (*European Study Group for Pancreatic Cancer*) foram randomizados 428 pacientes com neoplasia periampular (297 ampular, 96 vias biliares, 35 outras) para receberem 5-fluouracil associada ao ácido

folínico *versus* gencitabina isolada *versus* observação. O tratamento adjuvante mostrou uma tendência de benefício na sobrevida global, porém os resultados não mostraram impacto significativo na sobrevida mediana em relação aos que não receberam tratamento adjuvante (43,1 *versus* 35,2 meses, HR: 0,77 IC 95%:[0,57-1,05] p:0,25). Não obstante, em segunda análise incluindo apenas os tumores ampulares, o uso da gencitabina proporcionou um ganho na sobrevida comparada ao grupo de observação (71 *versus* 41 meses). Neste estudo não houve diferença de resposta ao tratamento baseado no padrão histopatológico do tumor. Os pacientes com histologia do tipo pancreatobiliar atingiram sobrevida mediana de 56 meses enquanto os que tinham histologia intestinal a sobrevida foi de 43,1 meses (p=0,28) (NEOPTOLEMOS, et al., 2012).

Estudo japonês multicêntrico e randomizado que comparou o tratamento adjuvante (mitomicina C e 5-fluouracil) *versus* observação em 508 neoplasias periampulares mostrou ganho de sobrevida em cinco anos apenas nos carcinomas de vesícula biliar (26 *versus* 14%), em contrapartida, sem benefício evidente nos carcinomas ampulares (28 *versus* 34%) (TAKADA T et al., 2008).

Os resultados dos estudos clínicos não são definitivos e, portanto, não há um consenso específico para o manejo de pacientes com carcinoma ampular após ressecção completa. A expectativa de benefício clínico da adjuvância surgiu a partir dos resultados de pequenos ensaios e estudos retrospectivos envolvendo tumores periampulares (TAKADA T et al., 2008; NEOPTOLEMOS, et al, 2012).

Diversos especialistas não recomendam tratamento adjuvante devido ao melhor prognóstico quando comparado às demais neoplasias periampulares (NATHAN et al., 2007; ALBORES-SAAVEDRA et al., 2009), porém, apesar da alta taxa de ressecção potencialmente curativa, mais da metade dos pacientes morrem por recidiva da doença, inferindo então a necessidade da realização de algum tratamento sistêmico. A inclusão desse grupo de pacientes em ensaios clínicos para terapia adjuvante é uma opção viável diante da falta de padronização de tratamento.

Em contrapartida ao tratamento adjuvante, o tratamento paliativo é bem estabelecido. O prognóstico dos pacientes com neoplasia ampular irresssecável é

reservado sendo necessária uma terapia não cirúrgica capaz de aumentar a sobrevida e qualidade de vida destes pacientes. A quimioterapia de combinação com gencitabina e cisplatina é recomendada como a quimioterapia de primeira linha com alto nível de evidência científica (OKUSADA et al., 2010; VALL et al., 2010). Dois estudos randomizados fase III mostraram superioridade da associação de gencitabina com cisplatina em comparação a cisplatina isolada, além disso, a taxa de eventos adversos graves é baixa e pode ser utilizado com segurança (OKUSADA et al., 2010; VALL et al., 2010). Outras combinações demonstradas para tratamento sistêmico no cenário metastático são associação de capecitabina e oxaliplatina (OVERMAN; VARADHACHARY; KOPETZ, 2009) ou gencitabina e oxaliplatina com ou sem erlotinibe (LEE; PARK; CHANG, 2012), porém todos estes estudos utilizaram uma população muito pequena de pacientes com neoplasia ampular o que dificulta a generalização desses resultados como alto nível de evidência.

Radioterapia

Embora a sobrevida dos adenocarcinomas de ampola de Vater seja maior em relação às outras neoplasias periampulares, o grande problema desta entidade são as recidivas locais que acontecem em mais das metades dos casos e contribuem para a mortalidade. Inicialmente, alguns centros aventaram a hipótese de benefício da radioterapia adjuvante nos pacientes portadores de adenocarcinoma ampular baseando-se na melhora de sobrevida em pacientes com câncer de pâncreas que foram tratados com RT adjuvante, uma vez que, nos estudos de pâncreas, também foram incluídos alguns pacientes portadores de outras neoplasias periampulares (KALSER; ELLENBERG, 1985; KLINKENBIJL et al., 1999).

Em seguida, os resultados dos estudos de RT adjuvante para adenocarcinoma ampular foram conflitantes, com alguns estudos mostrando ganho de sobrevida global (NARANG et al., 2011; PALTA et al., 2012) e outros, porém, sem comprovação do benefício e por vezes até com declínio de sobrevida global

(SIKORA et al., 2005; KRISHNAN et al., 2008; KIM et al., 2009; ZHOU et al., 2009). Devido à falta de concordância nestas coortes, o tratamento adjuvante com radioterapia permanece questionável.

Um estudo com bancos de dados de SEER corrobora o não benefício da RT adjuvante após ressecção com intenção curativa de adenocarcinoma ampular. Os autores observaram que a RT adjuvante além de não propiciar ganho na sobrevida, apresentava ainda uma tendência à piora da sobrevida global na população global. Entretanto a grande limitação desse estudo é que se trata de uma coorte retrospectiva sem que houvesse um equilíbrio entre os grupos e, os pacientes que receberam RT adjuvante, em sua maioria eram de pior prognóstico com tumores T3/T4 e presença de linfonodos regionais acometidos e por isso já teriam pior sobrevida independente do tratamento adjuvante (MIURA et al., 2014).

A RT externa pode ser utilizada em pacientes com neoplasia irresssecável com objetivo de prolongar a sobrevida, aumentar a patência da prótese biliar e para o controle paliativo da dor. Muitos estudos comprovam que a RT foi superior ao tratamento paliativo exclusivo (TOLLENAAR et al., 1991; SAITO et al., 2008). O uso de doses acima de 50Gy no campo de radiação é necessário para prolongar sobrevida, porém aumenta o risco de lesões dos órgãos adjacentes. Em geral, doses em torno de 80Gy são capazes de controlar a doença, portanto o *boost* com braquiterapia intraluminal contribui para diminuir os efeitos colaterais, melhora a taxa de resposta e prolonga o tempo de recidiva (SHIN et al., 2003).

Diferentemente de outras neoplasias do trato gastrointestinal como estômago, esôfago e pâncreas, não há comprovação de benefício com concomitância de RT e quimioterapia (HEJNA et al., 1998). Um estudo pequeno com apenas 12 pacientes portadores de adenocarcinoma ampular ressecado, porém considerados de alto risco para recidivas – linfonodos positivos, T3/T4, margens positivas – mostrou uma tendência a benefício com a quimiorradioterapia adjuvante baseada em fluoruracila como nos casos de adenocarcinoma pancreático (MEHTA et al., 1996).

PROGNÓSTICO

Os adenocarcinomas ampulares apresentam melhor prognóstico que os demais tumores periampulares, com sobrevida global em 5 anos em torno de 50% comparada a 10-20% de sobrevida dos adenocarcinomas pancreáticos (JEAN; DUA, 2003; FISCHER; ZHOU, 2004; TUNCER et al., 2011). A localização da ampola de Vater propicia o surgimento precoce dos sintomas com sinais de obstrução biliar logo em estágio inicial, além disso, os adenocarcinomas ampulares estão mais distantes dos vasos mesentéricos e tronco celíaco o que favorece margens livres de ressecção aumentando as taxas de sobrevida em comparação às outras neoplasias.

Apesar do prognóstico favorável, 32% a 44% dos pacientes apresentam recidiva local ou à distância. Os principais fatores prognósticos para o carcinoma ampular são: estadiamento TNM, doença linfonodal metastática, grau de diferenciação histológica, invasão angiolinfática, invasão perineural e padrão histopatológico (HE et al., 2014).

A profundidade da invasão tumoral, presença de linfonodos positivos e tumores pobremente diferenciados, bem como margens comprometidas têm sido relatados, em vários estudos, como fatores de pior prognóstico (TIO et al., 1990; MULLER et al., 1994; MUKAI; YASUDA; NAKAJIMA, 1995; PALAZZO, 1998; BUSCAIL et al., 1999; MIDWINTER et al., 1999; KUBO et al., 1999; BENHAMICE et al., 2000; DEFRAIN et al., 2005; MORRIS-STIFF et al., 2009). O comprometimento das margens cirúrgicas é um fator prognóstico adverso em relação às ressecções com margens negativas, com mediana de sobrevida de 11,3 meses versus 59,5 meses, respectivamente (HOWE et al., 1998).

O *status* linfonodal tem sido bem caracterizado como um fator prognóstico nos adenocarcinomas ampulares e conseqüentemente o número de linfonodos acometidos influenciam na sobrevida dos pacientes (SAKATA et al., 2007; SIERZEGA et al., 2009; SAKATA et al., 2011; ZHOU et al., 2013; AMIN et al., 2017). Sakata et al. (2011) mostraram que 63% dos pacientes com acometimento de 1 a 3

linfonodos estavam vivos em 5 anos e dentre aqueles que tinham 4 ou mais linfonodos positivos nenhum estavam vivos após 5 anos do diagnóstico.

Chen et al. (2015) em publicação recente de coorte incluindo 194 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma ampular demonstraram que dentre os fatores clínico-patológicos convencionais o estágio do tumor, grau de diferenciação, invasão perineural e *status* linfonodal poderiam prever significativamente o prognóstico dos pacientes, enquanto as outras características avaliadas como sexo, idade, tamanho do tumor e invasão angiolinfática não apresentaram associação significativa com o desfecho clínico desses pacientes.

Outra questão importante levantada por estes autores é que não apenas o acometimento linfonodal está relacionado ao prognóstico, mas também o número de linfonodos ressecados (CHEN et al., 2015). A recomendação da AJCC é que seja realizada a linfadenectomia com no mínimo 12 linfonodos para se realizar um estadiamento adequado (AMIN et al., 2017). Doepker et al. (2016) evidenciaram que a extração de menos de doze linfonodos contribui para menor taxa de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Neste mesmo estudo, o acometimento linfonodal não mostrou interferência significativa na sobrevida global dos pacientes com adenocarcinoma ampular ressecados, entretanto, mostrou piores taxas de sobrevida livre de progressão em comparação aqueles sem doença linfonodal ($p < 0,001$).

Em relação à histologia, o subtipo pancreatobiliar apresenta pior prognóstico com sobrevida global em 5 anos de apenas 25% a 47,8% e um risco de mortalidade três vezes maior do que o subtipo intestinal (WESTGAARD et al., 2008; KIM et al., 2011).

Em alguns estudos, a incidência de metástase linfonodal foi significativamente maior nos casos de tumores pancreatobiliares em comparação aos pacientes com tumor tipo intestinal, em alguns estudos (KIMURA et al., 1994; KIM et al., 2009; KIM et al., 2011). Além disso, os tumores do tipo pancreatobiliar frequentemente se apresentavam com estágio T avançado e maior incidência de invasão perineural em relação ao tipo intestinal (KIM et al., 2011).

Ao avaliar o *status* linfonodal, observou-se que pacientes com padrão intestinal e sem metástases linfonodal apresentavam sobrevida em 5 anos de 88%, enquanto que os pacientes com padrão pancreatobiliar e metástases linfonodal tinham pior prognóstico com sobrevida em 5 anos de apenas 20% (CHANG et al., 2013).

No Brasil, os dados sobre os fatores prognósticos do carcinoma ampular são escassos, dificultando a padronização do tratamento desta neoplasia. A estratificação histomolecular baseada em imuno-histoquímica pode permitir um melhor delineamento dos grupos prognósticos, além de ajudar no aperfeiçoamento das estratégias terapêuticas conhecidas, melhorar a interpretação os ensaios clínicos já existentes e facilitar o desenvolvimento de projetos futuros.

JUSTIFICATIVA

2. JUSTIFICATIVA

O presente trabalho justifica-se pela necessidade de obter dados locais que correlacionam a sobrevida com os achados histológicos, permitindo assim, uma padronização e criação de protocolo específico visando uma conduta adequada baseando-se nas informações imunofenotípicas das neoplasias de ampola de Vater.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo são:

1. Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de adenocarcinoma de ampola de Vater do HCFMRP-USP
2. Estudar a associação entre os tipos histopatológicos do adenocarcinoma ampular e a expressão imuno-histoquímica dos marcadores.
3. Identificar marcadores prognósticos no adenocarcinoma ampular.
4. Analisar a sobrevida global dos pacientes com adenocarcinoma de ampola de Vater

CASUÍSTICA E MÉTODOS

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de uma coorte retrospectiva baseado no levantamento de dados clínicos e laboratoriais em prontuário médico com associação de análise histopatológica e imuno-histoquímica de adenocarcinomas ampulares de pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) correlacionando com a sobrevida global.

O presente estudo obteve aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP (Processo HCRP nº 4804/2015) e o protocolo utilizado neste estudo esteve em conformidade com a diretriz ética de 1975 da Declaração de Helsinki.

CASUÍSTICA

A população do estudo constituiu-se de 27 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de ampola de Vater, de ambos os sexos, com idade maior ou igual a 18 anos, submetidos a ressecção do tumor primário pela equipe médica do Serviço de Gastrocirurgia do HCFMRP-USP no período de 2007 a 2013, que possuíam amostras de tecido tumoral processados e armazenados no Serviço de Patologia do HCFMRP-USP.

4.2.1 Critérios de inclusão

- a) Pacientes adultos (idade maior ou igual a 18 anos) de ambos os sexos, com diagnóstico histopatológico confirmado de carcinoma ampular, segundo os critérios da OMS;
- b) Possuir material biológico tumoral armazenado junto ao Serviço de Patologia do HCFMRP-USP;
- c) Pacientes submetidos a procedimento cirúrgico com intenção curativa;

4.2.2. Critérios de exclusão

- a) Pacientes com doença metastática ou irresssecável ao diagnóstico;
- b) Outros subtipos histológicos que não adenocarcinoma de ampola de Vater;
- c) Adenocarcinoma de pâncreas, do ducto biliar ou do duodeno que envolve secundariamente as neoplasias da ampola;
- d) Ausência de informações clínicas detalhadas em prontuário médico;
- e) Ausência de material suficiente para nova avaliação histológica e imuno-histoquímica;

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E SEGUIMENTO

Os dados de anamnese, exame físico, descrição cirúrgica, achados intra-operatórios, evolução pós-operatória, seguimento clínico-radiológico e desfecho clínico foram obtidos através de revisão de prontuários dos pacientes no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HCFMRP-USP. Os resultados de exames laboratoriais e anatomopatológicos (tamanho do tumor, invasão perineural e/ou angiolinfática, *status* de margens, linfonodos ressecados e linfonodos acometidos, grau de diferenciação celular) foram obtidos através do sistema informatizado do Hospital - ATHOS.

