

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS**

**DADOS HISTOPATOLÓGICOS E SOBREVIVÊNCIA EM ADENOCARCINOMAS**  
**DA AMPOLA DE VATER**

**AUTOR: DANIEL WEISS VILHORDO**  
**ORIENTADOR: ALESSANDRO BERSCH OSVALDT**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**2012**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS**

**DADOS HISTOPATOLÓGICOS E SOBREVIVÊNCIA EM ADENOCARCINOMAS DA**  
**AMPOLA DE VATER**

**AUTOR: DANIEL WEISS VILHORDO**

**ORIENTADOR: ALESSANDRO BERSCH OSVALDT**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como pré-requisito obrigatório para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Cirúrgicas

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**2012**

#### CIP - Catalogação na Publicação

VILHORDO, DANIEL WEISS  
DADOS HISTOPATOLÓGICOS E SOBREVIDA EM  
ADENOCARCINOMAS DA AMPOLA DE VATER / DANIEL WEISS  
VILHORDO. -- 2012.  
130 f.

Orientador: ALESSANDRO BERSCH OSVALDT.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas,  
Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Ampola de Vater. 2. Papila Duodenal. 3.  
Linfadenectomia. 4. Adenocarcinoma. 5.  
Imunoistoquímica. I. OSVALDT, ALESSANDRO BERSCH,  
orient. II. Título.

*A meus pais, Bella e Ismar, que me acompanharam,  
incentivando-me.*

## **AGRADECIMENTOS**

Aos pacientes que, anônimos, possibilitaram a realização deste estudo.

Ao Prof. Dr. Alessandro Bersch Osvaldt, por sua orientação e seu incentivo na realização deste trabalho.

À Prof. Dra. Maria Isabel Albano Edelweiss e ao Dr. Diego Mendonça Uchoa pela disponibilidade e dedicação.

À Prof. Dra. Sidia Maria Callegari-Jacques pela importância decisiva neste trabalho, contribuindo com a análise estatística.

À Prof. Noili Demaman, pela revisão do texto na língua portuguesa.

À Dra. Márcia Pithan-Pereira pelo auxílio na busca dos materiais para análise.

Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) pelo auxílio.

Ao Núcleo de Informações em Saúde (NIS) do Estado do Rio Grande do Sul e aos Setores de Vigilância Epidemiológica Municipais pela cooperação.

Aos Profissionais do Serviço de Arquivo Médico e Informações em Saúde e do Centro de Pesquisas do HCPA, pela atenção.

Aos colegas Prof. Dr. Vinícius Duval da Silva, Prof. Dr. Carlos Luiz Reichel e Prof. Dra. Tatiana Wittee Neetzow Nunes por seu apoio.

Às Profissionais do Laboratório de Patologia do HCPA, Sra. Zeli Fogaça Pach Sra. Eliane Gomes Gomes, pelo seu auxílio constante.

À Secretária do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Sra. Estela Maris Araripe.

Ao Instituto de Pesquisas Biomédicas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), na pessoa do Prof. Dr. Paulo Márcio Condessa Pitrez, pelo auxílio fotográfico.

Ao Prof. Dr. Ricardo Breigeiron, Prof. Dr Hamilton Petry de Souza e Prof. Dr. Marcelo Garcia Toneto, pelo incentivo permanente.

Ao Dr. Marcelo Coutinho Baú, Dr. Jéferson Krawczyk de Oliveira e Dr. Juliano Adams Perez, pelo apoio e incentivo.

Ao Matheus Neves pelo exemplo, pela ajuda e pelo incentivo fundamental.

Àqueles que, de uma ou outra forma, contribuíram para meu crescimento pessoal, nas pessoas do Sr. Lívio Tadeu Birnfeld e irmãos.

*Diga-me e eu esquecerei, ensina-me e eu poderei lembrar,  
envolva-me e eu aprenderei.*

*Benjamin Franklin*

*Devemos julgar um homem mais pelas suas perguntas que pelas respostas.*

*Voltaire*

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC = *American Joint Committee on Cancer*

AMS = Artéria mesentérica superior

AV = Ampola de Vater

CDX2 = *caudal-related homeobox gene 2* (gene homeobox CDX2)

CK7 e CK20 = Citoqueratina 7 e citoqueratina 20

CNPq = Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CNS = Conselho Nacional de Saúde

CPER = Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada

CPRNM = Colangiopancreatorressonância nuclear magnética

DAB = Diaminobenzidina

DPTPP = Duodenopancreatectomia com preservação de piloro

EORTC = *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

FIPE = Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos

GIST = *Gastrointestinal stromal tumor* (tumor do estroma gastrintestinal)

GPPG = Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

HCPA = Hospital de Clínicas de Porto Alegre

H&E (HE) = Hematoxilina e Eosina

HNPCC = *Hereditary non-polyposis colorectal cancer* (carcinoma colorretal hereditário não-polipoide)

HR = *Hazard Ratio*, razão de chances

IC = Intervalo de Confiança

LN(s) = Linfonodo(s)

LR = *Lymph node ratio* (ver RL)

p ("p"TNM) = *pathologic* ([histo]patológico)



PPPD = *Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy* (ver DPTPP)

c ("c"TNM) = *clinic* (clínico)

MSKCC = *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*

PAF = Polipose adenomatosa familiar

PanIN = *Pancreatic intraepithelial neoplasm* (neoplasia intraepitelial pancreática)

RL = Razão de linfonodos (na análise do produto de linfadenectomia, corresponde ao número de linfonodos metastáticos dividido pelo total de linfonodos dissecado)

RNM = Ressonância Nuclear Magnética

SEER = *Surveillance Epidemiology and End Results*

TC = Tomografia Computadorizada

TNM = *Tumor – Node – Metastasis* (sistema de classificação de neoplasias malignas segundo características do tumor primário [T], linfonodos regionais [N] e presença ou ausência de metástases à distância [M])

# SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	11
2.1 Anatomia.....	11
2.2 Incidência.....	12
2.3. Carcinogênese.....	13
2.3.1. Carcinogênese de campo.....	13
2.3.2 Sequência adenoma-carcinoma.....	16
2.4 Associação com síndromes genéticas.....	16
2.5. Outras associações.....	17
2.6 Diagnóstico.....	17
2.6.1 Quadro clínico e laboratorial.....	17
2.6.2 Exames de imagem.....	18
2.6.3 Duodenoscopia .....	19
2.7 Tratamento.....	20
2.7.1 História.....	20
2.7.2 Duodenopancreatectomia.....	21
2.7.3 Ampulectomia transduodenal.....	23
2.7.4 Ampulectomia endoscópica.....	24
2.7.5 Tratamento adjuvante.....	24
2.8 Dados histopatológicos.....	26
2.8.1 Estadiamento pTNM.....	26
2.8.2 Metástases linfonodais, razão de linfonodos e sobrevida.....	31
2.8.