As características clínicas incluídas na análise são: sexo (masculino e feminino), idade ao diagnóstico, cor/raça (branco, pardo, preto, amarelo ou indígena), tabagismo, etilismo, presença de dor abdominal, icterícia, colúria, hipocolia fecal, náuseas/vômitos, perda ponderal >10% e tipo de quimioterápico realizado. Quanto aos exames laboratoriais foram analisados a dosagem sérica de fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase, bilirrubina total, hemoglobina e os marcadores tumorais CA19.9 e CEA. Em relação às características histopatológicas foram incluídas na análise: grau de diferenciação tumoral (bem diferenciado, moderadamente diferenciado, pouco diferenciado e indiferenciado), presença de invasão angiolinfática, invasão perineural e estadiamento segundo a classificação TNM da *Union Internationale pour Le Controle Du Cancer* (AMIN et al., 2017).

Quanto ao desfecho clínico, foi avaliada a sobrevida global como o tempo decorrido da data do diagnóstico do tumor até a data do óbito do paciente.

CRITÉRIOS MORFOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

O adenocarcinoma ampular foi definido como aquele originado microscopicamente da ampola de Vater. Grandes tumores envolvendo o pâncreas, as vias biliares e/ou o duodeno foram tratados como ampulares quando centrados na ampola de Vater, sendo a definição dada pelo patologista. Outros tumores periampulares de origem biliar, duodenal, pancreática foram excluídos, assim como os tumores de histologia diferente de adenocarcinoma.

A definição entre os padrões histopatológicos foi baseada na classificação de Albores-Saavedra, Henson e Klimstra (2000). Tumores histologicamente semelhantes ao adenocarcinoma colorretal, com predomínio de células colunares, núcleos ovais de tamanhos semelhantes e arranjo pseudoestratificado foram considerados como subtipo intestinal. Tumores similares ao adenocarcinoma de pâncreas, exibindo projeções papilares, estroma densamente desmoplásico, com predomínio de células cuboides ou colunares baixas, sem pseudoestratificação, com núcleos arredondados e de tamanhos variados foram designados como pancreatobiliares.

REVISÃO HISTOLÓGICA E IMUNO-HISTOQUÍMICA

As lâminas e blocos referentes aos carcinomas ampulares foram obtidos junto ao arquivo do Serviço de Patologia do HCFMRP-USP. Foi realizada revisão histopatológica com morfologia pelo método de coloração por H&E (hematoxilina-eosina) por patologista experiente e a partir desta revisão foi selecionada a amostra tumoral mais representativa de cada caso para a realização de imuno-histoquímica.

Os anticorpos primários utilizados foram: CK7, tipicamente expresso em tumores pancreatobiliares; CK20, tipicamente expresso em tumores gastrintestinais

baixos; CDX2, um fator de transcrição intestinal; MUC1, um marcador de diferenciação pancreatobiliar; MUC2, um marcador de diferenciação intestinal (*goblet cell*); e MUC5AC, um marcador de mucina foveolar. Os clones e diluições são descritos na tabela 02.

Para as reações de imuno-histoquímica foram utilizados cortes histológicos de 4µm de espessura depositados em lâminas com carga elétrica (*StarFrost, Knittel Glass, Objektträger, Germany*). Para a recuperação antigênica, as lâminas foram condicionadas em tampão citrato 10 mmol/l, pH 6.0, expostas à panela a vapor por 45 minutos, resfriadas em temperatura ambiente e lavadas em tampão fosfato salino (PBS). Para a detecção da MUC1, MUC2, MUC5AC, CDX-2, CK20 e CK7, foi realizado o bloqueio da peroxidase endógena com peróxido de hidrogênio a 3% e PBS por 10 minutos, bloqueio de proteínas com soro de cavalo (SN cavalo, S.2000, Vector Laboratories, Inc. Burlingame, CA 94010) por 15 minutos.

Os anticorpos primários foram incubados em temperatura ambiente por 60 minutos. A seguir foram realizadas duas lavagens com TBST (*10mM phosphate buffered saline pH 7,4, 0,05%, Tween 20*) por 5 minutos. Sistema de amplificação *Mach 4 Universal HRP- Polymer Detection System*. Aplicação de 100 µl do reagente Camundongo Probe e incubação por 15 minutos, seguido de aplicação de 100µl do reagente polímero HRP e incubação durante 30 minutos (*Mach 4, Biocare Medical Universal HRP, Polymer Detection System, BIR 4012L, 4040 Pike Lane, Concord. CA, 94520, USA*). As lâminas foram contra-coradas com Hematoxilina de Harris; desidratadas e montadas com Entellan (*Merck KGaA, Darmstadt, Germany*).

Tabela 02. Relação dos anticorpos primários utilizados nas reações imuno-histoquímicas

Anticorpo Primário	Clone	Marca	Diluição
Anti CK7	OV-TL 12/30	Cell Marque	1:150
Anti CK20	Ks20.8	Cell Marque	1:500
Anti CDX2	EPR2764Y	Cell Marque	1:200
Anti MUC1	MRQ17	Cell Marque	1:100
Anti MUC2	MRQ18	Cell Marque	1:50
Anti MUC5AC	MRQ19	Cell Marque	1:100

Fonte: Autor (2017)

4.3.1. Análise das reações imuno-histoquímicas

Amostras de mucosa intestinal normal foram usadas como controle positivo para MUC1, MUC2, MUC5AC, CDX2, CK20. Amostras de carcinoma de células escamosas foram utilizadas como controle positivo para CK17. Os controles negativos foram preparados através da omissão dos anticorpos primários.

As análises histopatológicas foram realizadas em microscópio com luz convencional, sendo examinados cerca de dez campos de maior aumento para cada reação imuno-histoquímica nos cortes histológicos convencionais.

As marcações imuno-histoquímicas foram consideradas como negativa ou positiva. Foram consideradas positivas as células neoplásicas malignas que exibiam mais que 25% de marcações citoplasmáticas para MUC1, MUC2, MUC 5AC, CK20, CK 7 ou nuclear para CDX-2, assim como no painel imuno-histoquímico realizado por Ang et al. (2014).

4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises descritivas das variáveis quantitativas contínuas foram apresentadas em média, desvio padrão, frequência absoluta e percentual para análise dos valores numéricos. O teste exato de Fisher foi utilizado para comparação de resultados de variáveis categóricas (expressão imuno-histoquímica). Para avaliação do desempenho diagnóstico dos marcadores imuno-histoquímicos foram calculadas as medidas de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos.

Para analisar a sobrevida global em relação às variáveis de interesse, inicialmente foi proposto o método de *Kaplan-Meier* seguido do teste de *Log-rank*. Já para relacionar o tempo de sobrevida com variáveis de interesse e quantificar o risco de óbito, foi proposto o modelo de riscos proporcionais de *Cox* (Lee, 2003). Este modelo calcula o *Hazard Ratio* (HR) que fornece o quanto uma categoria tem de risco de vir a óbito em relação à outra. A perda de seguimento ou a ausência da informação foi considerada como dado censurado. Os pacientes foram avaliados a partir da data do procedimento cirúrgico até a data de óbito (evento de interesse) ou último contato ambulatorial ou telefônico.

Para estimar o *Odds Ratio* foi utilizado o método de regressão logística exata simples, descrita por Cox (1970). Todos os gráficos apresentados foram feitos com o auxílio do software R, versão 3.3.2 e as análises, através do software estatístico SAS versão 9.2 (SAS Institute, Cary, NC). Para todas as comparações adotou-se um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

ANÁLISE DESCRITIVA

Vinte e sete pacientes com neoplasia maligna de papila duodenal submetidos à ressecção cirúrgica entre 2007 e 2013 foram incluídos no estudo. A média etária dos pacientes foi de 63,6 anos com variação de 32 a 87 anos e mediana de 62 anos. Quatorze pacientes eram mulheres (51,9%) e treze eram homens (48,1%). Vinte e três eram brancos (85,2%), quatro (14,8%) eram negros e nenhum paciente se autodeclarou pardo, indígena ou amarelo. Aproximadamente 30% dos pacientes do estudo eram tabagistas e 25,9% eram etilistas.

Dentre os sintomas pré-operatórios os mais frequentes foram os relacionados à síndrome colestática: icterícia (88,9%), colúria (81,5%) e hipocolia fecal (77,8%). Dezenove pacientes apresentaram perda ponderal significativa, ou seja, maior que um décimo do peso corporal habitual (70,4%). Treze pacientes tinham dor abdominal (48,1%) ao diagnóstico e, nove queixavam-se de náuseas ou vômitos (33,3%). Os achados de imagem mais prevalentes ao diagnóstico foram dilatação de vias biliares extra-hepáticas (88,9%) e intra-hepáticas (85,2%), invasão vascular em 88,9% dos casos e presença de massa periampular mensurável em 48,1% dos pacientes.

Dezoito pacientes (66,7%) foram submetidos a gastroduodenopancreatectomia (cirurgia de Whipple), 29,6% foram submetidos a duodenopancreatectomia com preservação pilórica e apenas um paciente foi submetido a ampulectomia endoscópica (tabela 03).

As médias e desvio padrão dos resultados dos exames laboratoriais pré-operatórios são descritos na tabela 04. Em relação aos valores de referência de normalidade as dosagens de CA19.9, fosfatase alcalina, bilirrubinas total e gama-glutamil transferase foram os exames laboratoriais que estavam mais alterados

neste grupo de pacientes. Nos doentes avaliados o valor médios de CA19.9 sérico foi de $618,7 \pm 1092,8$ UI/mL e a dosagem pré-operatória sérica de antígeno carcinoembrionário foi de $7,11 \pm 4,54$ ng/mL.

Tabela 03. Características dos pacientes com adenocarcinoma ampular .

	n (27)
Média Etária	63,63
Sexo	
Masculino	13 (48,1%)
Feminino	14 (51,9%)
Cor/Raça	
Branco	23 (85,2%)
Negro	4 (14,8%)
Tabagismo	8 (29,6%)
Etilismo	7 (25,9%)
Sintomas iniciais	
Dor abdominal	13 (48,1%)
Icterícia	24 (88,9%)
Colúria	22 (81,5%)
Hipocolia fecal	21 (77,8%)
Náuseas/Vômitos	9 (33,3%)
Perda Ponderal >10%	19 (70,4%)
Achados de imagem	
Massa periampular	13 (48,1%)
Dilatação de VVBB intra-hepáticas	23 (85,2%)
Dilatação de VVBB extra-hepáticas	24 (88,9%)
Invasão vascular	24 (88,9%)
Cirurgia realizada	
DP com preservação de piloro	8 (29,6%)
Gastroduodenopancreatectomia (Whipple)	18 (66,7%)
Ampulectomia endoscópica	1 (3,7%)

VVBB: vias biliares

Fonte: Autor (2017)

Tabela 04. Valores médios de exames laboratoriais pré-operatórios dos pacientes com adenocarcinoma ampular

Exames laboratoriais pré-operatórios	
Hemoglobina (g/dl)	11,97 $\pm$ 1,69
Fosfatase Alcalina	1416 $\pm$ 1095,4
Bilirrubina total (mg/dl)	13,19 $\pm$ 11,42
Gama GT	659,5 $\pm$ 609,9
Albumina (g/dl)	3,48 $\pm$ 0,48
CA 19.9	618,7 $\pm$ 1092,8
CEA	7,11 $\pm$ 4,54

CEA: antígeno carcinoembrionário

Fonte: Autor (2017)

A taxa de complicações pós-operatórias foi de 51,9% dentre todos os pacientes incluídos no estudo. A fístula pancreática foi a mais frequente, ocorrendo em 29,6% dos casos e não foi necessário reabordagem cirúrgica em nenhum paciente. Três casos de óbitos no pós-operatório tardio, sendo dois relacionados a fístula pancreática e um paciente por hemorragia digestiva alta (tabela 05).

Tabela 05. Mortalidade e complicações pós-operatórias dos pacientes com adenocarcinoma ampular.

	n=27
Óbito pós operatório	3 (11,1%)
Complicações	
Fístula Pancreática	8 (29,6%)
Infecção Ferida Operatória	3 (11,1%)
Deiscência de FO	1 (3,7%)
Hemorragia Digestiva Alta	1 (3,7%)
Insuficiência Renal Aguda	1 (3,7%)

FO: ferida operatória

Fonte: Autor (2017)

Todas as margens de ressecção cirúrgica foram negativas. O tamanho médio do tumor foi de 2,4cm, variando de 0,8 a 8,9cm. Quanto ao grau histológico, quatro tumores eram bem diferenciados (14,8%), dezenove eram moderadamente diferenciados (70,4%) e quatro eram pouco diferenciados (14,8%). Todos os pacientes foram estadiados de acordo com a classificação TNM da AJCC, sendo estágio IA: 2 pacientes (7,4%), estágio IB: 5 pacientes (18,5%), estágio IIA: 7 pacientes (25,9%), estágio IIB: 10 pacientes (37%) e estágio III: 3 pacientes (11,1%) conforme demonstrado na tabela 06.

Tabela 06. Características patológicas dos adenocarcinomas ampulares.

	n=27
Tamanho do tumor (cm)	2,4 ± 1,8
Grau histológico	
Bem diferenciado	4 (14,8%)
Moderadamente diferenciado	19 (70,4%)
Pouco diferenciado	4 (14,8%)
Invasão Angiolinfática	10 (39%)
Invasão Perineural	9 (33,5%)
TNM	
IA	2 (7,4%)
IB	5 (18,5%)
IIA	7 (25,9%)
IIB	10 (37%)
III	3 (11,1%)

Fonte: Autor (2017)

Todos os blocos de parafina foram revisados por patologista que não teve acesso ao laudo prévio do anatomopatológico e definiu os tipos histológicos em pancreatobiliar ou intestinal de acordo com a definição de Albores-Saavedra, Henson e Klimstra (2000).

Dentre os pacientes analisados, dezesseis foram submetidos à quimioterapia adjuvante (59,3%) e onze não realizaram quimioterapia (40,7%), sendo três devido a óbito por complicações pós-operatórias e oito pacientes que fizeram seguimento clínico sem tratamento adjuvante.

ANÁLISE IMUNO-HISTOQUÍMICA

Os tumores foram classificados de acordo com o tipo histológico em adenocarcinoma tipo intestinal em 17 casos (63%) e, adenocarcinoma tipo pancreatobiliar em 10 casos (37%).

A expressão imuno-histoquímica de CK7, CK20, CDX2, MUC1, MUC2 e MUC5AC foram analisadas em todas as amostras conforme mostra a tabela 07.

A expressão dos marcadores CK20, MUC 2 e CDX 2 foram mais frequentes nos tumores do tipo intestinal (figura 04), já os marcadores CK7, MUC 1 e MUC5AC foram expressos com maior frequência no tipo pancreatobiliar (figura 05). O marcador CDX2 foi expresso em 94,1% dos adenocarcinomas do tipo intestinal, enquanto nenhum tumor do tipo pancreatobiliar apresentou expressão positiva para esse marcador ($p<0,01$). Particularmente em relação ao tipo pancreatobiliar, 100% apresentaram marcação positiva para o MUC1 e 80% para o CK7.

Tabela 07. Expressão imuno-histoquímica e padrão histológico dos adenocarcinomas ampulares.

Expressão	Resultado	Intestinal n=17 (%)	Pancreatobiliar n=10 (%)	p
CK7	Positivo	8 (47,1)	8 (80,0)	0,12
	Negativo	9 (52,9)	2 (20,0)	
CK20	Positivo	8 (47,1)	1 (10,0)	0,09
	Negativo	9 (52,9)	9 (90,0)	
CDX2	Positivo	16 (94,1)	0 (0,0)	<0,01
	Negativo	1 (5,9)	10 (100)	
MUC1	Positivo	15 (88,2)	10 (100)	0,52
	Negativo	2 (11,8)	0 (0,0)	
MUC2	Positivo	8 (47,1)	1 (10,0)	0,09
	Negativo	9 (52,9)	9 (90,0)	
MUC5AC	Positivo	11 (64,7)	7 (70,0)	0,99
	Negativo	6 (35,3)	3 (30,0)	

Fonte: Autor (2017)

Figura 04. Fotomicrografias do perfil imuno-histoquímico do Adenocarcinoma ampular tipo intestinal. (A) Marcação nuclear (seta) do CDX2 nas células neoplásicas (imuno-histoquímica CDX2, aumento de 400X); (B) Expressão citoplasmática (seta) da CK20 nas células neoplásicas (imuno-histoquímica CK20, aumento de 400X); (C) Expressão citoplasmática (seta) da MUC2 nas células neoplásicas (imuno-histoquímica MUC2, aumento de 400X).

Fonte: Autor (2017)

Figura 05. Fotomicrografias do perfil imuno-histoquímico do Adenocarcinoma ampular tipo pancreatobiliar. (A) Ausência de marcação nuclear (seta) do CDX2 nas células neoplásicas (imuno-histoquímica CDX2, aumento de 400X). (B) Expressão citoplasmática (seta) da CK7 nas células neoplásicas (imuno-histoquímica CK7, aumento de 400X). (C) Expressão citoplasmática (seta) da MUC1 nas células neoplásicas (imuno-histoquímica MUC1, aumento de 400X).

Fonte: Autor (2017)

A associação de CK7 e MUC1 apresentou alta sensibilidade (80%) para o subtipo pancreatobiliar, porém apresentou baixa especificidade (52,94%) pois também teve uma grande frequência de marcação do tipo intestinal.

As associações CK20 e CDX2 ou MUC2 e CDX2 apresentavam especificidade de 100% para o subtipo intestinal, pois nenhum paciente com subtipo pancreatobiliar apresentou positividade para estas associações (tabela 08).

Tabela 08. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da associação de marcadores imuno-histoquímicos para determinação dos tipos histológicos dos adenocarcinomas ampulares.

	TIPO PANCREATOBILIAR	TIPO INTESTINAL
MUC 1 e CK 7	Sensibilidade: 80% Especificidade: 52,94% VPP: 50% VPN: 81,2%	
CDX2 e MUC2		Sensibilidade: 47,060% Especificidade: 100% VPP: 100% VPN: 52,63%
CDX2 e CK20		Sensibilidade: 47,06% Especificidade: 100% VPP: 100% VPN: 52,63%
VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo		

Fonte: Autor (2017)

ANÁLISE DE SOBREVIDA

A sobrevida global em toda a série foi de 85% em doze meses, 63% em vinte e quatro meses e 46% em trinta e seis meses. A média global de sobrevida foi de

40,26 meses. Foram avaliadas a sobrevida das variáveis: tipo histológico, estadiamento TNM e realização de quimioterapia conforme descrito na tabela 09.

Tabela 09. Probabilidade de sobrevida em 12, 24 e 36 meses quanto as variáveis tipo histológico, estadiamento TNM e realização de quimioterapia.

Descritivas – Sobrevida							
Variáveis	Prob. em 12 meses	Prob. em 24 meses	Sobrevida Prob. em 36 meses	Média (IC 95%)	Total	Total de óbito	Teste de Log-rank
Tipo histológico							
Intestinal	0,94	0,67	0,57	34,11 (24,98 ; 83,07)	17	8	0,49
Pancreatobiliar	0,70	0,58	0,29	37,98 (14,78 ; 66,96)	10	7	
TNM							
I / IIa	0,71	0,71	0,43	45,77 (16,67 ; 74,87)	7	5	0,90
IIb/III	0,89	0,58	0,48	32,30 (23,90 ; 40,71)	20	10	
Quimioterapia							
Não	0,71	0,51	0,30	37,12 (15,57 ; 67,63)	11	8	0,30
Sim	0,94	0,71	0,59	35,83 (26,57 ; 87,92)	16	7	

Fonte: Autor (2017)

Quanto ao tipo histológico, a probabilidade dos pacientes do tipo intestinal estarem vivos em doze meses era de 94%, enquanto do tipo pancreatobiliar era de 70%. Aos 24 meses a probabilidade de estarem vivos era de 67% para o intestinal e 58% para o tipo pancreatobiliar. Em 36 meses, a probabilidade dos pacientes estarem vivos ainda é menor no grupo pancreatobiliar (29%) em comparação ao tipo intestinal (57%), embora este resultado não tenha sido estatisticamente significativo ($p = 0,49$). A média de sobrevida no tipo histológico intestinal foi de 34,11 meses (IC 95%: 24,98 - 83,07) e no grupo de tipo histológico pancreatobiliar foi de 37,98 meses após o tratamento cirúrgico ($p=0,49$).

Quadro 05. Curva Kaplan-Meier para sobrevida de acordo com o tipo histológico (intestinal x pancreatobiliar).

Fonte: Autor (2017)

Para a avaliação de sobrevida em relação ao grupamento TNM, foram agrupados os pacientes estádios I e IIA, pois estes representam pacientes com doença localizada se acometimento linfonodal e agrupados os pacientes IIB e III pois representam os pacientes com doença localmente avançada ou seja, com acometimento linfonodal. A probabilidade de estarem vivos em 12 meses era de 71% x 89%, em 24 meses era de 71% x 58% e, em 36 meses era de 43% x 48% em 36 meses dos pacientes sem acometimento linfonodal e com acometimento

linfonodal, respectivamente. A média de sobrevida no grupo de pacientes com estágio clínico I/IIA foi de 45,77 meses e no grupo de estágio clínico IIB/III foi de 32,30 meses ($p=0,90$).

Quadro 06. Curva Kaplan-Meier para sobrevida de acordo com o estadiamento clínico (I/IIA x IIB/III).

Fonte: Autor (2017)

Em relação à realização ou não de quimioterapia, a probabilidade de estarem vivos foi de 71%, 51% e 30% em dose, vinte e quatro e trinta e seis meses

respectivamente para aqueles que não realizaram quimioterapia com média de sobrevida de 37,12 meses. Já para o grupo que realizou quimioterapia a média de sobrevida foi de 35,83 meses com 94% de probabilidade de estarem vivos nos primeiros doze meses, 71% de chance em vinte e quatro meses e 59% em trinta e seis meses. Não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,30$)

Quadro 07. Curva Kaplan-Meier para sobrevida de acordo com a realização ou não de quimioterapia adjuvante.

Fonte: Autor (2017)

Na análise de regressão de COX, foi confirmado a ausência de diferença estatística de sobrevida global no presente estudo quanto as variáveis tipo histológico, estadiamento e realização de quimioterapia (tabela 10).

Tabela 10. Modelo de regressão de Cox considerando o Tempo até o óbito (meses).

Variáveis		Modelo Bruto				Modelo Ajustado			
		HR	IC 95%		Valor p	HR	IC 95%		Valor p
Idade	Contínua	1,02	0,98	1,07	0,36	1,02	0,94	1,09	0,68
Tipo histológico	Pancreatobiliar vs Intestinal	1,45	0,50	4,20	0,49	0,83	0,15	4,68	0,83
TNM	IIb/III vs I/IIa	1,08	0,33	3,50	0,90	2,15	0,48	9,55	0,32
Quimioterapia	Não vs Sim	1,74	0,60	5,02	0,31	2,55	0,56	11,74	0,23

Fonte: Autor (2017)

Nenhuma variável avaliada interferiu na sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma ampular.

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

A ampola de Vater está localizada na segunda porção do duodeno em sua parede póstero-medial, onde ocorre a junção do trato biliopancreático ao trato digestivo, através do ducto colédoco e ducto pancreático que desembocam na mucosa duodenal (KIMURA et al., 2004). É uma região de transição de epitélios (mucosa intestinal e epitélio mucinoso simples pancreatobiliar) frequentemente expostos a enzimas digestivas e substâncias químicas tornando-se uma área susceptível para o desenvolvimento de neoplasias. Entretanto, a incidência dos adenocarcinomas nesta localização é rara e menos frequente em relação às outras neoplasias gastrintestinais.

Como distintos epitélios convescem dentro da ampola de Vater, a origem histológica desses tumores ainda é uma questão desafiadora na prática clínica e comumente não é realizada. É importante lembrar que, sendo um local de transição, a classificação histológica dos carcinomas que surgem nesta região é mais complicada do que se pensava anteriormente (XUE et al., 2017a).

Albores-Saavedra et al. (2009) relataram que a dificuldade de determinar o tipo histológico se deve a heterogeneidade do tumor, a ausência de uma nomenclatura universal e a associação de lesões pré-neoplásicas que acompanham os carcinomas invasivos em mais de uma região. Embora, muitas vezes, seja difícil de ser estabelecido, o tipo histopatológico é utilizado como critério de prognóstico e apresenta implicações terapêuticas desta neoplasia (ZHOU et al., 2014).

A baixa incidência da neoplasia de ampola de Vater contribui para o número reduzido dos pacientes na maioria dos estudos. Nos estudos multicêntricos ou de base populacional é possível agrupar um número maior de pacientes, porém assumem risco de outras limitações como a padronização de estadiamento, tratamento e seguimento. Em nosso estudo foram incluídos 27 pacientes no período de 2007 a 2013 que preencheram corretamente os critérios de inclusão. Todos

foram submetidos à cirurgia de ressecção do tumor e nenhum deles apresentava metástases ao diagnóstico.

Acredita-se que os carcinomas ampulares são de dois tipos histológicos distintos: o tipo intestinal, histologicamente idêntico ao carcinoma colorretal e o tipo pancreatobiliar, cuja histologia se assemelha ao adenocarcinoma do pâncreas, da vesícula biliar e do trato biliar.

Kimura et al. (1994) foram os primeiros a classificarem os adenocarcinomas ampulares quanto a estes tipos histológicos. Em suas análises, o tipo pancreatobiliar, foi o mais comum, porém de pior prognóstico. Albores-Saavedra, Henson e Klimstra (2000) em estudo posterior, definiram os tipos pancreatobiliar e intestinal como os padrões usuais e descreveram ainda outros tipos histológicos, chamando-os de “tipos incomuns”, como os carcinomas indiferenciados e carcinomas de células de anel de sinete.

As diferenças nas classificações histomorfológicas tornam difícil a avaliação e comparação dos estudos clínicos desses tumores. Isto posto, a divisão histológica em dois tipos principais é necessária para comparação terapêutica e prognóstica desta neoplasia. No presente estudo, analisamos os adenocarcinomas da ampola de Vater pelos critérios histomorfológicos propostos por Albores-Saavedra, Henson e Klimstra (2000). Foram definidos os tipos comuns: pancreatobiliar e intestinal.

Como em qualquer órgão, a avaliação histológica é importante não apenas para o prognóstico dos pacientes, mas também tem implicações terapêuticas consideráveis nos carcinomas ampulares, uma vez que os tumores do subtipo intestinal supostamente devem ser tratados como os tumores colorretais enquanto que os carcinomas do subtipo pancreatobiliar deveriam ser tratados como as neoplasias de pâncreas.

Este ponto reflete o desafio da classificação fenotípica dos tumores ampulares. Alguns autores questionam a necessidade de separar esta entidade das outras neoplasias periampulares uma vez que consideram o tipo pancreatobiliar como neoplasias de pâncreas ou via biliar distal e o tipo intestinal como um simples

adenocarcinoma de duodeno (PERYSINAKIS; MARGARIS; KOURAKLIS, 2014). Entretanto, quando se comparam os tumores ampulares com tumores de pâncreas, vias biliares ou duodeno é notório a diferença entre eles (GONZALEZ et al., 2016; XUE et al., 2017b).

Considerando as diferenças nas frequências dos distintos tipos histológicos reportados na literatura é indubitável que apenas a avaliação histológica do espécime cirúrgico não é sempre capaz de determinar o subtipo histológico do tumor. Esta discrepância de dados reforça a necessidade de definir marcadores moleculares para distinguir estes tumores (PERYSINAKIS; MARGARIS; KOURAKLIS, 2014). Além disso, estudos recentes evidenciaram que cerca de 40% dos adenocarcinoma ampulares apresentam fenótipo misto e a classificação histológica unicamente é repleta de desafios com problemas de reprodutibilidade (REID et al., 2016).

Os painéis imuno-histoquímicos foram então desenvolvidos para estabelecer os padrões histológicos intestinais *versus* pancreatobiliares com objetivo de melhor estratificar os adenocarcinomas ampulares e estabelecer protocolos de manejo apropriados.

Dessa forma, após a análise histológica, foi realizada em nosso estudo, a correlação com o espectro de marcadores imuno-histoquímicos: citoqueratinas, mucinas e fator de transcrição CDX2.

Vários marcadores gastrintestinais como citoqueratinas, apomucinas e proteínas envolvidas na diferenciação e desenvolvimento celular têm sido descritas nos tumores ampulares (CHU et al., 2005; SESSA et al., 2007). Estes marcadores foram utilizados para caracterizar os subtipos histológicos dos adenocarcinomas ampulares. Enquanto os tumores do subtipo intestinal usualmente expressam CK20 e CDX2, os tumores com diferenciação pancreatobiliar geralmente apresentam marcação positiva para MUC1, MUC5AC e CK7 e marcação negativa para CDX2.

Zhou et al. (2004) avaliaram a expressão desses marcadores imuno-histoquímicos e encontraram positividade para CK20 e MUC2 para a maioria dos

tumores do tipo intestinal, enquanto para os tumores de tipo pancreatobiliar a maioria não expressava esses marcadores. Esses dados foram confirmados em metanálise desenvolvida por Chu et al. (2005) que determinaram dois grupos: positividade para MUC2 e CDX2 excluem o tipo pancreatobiliar e, positividade e para MUC1 e CK7 excluem os adenocarcinomas ampulares tipo intestinal. Kawabata et al. (2010) relataram que MUC1 tem alta sensibilidade para o tipo pancreatobiliar e o MUC2 e CK20 tem alta sensibilidade para tumores com tipo intestinal.

Certamente, os marcadores de linhagem intestinal e pancreatobiliar individualmente não tem capacidade de discriminação dos tipos histológicos dos carcinomas ampulares, por isso foram propostos painéis imuno-histoquímicos de combinação para estes tipos. Os principais e mais utilizados são os painéis descritos por Chang et al. (2013) e Ang et al. (2014).

No painel proposto por Chang et al. (2013) foram avaliados cinco marcadores, CDX2, MUC1, MUC2, CK7, e CK20) porém apenas dois marcadores (CDX2 e MUC1) foram utilizados na classificação histológica e avaliação prognóstica usando três coortes independentes de pacientes. Neste estudo, o fenótipo pancreatobiliar (definido como MUC1 + e CDX2-) estava associado a uma pior evolução clínica.

Ang et al. (2014) propuseram um painel de quatro marcadores imuno-histoquímicos (MUC1, CK20, CDX2 e MUC2) para avaliação dos adenocarcinomas ampulares e eles descobriram que, com este painel, era possível a confirmação da tipagem histológica na maioria das vezes, principalmente nos casos cuja histologia era mista e nos carcinomas pouco diferenciados. Neste estudo não foi avaliado o comportamento clínico e evolução destes tumores, apenas realizado a correlação histológica e imuno-histoquímica.

Os anticorpos avaliados em nosso estudo foram CK7, CK20, CDX2, MUC1, MUC2 e MUC5AC. Tais marcadores foram selecionados com base nos dados da literatura e, em seguida, foi realizado a análise de associação de painéis com positividade de CK7 e MUC1 para subtipo pancreatobiliar e positividade conjunta de CK20 e MUC2 bem como CDX2 e MUC2 para o subtipo intestinal.

A expressão imuno-histoquímica de CK7 geralmente está associada a tumores pancreatobiliares e a maioria das vezes é negativa nos tumores intestinais, pelo menos naqueles de origem colorretal (ZHOU et al., 2004). No entanto, observou-se em nossos dados que, nos carcinomas ampulares, o tipo intestinal também expressou CK7 em 47,1% dos casos. Isto posto, nossos dados de fato suportam a avaliação de Ang et al. (2014) e Xue et al. (2017a) que afirmaram que a imunomarcação positiva de CK7 isoladamente é ineficaz para distinguir carcinomas ampulares do tipo intestinal do tipo pancreatobiliar e poderiam ser excluídos das padronizações dos painéis imuno-histoquímicos.

A expressão de CK20 está mais relacionada ao tipo intestinal em comparação ao tipo pancreático na maioria dos estudos (YAMAMOTO et al., 2014; PERYSINAKIS et al 2017). Yamamoto et al. (2014) mostraram uma diferença significativa (94% x 25%) para marcação positiva de CK20 nos tumores do tipo intestinal. Em nosso estudo embora a positividade não tenha sido alta nos tumores de padrão intestinal (47,1%) apenas um paciente do grupo pancreatobiliar ($p=0,09$).

CDX2 é um marcador exclusivo intestinal, expresso uniformemente nos núcleos de células epiteliais em todo o intestino, do duodeno ao reto (WERLING et al., 2003) e está associado a um melhor prognóstico dos adenocarcinomas ampulares. Vários estudos reportaram a prevalência de CDX2 nos carcinomas colorretal variando de 50% a 90%, bem como maior prevalência de CDX2 em tumores ampulares do subtipo intestinal (HANSEL et al., 2005; CHANG et al., 2013).

Em nosso estudo, a expressão de CDX2 teve alta prevalência nos tumores de tipo intestinal (94,1%) e nenhum paciente do tipo pancreatobiliar apresentou expressão desse marcador (0,0%) mostrando-se como uma excelente opção para avaliação da tipagem histológica. Essa diferença de marcação foi significativamente positiva ($p<0,001$) e confirma que a presença de marcação positiva para CDX2 exclui o diagnóstico de adenocarcinoma do tipo pancreatobiliar. Estes dados corroboram o que foi mostrado por Ang et al. (2014), entretanto, contrapõe os dados evidenciados nos estudos de Xue et al. (2017) e Sopha et al. (2015), em que a positividade de CDX-2 estava presente também em cerca de 20% e 30% dos casos de tumores com subtipo pancreatobiliar, respectivamente.

A MUC1 é uma glicoproteína produzida no lúmen das células epiteliais ductais com importante papel na imunidade citotóxica. Quando superexpressa está relacionada aos carcinomas do tipo pancreatobiliar, embora alguns autores refiram que a especificidade seja baixa por ser positiva em alguns casos de tumores intestinais (XUE et al., 2017a). Moriya et al. (2011) classificaram os pacientes como pancreatobiliar se MUC1 positivo e MUC 2 negativo e intestinal se, MUC1 negativo e MUC2 positivo. Em nossa análise, embora o MUC 1 esteja positivo em 100% dos tumores de padrão pancreatobiliar, diferente do que é encontrado usualmente, 88% dos casos de padrão intestinal também tiveram marcação positiva para MUC 1 ($p=0,52$).

A MUC2 é um tipo de mucina de tipo intestinal cuja expressão contribui para a função de barreira protetora dessas células. No caso de carcinomas intestinais, pode ocorrer superexpressão deste marcador e está relacionado a um prognóstico favorável (MORIYA et al., 2011). São frequentemente positivos no grupo intestinal e negativos no grupo pancreatobiliar. No presente estudo, embora 90% dos tumores do tipo pancreatobiliar eram negativos para MUC2, nos casos de tumores do tipo intestinal a marcação foi positiva em apenas 47,1%, mostrando, também, não ser bom um marcador para uso isolado, devendo então, associar com os demais marcadores do painel para confirmação fenotípica.

Embora inicialmente MUC5AC tenha sido analisado, não foi incluído no painel de associação de marcadores por não ser um bom marcador de diferenciação histológica, uma vez que a positividade para este anticorpo foi bastante similar em ambos os tipos histológicos em nosso estudo ($p=0,99$), além de não ter sido considerado em painéis prévios como os de Chang et al. (2013) e Ang et al. (2014).

Xue et al. (2017a) mostraram que, embora o MUC5AC não seja útil na diferenciação histológica, é um marcador importante no desfecho clínico, sendo um fator de pior prognóstico independente, juntamente com a metástase linfonodal. O mecanismo pelo qual o MUC5AC interfere na progressão da doença ainda não está completamente elucidado, porém acredita-se que tenha papel no potencial de invasividade das células que o expressam, bem como na capacidade de modular a resposta imunológica.

Em nosso estudo, os dados encontrados da avaliação imuno-histoquímica são bastante similares aos reportados na literatura. Os adenocarcinomas de subtipo intestinal apresentaram maior positividade para os marcadores CDX2, além de tendência a positividade para CK20 e MUC2. Já os tumores do subtipo pancreatobiliar apresentavam maior positividade para CK7, MUC1 e MUC5AC.

De acordo com a frequência dos marcadores imuno-histoquímicos em cada subtipo histológico e baseado em estudos de literatura que utilizaram painéis de associação de anticorpos (CHANG et al., 2013; ANG et al., 2014; SCHUENEMAN et al., 2015), avaliou-se a sensibilidade e especificidade da associação de marcadores com determinados subtipos histológicos. A associação MUC1 e CK7 foi mais frequente no tipo pancreatobiliar, enquanto as associações CK20 e CDX2 ou MUC2 e CDX2 foram mais frequentes no grupo intestinal.

A associação de CK20 e CDX2, bem como a associação de MUC2 e CDX2, apresentou especificidade de 100% para os tumores do tipo intestinal. Isto corrobora a importância de sempre incluir no painel o CDX2, que é um anticorpo específico das células intestinais. Uma vez positivo, confirma-se o diagnóstico do tipo intestinal e quando associado a outro marcador positivo (MUC2 ou CK20) a especificidade atinge 100%.

A associação de CK7 e MUC1 para o subtipo pancreatobiliar teve alta sensibilidade (80%), porém baixa especificidade (52,9%) em nosso estudo, pois, diferentemente do que se esperava foram encontrados muitos casos de MUC1+ em tumores de padrão intestinal. Entretanto, caso a marcação seja positiva para CK7 e MUC1 e negativa para CDX2, podemos afirmar que se trata de um carcinoma ampular de padrão pancreatobiliar.

Por estas razões, o suporte à imuno-histoquímica para a classificação morfológica dos carcinomas ampulares é altamente desejável, especialmente para tumores com menor grau de diferenciação. Os painéis de combinação de vários marcadores são úteis para delinear melhor a linhagem celular desses tumores.

Em nosso estudo a realização de painel imuno-histoquímico contendo os marcadores CDX2, MUC1 e CK7 foi suficiente para determinar o padrão imunofenotípico dos carcinomas ampulares invasivos. Caso outros estudos independentes reafirmem nossos achados, este painel de marcadores pode servir como uma ferramenta simples e valiosa para configuração de diagnóstico histológico.

Em nosso trabalho após a realização da análise histomorfológica e imuno-histoquímica, avaliamos a associação com sobrevida global.

A sobrevida em 5 anos em estudo de base populacional com banco de dados do SEER foi de 45% para doença localizada e 31% para os pacientes com doença loco-regional. Entretanto, outros estudos evidenciam taxas maiores de sobrevida global em 5 anos, com taxas de até 65% de sobrevida após tratamento com ressecção cirúrgica (SONG et al., 2015).

Em nosso estudo, a curva de sobrevida foi realizada utilizando o método de *Kaplan-Meier* e a diferença entre as curvas determinada pelo teste de *Long-rank*. Nós avaliamos a relação entre os subtipos histológicos e a sobrevida global em doze, vinte e quatro e trinta e seis meses. Não houve diferença estatística da sobrevida global entre os grupos, contrapondo o que foi encontrado em vários estudos, nos quais a sobrevida dos pacientes com tumores subtipo pancreatobiliar foi significativamente menor (WESTGAARD et al., 2008; CHANG et al., 2013; MORINI et al., 2013; OVERMAN et al., 2013).

Xue et al. (2017a) em publicação recente evidenciaram que as taxas de sobrevida de 3 e 5 anos foram maiores para os pacientes com histologia do tipo intestinal em relação ao tipo pancreatobiliar (59% e 40% contra 79% e 68%, $P = 0,04$). Entretanto, neste mesmo estudo, quando se classificava os carcinomas ampulares utilizando a avaliação imuno-histoquímica pelos painéis de Ang et al. (2014) e Chang et al. (2013), não foi encontrada diferença estatística de sobrevida global entre os grupos ($p = 0,88$ e $p = 0,89$, respectivamente). Utilizando esses painéis existe o viés de classificação de tumores de histologia não tubular como tipo intestinal, como por exemplo, tumores medulares ou de anel de sinete que

expressavam CDX2. Também é possível que, adenocarcinoma pancreático com envolvimento secundário da ampola de Vater tenham sido incluídos em diversos estudos. Esses dados suportam que a avaliação imuno-histoquímica deve ser sempre utilizada em casos ambíguos ou naqueles tumores pouco diferenciados.

O envolvimento linfonodal tem se mostrado como um importante indicador prognóstico em pacientes com tumores periampulares, em especial os adenocarcinomas de ampola de Vater (HOWE, et al, 1998; MORIYA et al, 2011). Hurtuk et al. (2010) demonstraram que a presença de acometimento linfonodal tinha impacto significativo de sobrevida não só para os tumores pancreáticos como também para os carcinomas ampulares. Estudos mostram que, enquanto pacientes sem envolvimento linfonodal vivem em média 60-70 meses, aqueles com linfonodos acometidos sobrevivem somente 28-30 meses (YOON et al., 2005; O'CONNELL et al., 2008). Em nossa análise, os pacientes com doença linfonodal tiveram uma menor sobrevida global embora o resultado não seja significativo ($p=0,90$).

O papel do tratamento adjuvante nos pacientes com adenocarcinoma ampular ainda é incerto. Vários estudos têm demonstrado um potencial benefício em pacientes que apresentam linfonodos positivos, entretanto tais estudos apresentam limitações por se tratarem de análise retrospectiva e pelo tamanho amostral pequeno, como também ocorre em nosso estudo. Doepker et al. (2016), em estudo com 106 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma ampular tratados inicialmente com ressecção cirúrgica, não demonstraram ganho de sobrevida global ou sobrevida livre de progressão com tratamento adjuvante.

Chang et al. (2013) avaliaram, em três coortes independentes, um total de 208 pacientes portadores de adenocarcinoma ampular submetidos a cirurgia de ressecção. Apenas um terço dos pacientes recebeu quimioterapia adjuvante e, os agentes quimioterápicos utilizados foram diversos, dificultando a interpretação devido ao baixo número de pacientes e os resultados não evidenciaram nenhum benefício de sobrevida global ou taxa de resposta neste grupo de pacientes. A sobrevida dos pacientes com diferenciação intestinal sem metástase linfonodal foi de aproximadamente 85% em 05 anos e, por ser um fenótipo com prognóstico extremamente favorável é possível evitar a quimioterapia adjuvante. Entretanto

pacientes com fenótipo oposto, ou seja, pancreatobiliar e com acometimento linfonodal é recomendado uma terapia mais agressiva incluindo terapia adjuvante.

Fenótipos distintos de adenocarcinomas ampulares podem estar relacionados a diferentes taxas de respostas aos agentes quimioterápicos específicos, gerando implicações prognósticas e terapêuticas. Embora a gencitabina e o fluoruracila sejam eficazes no tratamento adjuvante de neoplasias pancreáticas, a gencitabina não tem eficácia conhecida em tumores de origem intestinal. Pensando assim, Kimura et al. (2004) postularam que os quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer de pâncreas deveriam ser também utilizados nos adenocarcinomas ampulares do tipo pancreatobiliar e, para os tumores do tipo intestinal a escolha deveria ser similar aos utilizados em neoplasias intestinais. Entretanto, a análise post-hoc do estudo ESPAC-3, que comparou gencitabina ou fluoruracila adjuvantes para carcinomas ampulares, não mostrou diferença de resposta baseado no subtipo histológico desses tumores.

No presente estudo, também não foi possível demonstrar benefício do tratamento adjuvante. A média de sobrevida entre pacientes que realizaram quimioterapia adjuvante foi semelhante aos que não realizaram. Entretanto cabe ressaltar novamente que se trata de um estudo retrospectivo, com amostra pequena de pacientes sem padronização da escolha de agentes quimioterápicos, sendo estes usados de acordo com os critérios dos médicos assistentes.

Em nossa análise, não foi possível afirmar que a realização de quimioterapia, o estadiamento patológico ou o perfil histopatológico influenciou na sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma ampular no presente trabalho. Porém o impacto maior deste estudo foi a possibilidade de diferenciar, a partir de um painel imuno-histoquímico reduzido, os dois subtipos histológicos usuais dos adenocarcinoma ampulares e com isso estabelecer um protocolo para direcionar melhor os pacientes em nosso serviço. A partir desses resultados, é importante realizar uma orientação aos cirurgiões para fornecer uma peça adequada sem muitos artefatos para que o patologista consiga fazer uma correlação congruente da histomorfologia com a avaliação imuno-histoquímica garantindo um diagnóstico mais detalhado e preciso e,

com isso, o oncologista clínico utilizar tais informações para definição de tratamento e acompanhamento como opção para avaliação de sobrevida e prognóstico.

O presente estudo trouxe, à luz dos nossos dados, informações reais de uma instituição pública brasileira, ressaltando a necessidade de propor mudanças e avanços em termos de diagnóstico e acompanhamento dos pacientes.

Acreditamos que a melhor caracterização dos mecanismos moleculares de diferentes fenótipos de carcinomas ampulares propiciará a descoberta de novos alvos terapêuticos

Ressaltamos a importância de pesquisas continuadas, bem como à realização de trabalhos multicêntricos, que reflitam a nossa realidade frente a esses tumores tão raros e que nos permitam delinear com mais precisão as estratégias de tratamento.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

Com base na casuística e na metodologia empregada, podemos concluir que:

1. A média global de sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma ampular foi de 40,26 meses. A sobrevida global em toda a série foi de 85% em doze meses, 63% em vinte e quatro meses e 46% em trinta e seis meses.
2. A utilização dos marcadores CDX2, CK7 e MUC1 associados permite a classificação com maior acurácia dos adenocarcinomas ampulares em tipo intestinal ou pancreatobiliar.
3. O CDX2 é o marcador com maior sensibilidade e especificidade para o tipo intestinal quando usado de forma isolada.
4. A realização de quimioterapia adjuvante, o estadiamento patológico ou o perfil histopatológico não apresentaram relação com a sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma ampular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADLER, D.G.; QURESHI, W.; DAVILA, R., et al. The role of endoscopy in ampullary and duodenal adenomas. **Gastrointestinal endoscopy**, v. 64, n. 6, p. 849-54, 2006.

AGOFF, S.N.; CRISPIN, D.A.; BRONNER, M.P. et al. Neoplasms of the ampulla of Vater with concurrent pancreatic intraductal neoplasia: a histological and molecular study. **Modern Pathology**, Washington, v. 14, n. 3, p. 139-143, 2001.

ALBORES-SAAVEDRA, J.; HENSON, D.E.; KLIMSTRA, D.S. Malignant epithelial tumor of the ampulla. In: ROSAI, J.; SOBIN, L.H. (Eds) **Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater: Atlas of pathology, third series**. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology under the auspices of Universities Associated for Research and Education in Pathology; 2000. p. 259-316

ALBORES-SAAVEDRA, J.; SCHWARTZ, A.M.; BATICH, K. et al. Cancers of the ampulla of vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. **Journal of Surgical Oncology**, Washington, DC, v. 100, n. 7, p. 598-605, 2009.

ALLESCHER, H.D. Papilla of Vater: structure and function. **Endoscopy**, v. 21, n.1 p. 324-329, 1989.

ALLEMA, J.H.; REINDERS, M.E.; VAN GULIK, T.M. et al. Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for patients with carcinoma of the pancreatic head region. **Cancer**, v. 75, n.8, p. 2069–2076, 1995.

AMIN, M.B.; EDGE, S.B.; GREENE, F.L.; et al. **AJCC Cancer Staging Manual**. 8th ed. New York: Springer; 2017.

ANG, D.C.; SHIA, J.; TANG, L.H. et al. The utility of immunohistochemistry in subtyping adenocarcinoma of the ampulla of Vater. **The American Journal of Surgical Pathology**. New York, v. 38, n. 10, p. 1371–1379, 2014.

BACZAKO, K.; BÜCHLER, M.; BEGER, H.G. et al. Morphogenesis and possible precursor lesions of invasive carcinoma of the papilla of Vater: epithelial dysplasia and adenoma. **Human pathology**, v. 16, n. 3, p. 305-310, 1985.

BALBINOTTI, R.A.; BRAGA, D.C.; BALBINOTTI, S.S. et al. Análise das complicações após realização de colangiopancreatografias retrógradas endoscópicas (CPRE). **GED: Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, São Paulo, v. 22, n. 5, p. 181-184, 2003.

BALCI, S.; BASTURK, O.; SAKA, B. et al. Substaging Nodal Status in Ampullary Carcinomas has Significant Prognostic Value: Proposed Revised Staging Based on an Analysis of 313 Well-Characterized Cases. **Annals of Surgical Oncology**. New York, v.22, n. 13, p. 4392-4401, 2015

BENHAMICHE, A.M.; JOUVE, J.L.; MANFREDI, S. et al. Cancer of the ampulla of Vater: results of a 20-year population-based study. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, London, v. 12, n. 1, p. 75-79, 2000.

BRENNAN, M.F. Surgical management of peripancreatic cancer. In: BLAND, K.L.; KARAKOUKIS, C.P.; COPELAND, E.M. (Eds) **Atlas of Surgical Oncology**, WB Saunders Company, Philadelphia 1995. p.473

BUSCAIL, L.; PAGÈS, P.; BERTHÉLEMY, P. et al. Role of EUS in the management of pancreatic and ampullary carcinoma: prospective study assessing resectability and prognosis. **Gastrointestinal Endoscopy**, Denver, v. 50, n. 1, p. 34-40, 1999.

CAMP, E.R.; VOGEL, S.B. Blind Whipple resections for periampullary and pancreatic lesions. **The American Surgeon**, Atlanta, v. 70, n. 1, p. 6-10, 2004. Discussion p. 11-12

CANNON, M.E.; CARPENTER, S.L.; ELTA, G.H. et al. EUS compared with CT, magnetic resonance imaging, and angiography and the influence of biliary stenting on staging accuracy of ampullary neoplasms. **Gastrointestinal Endoscopy**, Denver, v. 50, n. 1, p. 27-33, 1999.

CARTER, J.T.; GRENET, J.P.; RUBENSTEIN, L. et al. Tumors of the ampulla of vater: histopathologic classification and predictors of survival. **Journal of the American College of Surgeons**, Chicago, v. 207, n. 2, 210-2018, 2008.

CATTEL, R.B.; PYRTEK, L.J. An appraisal of pancreatoduodenal resection: a follow-up study of 61 cases. **Annals of surgery**, Philadelphia, v. 129, n. 6, p. 840-848, 1949.

CHANG, D.K.; JAMIESON, N.B.; JOHNS, A.L. et al. Histomolecular Phenotypes and Outcome in Adenocarcinoma of the Ampulla of Vater. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 31, n. 10, p. 1348-1356, 2013.

CHEN, Y.F.; MAI, C.R.; TIE, Z.J. et al. The diagnostic significance of carbohydrate antigen CA 19-9 in serum and pancreatic juice in pancreatic carcinoma. **Chinese Medical Journal**, Peking, v. 102, n. 5, p. 333-337, 1989.

CHEN, C.H.; TSENG, L.J.; YANG, C.C. et al. Preoperative evaluation of periampullary tumors by endoscopic sonography, transabdominal sonography, and computed tomography. **Journal of Clinical Ultrasound**, Denver, v. 29, n. 6, p. 313-321, 2001.

CHEN, S.C.; SHYR, Y.M.; CHOU, S.C. et al. The role of lymph nodes in predicting the prognosis of ampullary carcinoma after curative resection. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 13, p. 224-231, 2015.

CHU, P.G.; SCHWARZ, R.E.; LAU, S.K. et al. Immunohistochemical staining in the diagnosis of pancreatobiliary and ampulla of Vater adenocarcinoma: application of CDX2, CK17, MUC1 and MUC2. **The American Journal of Surgical Pathology**, New York, v. 29, n. 3, p. 359-367, 2005.

CHU, P.G.; WEISS, L.M. Keratin expression in human tissues and neoplasms. **Histopathology**, Oxford, v. 40, n. 5, p. 403-39, 2002.

COSTI, R.; CARUANA, P.; SARLI, L. et al. Ampullary adenocarcinoma in neurofibromatosis type 1. Case report and literature review. **Modern Pathology**, Baltimore, v. 14, n.11, p. 1169–1174, 2001.

COX, D.R. The analysis of binary data. London: Methuen, 1970. 142p.

DE PAIVA HADDAD, L.B.; PATZINA, R.A.; PENTEADO, S. et al. Lymph node involvement and not the histopathologic subtype is correlated with outcome after resection of adenocarcinoma of the ampulla of Vater. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, St. Louis, v. 14, n. 4, p. 719-728, 2010.

DEFRAIN, C.; CHANG, C.Y.; SRIKUREJA, W. et al. Cytologic features and diagnostic pitfalls of primary ampullary tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. **Cancer**, New York, v. 105, n. 5, p. 289-297, 2005.

DOEPKER, M.P.; THOMPSON, Z.J. CENTENO, B.A. et al. Clinicopathologic and survival analysis of resected ampullary adenocarcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 114, n.2, p. 170-175, 2016.

DOMAGK, D.; WESSLING, J.; REIMER, P. et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, intraductal ultrasonography, and magnetic resonance cholangiopancreatography in bile duct strictures: a prospective comparison of imaging diagnostics with histopathological correlation. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 99, n. 9, p. 1684-1689. 2004.

DOWDY, G.S.; WALDRON, G.W.; BROWN, W.G. Surgical anatomy of the pancreatobiliary ductal system. **Archives of Surgery**, Chicago, v. 84, p. 229–246, 1962.

FISCHER, H.P.; ZHOU, H. Pathologie der Papilla Vateri. In: DOERR, W.; SEIFERT, G.; UEHLINGER, E. (eds) **Spezielle Pathologische Anatomie: Pathologie der Leber und der Gallenwege**, 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 2000, p. 1219–1257

FISCHER, H.P.; ZHOU, H. Pathogenesis of carcinoma of the papilla of Vater. **Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery**, v. 11, n. 5, p. 301-309, 2004.

GALLE, T.S.; JUEL, K.; BÜLOW, S. Causes of death in familial adenomatous polyposis. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 34, n. 8, p. 808–812, 1999.

GIORGADZE, T.A.; PETERMAN, H.; BALOCH, Z.W. et al. Diagnostic utility of mucin profile in fine-needle aspiration specimens of the pancreas: an immunohistochemical study with surgical pathology correlation. **Cancer**, New York, v. 108, n. 3, p. 186-197, 2006.

GOODMAN, M.T.; YAMAMOTO, J. Descriptive study of gallbladder, extrahepatic bile duct, and ampullary cancers in the United States, 1997-2002. **Cancer Causes & Control**, Oxford, v. 18, n. 4, p. 415-422, 2007.

GONZALEZ, R.S.; BAGCI, P.; BASTURK, O. et al. Intrapancreatic distal common bile duct carcinoma: analysis, staging considerations, and comparison with pancreatic ductal and ampullary adenocarcinomas. **Modern Pathology**, v. 29, n. 11, p. 1358–1369, 2016.

HANSEL, D.E.; MAITRA, A.; LIN, J.W. et al. Expression of the caudal-type homeodomain transcription factors CDX1/2 and outcome in carcinomas of the ampulla of Vater. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 23, n. 9, p. 1811-1818, 2005.

HE, X.D.; WU, Q.; LIU, W. et al. Association of metabolic syndromes and risk factors with ampullary tumors development: A case-control study in China. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 20, n. 28, p. 9541-9548, 2014.

HEINZOW, H.S.; LENZ, P.; LALLIER, S. et al. Ampulla of Vater tumors: impact of intraductal ultrasound and transpapillary endoscopic biopsies on diagnostic accuracy and therapy. **Acta Gastro-Enterologica Belgica**, v. 74, n. 4, p. 509-515, 2011.

HEJNA, M.; PRUCKMAYER, M.; RADERER, M. The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer: a review of the literature. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 34, n. 7, p. 977–986, 1998.

HORIGUCHI, S.; KAMISAWA, T. Major duodenal papilla and its normal anatomy. **Digestive Surgery**, v. 27, n. 2, p. 90–93, 2010.

HORNICK, J.R.; JOHNSTON, F.M.; SIMON, P.O. et al. A Single Institution Review of 157 patients presenting with benign and malignant tumors of the ampulla of Vater: management and outcomes. **Surgery**, St. Louis, v. 150, n. 2, p. 169–176, 2011.

HOWE, J.R.; KLIMSTRA, D.S.; CORDON-CARDO C. et al. K-ras mutation in adenomas and carcinomas of the ampulla of Vater. **Clinical Cancer Research**, v. 3, n. 1, p. 129-133, 1997.

HOWE, J.R.; KLIMSTRA, D.S.; MOCCIA, R.D. et al. Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. **Annals of Surgery**, v. 228, n. 1, p. 87-94, 1998.

HURTUK, M.G.; SHOUP, M.; OSHIMA, K. et al. Pancreaticoduodenectomies in patients without periampullary neoplasms: lesions that masquerade as cancer. **The American Journal of Surgery**, v. 199, n. 3, p. 372-376, 2009.

ITO, K.; FUJITA, N.; NODA, Y. et al. Diagnosis of ampullary cancer. **Digestive Surgery**, v. 27, n. 1, p. 115-118, 2010.

IWASHITA, Y.; ITO, K.; NODA, Y. et al. A case of ampullary adenoma that developed to cancer 7 years after initial diagnosis. **The American Journal of Case Reports**, Albertson, v. 16, n. 1, p. 586-589, 2015.

JEAN, M.; DUA, K. Tumours of ampulla of Vater. **Currents Gastroenterology Reports**, v. 5, n. 2, p. 171-175, 2003.

KADMON, M.; TANDARA, A.; HERFARTH, C. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis coli. A review of literature and results from the Heidelberg Polyposis Register. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 16, n. 2, p. 63-75, 2001

KALSER, M.H.; ELLENBERG, S.S. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. **Archives of Surgery**, Chicago, v. 120, n. 8, p. 899-903, 1985.

KATZ, M.H.; BOUVET, M.; AL REFAIE, W. et al. Non-pancreatic periampullary adenocarcinomas: an explanation for favorable prognosis. **Hepatogastroenterology**, v. 51, n. 57, p. 842-846, 2004.

KAWABATA, Y.; TANAKA, T.; NISHISAKA, T. et al. Cytokeratin 20 (ck20) and apomucin 1 (MUC1) expression in ampullary carcinoma: correlation with tumor progression and prognosis. **Diagnostic Pathology**, v.5, n. 5, p. 75, 2010.

KEY, C.; MEISNER, A. Cancers of the Liver and Biliary Tract. In: RIES, L.A.G.; YOUNG, J.L.; KEEL, G.E.; EISNER, M.; LIN, Y.D.; HORNER, M.J, editors. **SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics**. Ries LAG: National Cancer Institute, SEER Program, 2007

KIM, K.; CHIE, E.K.; JANG, J.Y. et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy for ampulla of Vater cancer. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 75, n. 2, p. 436-441, 2009.

KIM, W.S.; CHOI, D.W.; CHOI, S.H. et al. Clinical significance of pathologic subtype in curatively resected ampulla of Vater cancer. **Journal of Surgical Oncology**, New York, v. 105, n. 3, p. 266-272, 2011.

KIMURA, W.; FUTAKAWA, N.; YAMAGATA, S. et al. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. **Japanese Journal of Cancer Research**, Tokyo, v. 85, n.2, p. 161-166, 1994.

KIMURA, W.; FUTAKAWA, N.; ZHAO, B. Neoplastic diseases of the papilla of Vater. **Journal of Hepato-biliary-pancreatic Surgery**, v. 11, n. 4, p. 223-231, 2004.

KIMURA, W.; OHTSUBO, K. Incidence, sites of origin, and immunohistochemical and histochemical characteristics of atypical epithelium and minute carcinoma of the papilla of Vater. **Cancer**, v. 61, n. 7, p. 1394-1402, 1988.

KLINKENBIJL, J.H.; JEEKEL, J.; SAHMOUD, T. et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: Phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 230, n. 6, p. 776–782, 1999. Discussion p.782-784

KOHLER, I.; JACOB, D.; BUDZIES, J. et al. Phenotypic and genotypic characterization of carcinomas of the papilla of vater has prognostic and putative therapeutic implications. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 135, n. 2, p. 202-211, 2011.

KRISHNAN, S.; RANA, V.; EVANS, D.B.; et al. Role of adjuvant chemoradiation therapy in adenocarcinomas of the ampulla of Vater. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 70, n. 3, p. 735–743, 2008.

KUBO, H.; CHIJIWA, Y.; AKAHOSHI, K. et al. Pre-operative staging of ampullary tumours by endoscopic ultrasound. **The British Journal of Radiology**, v. 72, p. 443-447, 1999.

LEE, J.; PARK, S.H.; CHANG, H.M. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: A multicenter, open-label, randomized, phase 3 study. **The Lancet: Oncology**, London, v. 13, n. 2, p. 181-188, 2012.

LEE, E.T. Statistical Methods for Survival Data Analysis. 2 ed., New York: John Wiley and Sons, 1992

LIU, T.H.; CHEN, J.; ZENG, X.J. Histogenesis of pancreatic head and ampullary region carcinoma. **Chinese Medical Journal**, v. 96, n. 3, p. 167-174, 1983.

LU, J.J.; BAINS, Y.S.; ABDEL-WAHAB, M. et al. High-dose-rate remote after loading intracavitary brachytherapy for the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma. **The Cancer Journal**, v. 8, n. 1, p. 74–78, 2002.

MANTA, R.; CONIGLIARO, R.; CASTELLANI, D. et al. Linear endoscopic ultrasonography vs magnetic resonance imaging in ampullary tumors. **World Journal of Gastroenterology**, v. 16, N. 1, p. 5592-5597, 2010.

MATTHEWS, J.J.; ROBERTS, R.; O'REILLY, D.A. et al. Muir-Torre syndrome: a case for surveillance of the ampulla of Vater. **Digestive Surgery**, v. 19, n. 1, p. 65–66, 2002.

McCUNE, W.S.; SHORB, P.E.; MOSCOVITZ, H. Endoscopic cannulation of the ampilla of Vater: a preliminary report. **Annals of Surgery**, v. 167, n. 5, p. 752–756, 1968.

MEHTA, V.K.; FISCHER, G.A.; FORD, J.M. Adjuvant Chemoradiotherapy for "Unfavorable" Carcinoma of the Ampulla of Vater: Preliminary Report. **Archives of Surgery**, v. 136, n. 1, p. 65-69, 1996.

MENON, K.V.; GOMEZ, D.; SMITH, A.M., et al. Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEPP). **HPB**. Oxford, v. 11, n.1, p.18–24, 2009.

MIDWINTER, M.J.; BEVERIDGE, C.J.; WILSDON, J.B. et al. Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. **British Journal of Surgery**, v. 86, n. 2, p. 189-193, 1999.

MIRILAS, P.; COLBORN, G.L.; SKANDALAKIS, L.J.; et al. Benign anatomical mistakes: "ampulla of Vater" and "papilla of Vater". **The American Surgeon**, Atlanta, v. 71, n. 3, p. 269-274, 2005.

MIURA, J.T.; JAYAKRISHNAN, T.T.; AMINI, A. et al. Defining the Role of Adjuvant External Beam Radiotherapy on Resected Adenocarcinoma of the Ampulla of Vater. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 18, n. 11, p. 2003–2008, 2014.

MONIAUX, N.; ESCANDE, F.; PORCHET, N. et al. Structural organization and classification of the human mucin genes. **Frontiers in Bioscience : a Journal and Virtual Library**, v.6, p. D1192-1206, 2001.

MORINI, S.; PERRONE, G.; BORZOMATI, D. et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: morphological and immunophenotypical classification predicts overall survival. **Pancreas**. New York, v. 42, n. 1, p. 60–66, 2013.

MORIYA, T.; KIMURA, W.; HIRAI, I. et al. Expression of MUC1 and MUC2 in Ampullary Cancer. **International Journal of Surgical Pathology**, v. 18, n.4, p. 441-447, 2011.

MORRIS-STIFF, G.; ALABRABA, E.; TAN, Y.M. et al. Assessment of survival advantage in ampullary carcinoma in relation to tumour biology and morphology. **European Journal of Surgical Oncology**, London, v. 35, n. 7, p. 746-750, 2009.

MUKAI, H.; YASUDA, K.; NAKAJIMA, M. Tumors of the papilla and distal common bile duct. Diagnosis and staging by endoscopic ultrasonography. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, v. 5, n. 4, p. 763-772, 1995.

MULLER, M.F.; MEYENBERGER, C.; BERTSCHINGER, P. et al. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT and MR imaging. **Radiology**, v. 190, n. 3, p. 745-751, 1994.

NARANG, A.K.; MILLER, R.C.; HSU, C.C. et al. Evaluation of adjuvant chemoradiation therapy for ampullary adenocarcinoma: The Johns Hopkins hospital-mayo clinic collaborative study. **Radiation oncology**, v. 6, p. 126, 2011.

NATHAN, H.; PAWLIK, T.M.; WOLFGANG, C.L. et al. Trends in survival after surgery for cholangiocarcinoma: a 30-year population-based SEER database analysis. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 11, n. 11, p. 1488-1496, 2007.

NEOPTOLEMOS, J.P.; MOORE, M.J.; COX, T.F. et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid and gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 308, n. 2, p. 147-156, 2012.

NEOPTOLEMOS, J.P.; TALBOT, I.C.; CARR-LOCKE, D. et al. Treatment and outcome in 52 consecutive cases of ampullary carcinoma **The British Journal of Surgery**, London, v. 74, n. 10, p. 957-961, 1987.

O'CONNEL, J.B.; MAGGARD, M.A.; MANUNGA, J Jr. et al. Survival after resection of ampullary carcinoma: a national population-based study. **Annals of Surgical Oncology**, New York, v. 15, n. 7, p. 1820-1827, 2008.

OGILVIE, H. Thomas's sign, or the silver stool in cancer of the ampulla of Vater. **British Medical Journal**, v. 1, n. 4907, p. 208, 1955.

OKUSAKA, T.; NAKACHI, K.; FUKUTOMI, A. et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicenter study in Japan. **British Journal of Cancer**, v. 103, n. 4, p. 469-474, 2010.

OVERMAN, M.J.; VARADHACHARY, G.R.; KOPETZ, S. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 7, n. 16, p. 2598-2603, 2009.

OVERMAN, M.J.; ZHANG, J.; KOPETZ, S. et al. Gene expression profiling of ampullary carcinomas classifies ampullary carcinomas into biliarylike and intestinal-like subtypes that are prognostic of outcome. **Public Library of Science one**. v. 11, n. 8, p. e65144, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23776447>. Acesso em: 06 jun. 2017

PALAZZO, L. Staging of ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. **Endoscopy**, 1998. 30 Suppl1:A128

PALTA, M.; PATEL, P.; BROADWATER, G. et al. Carcinoma of the ampulla of vater: Patterns of failure following resection and benefit of chemoradiotherapy. **Annals of Surgical Oncology**, v. 19, n. 5, p. 1535-1540, 2012.

PANZERI, F.; CRIPPA, S.; CATELLI, P. et al. Management of ampullary neoplasms: A tailored approach between endoscopy and surgery. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 26, p. 7970-7987, 2015.

PARIKH, K.; ALI, M.A.; WONG, R.C.K. Unusual Causes of Upper Gastrointestinal Bleeding. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**. v. 25, n. 3, p. 583–605, 2015.

PARK, J.S.; YOON, D.S.; KIM, K.S.; et al. Factors influencing recurrence after curative resection for ampulla of Vater carcinoma. **Journal of Surgical Oncology**, New York, v.95, n. 4, p. 286–290, 2007.

PARTELL, S.; CRIPPA, S.; CAPELLI, P. et al. Adequacy of Lymph Node Retrieval for Ampullary Cancer and Its Association with Improved Staging and Survival. **World Journal of Gastroenterology**, v. 37, n. 6, p. 1397–1404, 2013.

PAULSEN, F.P.; VAROGA, D.; PAULSEN, A.R. et al. Prognostic value of mucins in the classification of ampullary carcinomas. **Human Pathology**, v. 37, n. 2, p. 160–167, 2006.

PERRONE, G.; SANTINI, D.; ZAGAMI, M. et al. COX-2 expression of ampullary carcinoma: correlation with different histotypes and clinicopathological parameters. **Virchows Archiv**, 2006; 449(3): 334–340

PERYSINAKIS, I.; MARGARIS, I.; KOURAKLIS, G. Ampullary cancer - a separate clinical entity? **Histopathology**. v. 64, n. 6, p. 759–768, 2014

PERYSINAKIS, I.; MINAIDOU, E.; MANTAS, D. et al. Differentiation and prognostic markers in ampullary cancer: Role of p53, MDM2, CDX2, mucins and cytokeratins. **Pathology - Research and Practice**, v. 212, n. 11, p. 1039–1047, 2017

POMIANOWSKA, E.; GRZYB, K.; WESTGAARD, A. et al. Reclassification of tumour origin in resected periampullary adenocarcinomas reveals underestimation of distal bile duct cancer. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 38, n. 11, p. 1043–1050, 2012.

QIAO, Q.L.; ZHAO, Y.G.; YE, M.L. et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: factors influencing long-term survival of 127 patients with resection. **World Journal of Surgery**, v. 31, n. 1, p. 137–143, 2007.

R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

REID, M.D.; BALCI, S.; OHIKE, N. et al. Ampullary carcinoma is often of mixed or hybrid histologic type: an analysis of reproducibility and clinical relevance of classification as pancreatobiliary versus intestinal in 232 cases. **Modern Pathology**. v. 29, n. 12, p. 1575–1585, 2016.

RIALL, T.S.; CAMERON, J.L.; LILLEMOR, K.D. et al. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. **Surgery**. v. 140, p. 764–772, 2006.

RUEMMELE, P.; DIETMAIER W.; TERRACCIANO L. et al. Histopathologic features and microsatellite instability of cancers of the papilla of Vater and their precursor lesions. **The American Journal of Surgical Pathology**, New York, v. 33, n. 5, p. 691-704, 2009.

SAITO, H.; TAKADA, T.; MIYAZAKI, M. et al. Radiation therapy and photodynamic therapy for biliary tract and ampullary carcinomas. **Journal of Hepato-biliary-pancreatic Surgery**, Tokyo, v. 15, n. 1, p. 63–68, 2008.

SAKATA, J.; SHIRAI, Y.; WAKAI, T. et al. Assessment of the nodal status in ampullary carcinoma: the number of positive lymph nodes versus the lymph node ratio. **World Journal of Surgery**, New York, v. 35, n. 9, p. 2118–2124, 2011.

SAKATA, J.; SHIRAI, Y.; WAKAI, T. et al. Number of positive lymph nodes independently affects long-term survival after resection in patients with ampullary carcinoma. **European Journal of Surgical Oncology**, London, v. 33, n. 3, p. 346–351, 2007.

SAS/STAT® User's Guide, Version 9.0, Cary, NC, USA: SAS Institute Inc., 2002.

SESSA, F.; FURLAN, D.; ZAMPTTI, C. et al. Prognostic factors for ampullary adenocarcinomas: tumor stage, tumor histology, tumor location, immunohistochemistry and microsatellite instability. **Virchows Archives**, v. 451, n. 3, p. 649-657, 2007.

SCHMIDT, C.M.; POWELL, E.S.; YIANNOUTSOS, C.T. et al. Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients. **Archives of Surgery**, v. 139, n. 7, p. 718–727, 2004.

SCHUENEMAN, A.; GOGGINS, M.; ENSOR, J. validation of histomolecular classification utilizing histological subtype, MUC1, and CDX2 for prognostication of resected ampullary adenocarcinoma. **British Journal of Cancer**, v. 113, n. 1, p. 64-68, 2015.

SHIN, H.S.; SEONG, J.; KIM, W.C. et al. Combination of external beam irradiation and high-dose-rate intraluminal brachytherapy for inoperable carcinoma of the extrahepatic bile ducts. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 57, n. 1 p. 105–112, 2003.

SIERZEGA, M.; NOWAK, K.; KULIG, J. et al. Lymph node involvement in ampullary cancer: the importance of the number, ratio, and location of metastatic nodes. **Journal of Surgical Oncology**, New York, v. 100, n. 1, p. 19–24, 2009.

SIKORA, S.S.; BALACHANDRAN, P.; DIMRI, K. et al. Adjuvant chemo-radiotherapy in ampullary cancers. **European Journal of Surgical Oncology**, London, v. 31, n. 2, p. 158–163, 2005.

SKORDILIS, P.; MOUZAS, I.A.; DIMOULIOS, P.D. et al. Is endosonography an effective method for detection and local staging of the ampullary carcinoma? A prospective study. **BioMed Central Surgery**, v. 2, n. 1, p. 1-8, 2002.

SONG, J.; LIU, H.; YANG, C. et al. Long-term prognosis of surgical treatment for early ampullary cancers and implication for local ampullectomy. **BioMed Central Surgery**, v. 15, n. 32, p. 1-7. 2015.

SONOUE, H.; SUDA, K.; NOBUKAWA, B. et al. Does ampullary carcinoma arise from distended glands in the papilla of Vater? **Journal of Hepato-biliary-pancreatic Surgery**, v. 15, n. 2, p. 161-168, 2008.

SOPHA, S.C.; GOPAL, P.; MERCHANT, N.B. et al. Diagnostic and therapeutic implications of a novel immunohistochemical panel detecting duodenal mucosal invasion by pancreatic ductal adenocarcinoma. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**. Madison, v. 6, n. 11, p. 2476–2486, 2013.

STOLTE, M.; PSCHERER, C. Adenoma-carcinoma sequence in the papilla of Vater. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, Oslo, v. 131, n.4, p. 376–382, 1996.

SUDA, K.; MIYANO, T.; HASHIMOTO, K. The choledochopancreatic ductal junction in infantile obstructive jaundice diseases. **Acta pathologica japonica**. Tokyo, v. 30, n. 2, p. 187–194, 1980.

SUDO, T.; MURAKAMI, Y.; UEMURA, K. et al. Prognostic impact of perineural invasion following pancreatoduodenectomy with lymphadenectomy for ampullary carcinoma. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v. 53, n. 8, p. 281–2286, 2008.

TAKADA, T.; AMANO, H.; YASUDA, H. et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. **Cancer**, v. 95, n. 8, p. 1685-1695, 2002.

TIO, T.L.; TYGAT, G.N.; CIKOT, R.J. et al. Ampullop pancreatic carcinoma: preoperative TNM classification with endosonography. **Radiology**, v. 175, n. 2, p. 455-461, 1990.

TK, A.O. Clinical diagnosis of periampullary carcinoma. In: BEGER, H.G.; MATSUNO, S.; CAMERON, J.L. (Eds) **Diseases of the pancreas: Current surgical therapy**. Berlin, Alemanha: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008. p. 771-777.

TOLLENAAR, R.A.; VAN DE VELDE, C.J.; TAAT, C.W. et al. External radiation therapy and extrahepatic bile duct cancer. **European Journal of Surgery**, v. 157, n. 10, p. 587–589. 1991.

TSUKADA, K.; TAKADA, T.; MIYAZAKI, M. et al. Diagnosis of biliary tract and ampullary carcinomas. **Journal of Hepato-biliary-pancreatic Surgery**. v. 15, n. 1, p. 31-40, 2008.

TUNCER, E.; TURK, N.S.; ARACI, S. et al. Expression of p16 protein and cyclin D1 in periampullary carcinomas. **Journal of the Turkish Pathology Society**, Istanbul, v. 27, n. 1, p. 17-22, 2011.

VALL, J.; WASAN, H.; PALMER, D.H. et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 362, n. 14, p. 1273–1281, 2010.

WERLING, R.W.; YAZIJI, H.; BACCHI, C.E. et al. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. **The American Journal of Surgical Pathology**, New York, v. 27, n. 3, p. 303-10, 2003.

WESTGAARD, A.; TAFJORD, S.; FARSTAD, I.N. et al. Pancreatobiliary versus intestinal histologic type of differentiation is an independent prognostic factor in resected periampullary adenocarcinoma. **Biomed Central Cancer**, v. 8, n. 170, 2008.

WINTER, J.M.; CAMERON, J.L.; OLINO, K. et al. Clinicopathologic analysis of ampullary neoplasms in 450 patients: implications for surgical strategy and long-term prognosis. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 14, n. 2, p. 379-387, 2010.

XUE, Y.; REID, M.D.; BALCI, S., et al. Immunohistochemical Classification of Ampullary Carcinomas: Critical Reappraisal Fails to Confirm Prognostic Relevance for Recently Proposed Panels, and Highlights MUC5AC as a Strong Prognosticator. **American Journal of Surgical Pathology**. v. 41, n. 7, p. 865-876, 2017.

XUE, Y.; VANOLI, A.; BALCI, S. et al. Non-ampullary-duodenal carcinomas: clinicopathologic analysis of 47 cases and comparison with ampullary and pancreatic adenocarcinomas. **Modern Pathology**. v. 30, n.2, p. 255–266, 2017.

YAMAUCHI, H.; NITTA, A.; NAMIKI, T. Carcinoma of the papilla of Vater accompanied by non-invasive adenomatous component (NAC). **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 170, n. 3 n. 147–156, 1993.

YAMAMOTO, Y.; NEMOTO, T.; OKUBO, Y. et al. Comparison between the location and the histomorphological/immunohistochemical characteristics of noninvasive neoplasms of the ampulla of Vater. **Human Pathology**. v. 45, n. 9, p. 1910–1917, 2014.

YOON, Y.S.; KIM, S.W.; PARK, S.J. et al. Clinicopathologic analysis of arly ampullary cancers with a focus on the feasibility of ampullectomy. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 242, n. 1, p. 92-100, 2005.

ZHOU, H.; SCHAEFER, N.; WOLFF, M. et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: comparative histologic/immunohistochemical classification and follow-up. **The American Journal of Surgical Pathology**, New York, v. 28, n. 7, p. 875-882, 2004.

ZHOU, J.; HSU, C.C.; WINTER, J.M. et al. Adjuvant chemoradiation versus surgery alone for adenocarcinoma of the ampulla of Vater. **Radiotherapy and Oncology**, Amsterdam, v. 9, n. 2, p. 244-248, 2009.

ZHOU J, ZHANG Q, LI P, et al. Prognostic relevance of number and ratio of metastatic lymph nodes in resected carcinoma of the ampulla of Vater. **Chinese Journal of Cancer Research**, v. 25, n. 6, p. 735-742, 2013.

ZHOU, J.; ZHANG, Q.; LI, P. et al. Prognostic factors of carcinoma of the ampulla of Vater after surgery. **Tumour Biology**, v. 35, n. 2, p. 1143– 1148, 2014

ANEXO 1. APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 05 de agosto de 2015

Ofício nº 2736/2015
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA E IMUNOHISTOQUÍMICA DOS SUBTIPOS INTESTINAL E PANCREATOBILIAR DO CARCINOMA AMPULAR E ASSOCIAÇÃO COM CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E SOBREVIVÊNCIA”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 412ª Reunião Ordinária realizada em 03/08/2015 e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 4804/2015.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 466/12 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA

Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

PROFª. DRª. FERNANDA MARIS PERIA (Orientadora)

VICTOR DOMINGOS LISITA ROSA

Depto. de Clínica Médica

ANEXO 1. ARTIGO PUBLICADO NO PERIÓDICO *JOURNAL OF CLINICAL EPIGENETICS*

Mini Review

iMedPub Journals
<http://www.imedpub.com>

DOI: 10.21767/2472-1158.100059

Journal of Clinical Epigenetics
ISSN 2472-1158

2017

Vol. 3 No. 3: 25

Carcinoma of Ampulla of Vater: Carcinogenesis and Immunophenotypic Evaluation**Victor Domingos Lisita Rosa^{1*},
Fernanda Maris Peria¹ and
Mariângela Ottoboni Brunaldi²****Abstract**

The ampulla of Vater represents the epithelial junction of the main pancreatic duct and the distal bile duct, surrounded by the pancreatic head and duodenum parenchyma. Ampullary carcinoma can arise either from the intestinal epithelium or the epithelium covering the pancreatobiliary ducts. Many tumors develop from pre-existing adenomas, others evolve from precursor intraepithelial neoplasia supporting that two histological subtypes have different carcinogenesis. Thus, the question arises of classifying ampullary adenocarcinomas as the immunophenotypic pattern allowing a better understanding of the clinical implications of this neoplasm.

Keywords: Ampulla of Vater; Adenocarcinoma; Immunohistochemistry; Carcinogenesis; Immunophenotypic

- 1 Division of Clinical Oncology, Ribeirão Preto Medical School, University Hospital, University of São Paulo, Brazil
- 2 Division of Pathology, Ribeirão Preto Medical School, University Hospital, University of São Paulo, Brazil

***Corresponding author:**

Victor Domingos Lisita Rosa

✉ victor_lisita@yahoo.com.br

Victor Domingos Lisita Rosa, Division of Clinical Oncology, Ribeirão Preto Medical School, University Hospital, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil.

Tel: (55 16)3602-1000

Citation: Rosa VDL, Peria FM, Brunaldi MO (2017) Carcinoma of Ampulla of Vater: Carcinogenesis and Immunophenotypic Evaluation. *J Clin Epigenet.* Vol. 3 No. 3:25

Received: July 22, 2017; **Accepted:** July 29, 2017; **Published:** August 03, 2017

Introduction

Ampullary carcinomas are rare neoplasms that originate within the ampullary complex, distally the confluence of the common bile duct and pancreatic duct. The incidence of ampullary adenocarcinomas is 4 to 6 cases per one million inhabitants per year, with a higher incidence in men (0.7/100,000) than in women (0.45/100,000) [1-3]. It accounts for less than 1% of all gastrointestinal tract tumors [4], and about 6% to 30% of periampullary neoplasms [5]. Although better prognosis than other periampullary cancer, it is often difficult to distinguish the primary origin of the tumor in this region before the surgery, leaving the final diagnosis, most often through the pathology of the surgical specimen. It is a transition region between the ductal epithelium of the biliary tract and intestinal epithelium, the main histological subtypes being pancreatobiliary and intestinal. This classification has an important impact on the prognosis of patients and associated with lymph node involvement, histological grade and resectability influence the overall survival of the same [2,6-9].

Carcinogenesis: Genetic and Epigenetic Factors

The ampulla of Vater is a region of encounter of two types of epithelia (intestinal mucosa contiguous to the mucosa of the distal bile ducts), being stimulated by several digestive enzymes and chemical substances that constantly attack it, making it an

area more susceptible for the development of neoplasm, that is, a transition epithelium constantly mechanically and chemically affected [10].

This is the most frequent site of adenomas and malignant tumors of the whole small intestine. In the same way, as in the colon, most ampullary carcinomas originate from preexisting adenomas with chromosomal instability, and develop through the process of carcinogenesis known as "adenoma-carcinoma" sequence [11].

This sequence is a model for the development of carcinoma from adenomatous lesions. This sequence is a carcinoma development model from adenomatous lesions. Several studies support this theory for ampullary adenocarcinomas such as, for example, the presence of residual adenoma up to 90% of adenocarcinomas ampullary [12], history of adenoma resection in 30% of patients with carcinoma of the ampulla of Vater [13] and the presence of carcinoma in situ in about 40% of the resected adenomas of this

region [4]. Some cases of ampullary adenocarcinoma are related to polyloid syndromes such as Familial Adenomatous Polyposis (FAP), whose risk of developing neoplasia is 100 to 200 times greater than in the general population. The ampulla of Vater is the second region more likely to develop cancer in patients with FAP, behind colorectal region. Patients with ampullary adenocarcinoma associated with FAP usually present the disease earlier, on average in the fifth decade of life [14]. Early screening with endoscopy is an important factor for diagnosis of ampullary lesions in initial stages in patients with FAP.

More rarely, other genetic syndromes are also associated with ampullary adenocarcinoma, as Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer- HNPCC), Neurofibromatosis type I and Muir-Torre syndrome [12,15,16]. Histomolecular changes may occur not only at a specific point, but also over the entire exposed mucosa. Such changes, named "field cancerization" are also discussed in the pathogenesis of ampullary adenocarcinoma [17]. As example, the association of two or more primary tumors (synchronous and metachronous), the presence of neoplasia associated with squamous intraepithelial lesions and also the appearance of a second primary cancer after initial treatment. Therefore, the diagnosis of epithelial malignant lesions should address not only the isolated tumor, but the entire field where developed. A population-based study with database of Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) reported data that support this theory for periampullary neoplasms. Ampulla of Vater, pancreas and bile ducts have the same embryonic origin (foregut) and this possibly relates to the coexistence of intraepithelial lesions and cancer in this region as well as association of two primary neoplasms [18]. Three studies showed the presence of pancreatic intraepithelial lesion (PanIN) in patients with ampullary carcinoma. The first study showed high-grade intraepithelial neoplasia in pancreatic ducts 22% of resected tumors [17]. Other found high-grade PanIN in seven of seventeen patients [19]. Lastly, others authors reported that the incidence of PanIN was similar between pancreatic adenocarcinomas and ampullary adenocarcinomas [20].

Although these studies have not been reported histological types it is possible to hypothesize that the pathogenesis of ampullary adenocarcinomas is different according to histology. It is inferred that intestinal-type ampullary adenocarcinomas evolve from the adenoma-carcinoma sequence as occurs in colorectal tumors, while pancreatic-type tumors are thought to evolve from precursor intraepithelial neoplasia as well as from pancreatic neoplasms.

Phenotypic Evaluation

Histologically, most tumors are adenocarcinomas and rarely present differentiation mucinous, papillary or adenoescamosa [1,21].

Ampullar large tumors usually involve multiple structures, hindering their classification. Just as large tumors of the head of the pancreas, bile duct or duodenum may grow and involve the ampulla of Vater resembling a primary neoplasm ampullary [22].

The ampullary carcinoma can originate from the epithelium of the confluence of bile and pancreatic ducts, as well as the epithelium of the duodenal mucosa. Histopathologic evaluation

may vary depending on the protocols adopted by the institutions and also depending on the individual experience of the pathologist (interobserver variability). The report assessed the pathologist about periampullary cancer is extremely important to confirm the diagnosis, determining prognosis, selection of potential patients for clinical trials of adjuvant treatment, as well as providing radiological and surgical correlation and collect data for records of population-based epidemiology and cancer [22].

Kimura et al described two histopathological patterns of ampulla of Vater adenocarcinomas: intestinal type and pancreaticobiliary type (Figure 1) [23]. The intestinal type is similar to the tubular adenocarcinoma of the colon or stomach, and probably has its origin in the duodenal mucosa. In contrast, pancreaticobiliary type appears to originate from the epithelium of the same name, given the frequent papillary arrangements found in this tissue type [23]. Albores-Saavedra et al. reviewed these criteria and classified the ampullary tumors according to histological findings [1].

Intestinal adenocarcinoma is the most prevalent among the usual types of ampullary neoplasia. Several studies have associated clinical and biological behavior of the ampullary carcinoma intestinal tumors [1,23-30]. Among the reasons are: the highest frequency of intestinal type in most studies (Table 1), the process of carcinogenesis by chromosomal instability ("adenoma-carcinoma" sequence), as is observed in colorectal cancers. Furthermore, patients with FAP has a significant increase in the incidence of ampullary carcinoma in the general population, suggesting that the mechanism of carcinogenesis similar to intestinal tumors [31]. Other similarities between the neoplasms are: frequency K-ras mutation approximately 37% [32] and the consistent expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in 78% of cases [33].

The pancreaticobiliary type is also associated with advanced disease than the intestinal type [23] and also a higher incidence of perineural invasion. Long-term survival after surgical treatment is reported as being significantly higher in patients with intestinal type than pancreaticobiliary type [1,26-28].

It should be taken into account that the isolated histological analysis is subjective with considerable interobserver variability. Although morphologic definitions for typing ampullary are established, the presence of mixed forms often presents a challenge in the application of definitions. In addition, in cases of undifferentiated or poorly differentiated tumors, the distinction of the histological type may cause confusion [34]. Thus, to avoid bias in studies evaluating treatment and prognosis of ampullary carcinoma, a rigorous methodology should be established to control interobserver variability and to obtain reliable data, such as immunohistochemical evaluation.

Immunohistochemical analysis has potential utility in ampullary carcinoma classification as the different immunophenotypes. The ampullary tumors typically exhibit the same profile immunohistochemical markers of epithelial tissue which originated. Potentially useful markers to define intestinal versus pancreaticobiliary differentiation are cytokeratin 7, cytokeratin 20, Mucin 1, Mucin 2 and CDX2.

Figure 1 Photomicrograph of intestinal type adenocarcinoma of the ampullary: (a) Presence of complex glandular formation with epithelial lining laminate with marked epithelial atypia (H & E, 100X). (B) Detail of neoplastic glandular epithelium lining (arrow) (H&E, 400X magnification). Photomicrograph of a adenocarcinoma of the ampullary pancreatobiliary subtype. (C) Presence of neoplastic cells in cordonal arrangements, irregularly distributed in desmoplastic stroma (H & E, 100X). (D) Details cell (arrow) (H&E, 400X magnification).

Table 1 Ampullary adenocarcinoma: distribution according histopathological type.

Year	N	Intestinal (%)	Pancreatobiliary (%)	Others (%)
1994	51	25	75	-
2000	140	49	21	30
2004	55	27	44	29
2008	34	73.5	26.5	-
2008	118	46	45	9
2008	41	68.3	31.7	-
2009	170	47	24	21
2010	43	73	20	24
2014	313	22	55	23
2016	106	47.2	28.3	24.5

Indeed, markers of intestinal and pancreatobiliary lineage individually have no ability to discriminate histological types of ampullary carcinomas, therefore combination immunohistochemical panels have been proposed for these types. The main and most panels used are described by Chang et al. [35] and Ang et al. [34].

Five markers (CDX2, MUC1, MUC2, CK7, and CK20) were evaluated in the panel proposed by Chang et al. However, only two markers (CDX2 and MUC1) were used in the histological classification and

prognostic evaluation using three independent patient cohorts. In this study, pancreaticobiliary phenotype (defined to MUC1 and CDX2) was associated with a worse clinical outcome [35].

Ang et al. proposed a panel of four immunohistochemical markers (MUC1, CK20, CDX2 and MUC2) for evaluation of ampullary adenocarcinomas and they found that with this panel, confirmation of histological typing in most cases it was possible, especially in cases whose histology was mixed and poorly differentiated carcinomas. In this study did not evaluate the

clinical behavior and development of these tumors, histological conducted only immunohistochemical and correlation [34].

For these reasons, the support immunohistochemistry for morphological classification of ampullary carcinoma is highly desirable, especially for tumors with lower differentiation. The combination of several markers panels are useful to better delineate these tumor cell line.

Conclusion

Differences in histomorphological classifications make it difficult

to evaluate and compare clinical studies of ampullary carcinomas. This fact, the histological division into two main types is necessary for therapeutic and prognostic comparison of this neoplasia. The immunohistochemical panels were then developed to establish the intestinal versus pancreatobiliary histological patterns in order to better stratify the ampullary adenocarcinomas and establish appropriate management protocols. We believe that the better characterization of the molecular mechanisms of different ampullary carcinoma phenotypes will provide not only a better understanding of this disease, but also the possibility of discovering new therapeutic targets.

References

- Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K, Henson DE (2009) Cancers of the ampulla of Vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. *J Surg Oncol* 100: 598-605.
- Benhamiche AM, Jouve JL, Manfredi S, Prost P, Isambert N, et al. (2000) Cancer of the ampulla of Vater: results of a 20-year population-based study. *Eur J Gast and Hep* 12: 75-79.
- Neoptolemos JP, Talbot IC, Carr-Locke DL, Shaw DE, Cockleburgh R, et al. (1987) Treatment and outcome in 52 consecutive cases of ampullary carcinoma. *Br J Surg* 74: 957-961.
- Winter JM, Cameron JL, Olino K, Herman JM, Jong MC, et al. (2010) Clinicopathologic analysis of ampullary neoplasms in 450 patients: implications for surgical strategy and long-term prognosis. *J Gastrointest Surg* 14: 379-387.
- Brennan MF (1995) Surgical management of peripancreatic cancer. In: Bland KL, Karakoukis CP, Copeland EM (eds.) *Atlas of Surgical Oncology*, WB Saunders Company, Philadelphia.
- Defrain C, Chang CY, Srikureja W, Nguyen PT, Gu M, et al. (2005) Cytologic features and diagnostic pitfalls of primary ampullary tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 105: 289-297.
- Zhou J, Zhang Q, Li P, Shan Y, Zhao D, et al. (2013) Prognostic relevance of number and ratio of metastatic lymph nodes in resected carcinoma of the ampulla of Vater. *Chin J Cancer Res* 25: 735-742.
- Morris-Stiff G, Alabraba E, Tan YM, Shapey I, Bhati C, et al. (2009) Assessment of survival advantage in ampullary carcinoma in relation to tumour biology and morphology. *Eur J Surg Oncol* 35: 746-750.
- Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Ajioka Y, Akazawa K, et al. (2011) Assessment of the nodal status in ampullary carcinoma: the number of positive lymph nodes versus the lymph node ratio. *World J Surg* 35: 2118-2124.
- Cattell RB, Pyrtle LJ (1949) An appraisal of pancreatoduodenal resection: a follow-up study of 61 cases. *Ann Sur* 129: 840-848.
- Fischer HP, Zhou H (2000) Pathologie der Papilla Vateri. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (eds.) *Spezielle Pathologische Anatomie: Pathologie der Leber und der Gallenwege* (2nd edn.). Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp: 1219-1257.
- Fischer HP, Zhou H (2004) Pathogenesis of carcinoma of the papilla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 11: 301-309.
- Adler DG, Qureshi W, Davila R, Gan SI, Lichtenstein D, et al. (2006). The role of endoscopy in ampullary and duodenal adenomas. *Gastrointest Endosc* 64: 849-854.
- Galle TS, Juel K, Bülow S (1999) Causes of death in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 34: 808-812.
- Costi R, Caruana P, Sarli L, Violi V, Roncoroni L, et al. (2001) Ampullary adenocarcinoma in neurofibromatosis type 1. Case report and literature review. *Mod Pathol* 14: 1169-1174.
- Matthews JJ, Roberts R, O'Reilly DA, Schick S, Kingsnorth AN (2002) Muir-Torre syndrome: a case for surveillance of the ampulla of Vater. *Digest Surg* 19: 65-66.
- Liu TH, Chen J, Zeng XJ (1983) Histogenesis of pancreatic head and ampullary region carcinoma. *Chin Med J* 96: 167-174.
- O'Connell JB, Maggard MA, Manunga J, Tomlinson JS, Reber HA, et al. (2008) Survival after resection of ampullary carcinoma: a national population-based study. *Ann Surg Oncol* 15: 1820-1827.
- Tuncer E, Turk NS, Araci S, Düzcan SE, Demirkan NC (2011) Expression of p16 protein and cyclin D1 in periampullary carcinomas. *Turk J Pathol* 27: 17-22.
- Agoff SN, Crispin DA, Bronner MP, Dail DH, Hawes SE, et al. (2001) Neoplasms of the ampulla of Vater with concurrent pancreatic intraductal neoplasia: a histological and molecular study. *Mod Pathol* 14: 139-143.
- Morini S, Perrone G, Borzomati D (2013) Carcinoma of the ampulla of Vater: morphological and immunophenotypical classification predicts overall survival. *Pancreas* 42: 60-66.
- Pomianowska E, Grzyb K, Westgaard A, Clausen OP, Gladhaug IP, et al. (2012) Reclassification of tumour origin in resected periampullary adenocarcinomas reveals underestimation of distal bile duct cancer. *Eur J Surg Oncol* 38: 1043-1050.
- Kimura W, Futakawa N, Yamagata S, Wada Y, Kuroda A, et al. (1994) Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Jpn J Cancer Res* 85: 161-166.
- Sonoue H, Suda K, Nobukawa B (2008) Does ampullary carcinoma arise from distended glands in the papilla of Vater? *J Hepatobiliary Pan* 15: 161-168.
- Zhou J, Zhang Q, Li P (2014) Prognostic factors of carcinoma of the ampulla of Vater after surgery. *Tumour Biol* 35: 1143-1148.
- Westgaard A, Tjafjord S, Farstad IN, Inger N, Cvancarova, et al. (2008) Pancreatobiliary versus intestinal histologic type of differentiation is an independent prognostic factor in resected periampullary adenocarcinoma. *BMC Cancer* 8: 170.
- Ruemmele P, Dietmaier W, Terracciano L, Tornillo L, Bataille F, et al. (2009) Histopathologic features and microsatellite instability of

This article is available in: <http://www.clinical-epigenetics.imedpub.com/>

- cancers of the papilla of Vater and their precursor lesions. *Am J Surg Pathol* 33: 691-704.
- 28 Kawabata Y, Tanaka T, Nishisaka T, Inao T, Nishi T, et al. (2010) Cytokeratin 20 (ck20) and apomucin 1 (MUC1) expression in ampullary carcinoma: correlation with tumor progression and prognosis. *Diagn Pathol* 5: 75.
 - 29 MDoepker MP, Thompson ZJ, Centeno BA, Kim RD, Wong J, et al. (2016) Clinicopathologic and survival analysis of resected ampullary adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 114: 170-175.
 - 30 Balci S, Basturk O, Saka B (2015) Substaging nodal status in ampullary carcinomas has significant prognostic value: proposed revised staging based on an analysis of 313 well-characterized cases. *Ann Surg Oncol* 22: 4392-4401.
 - 31 Kadmon M, Tandara A, Herfarth C (2001) Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis coli. A review of literature and results from the Heidelberg Polyposis Register. *Int J Colorect Dis* 16: 63-75.
 - 32 Howe JR, Klimstra DS, Cordon-Cardo C (1997) K-ras mutation in adenomas and carcinomas of the ampulla of Vater. *Clin Cancer Res* 3: 129-133.
 - 33 Perrone G, Santini D, Zagami M (2006) COX-2 expression of ampullary carcinoma: correlation with different histotypes and clinicopathological parameters. *Virch Arch* 449: 334-340.
 - 34 Ang DC, Shia J, Tang LH (2014) The utility of immunohistochemistry in subtyping adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Am J Surg Pathol* 38: 1371-1379.
 - 35 Chang DK, Jamieson NB, Johns AL (2013) Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 31: 1348-1356.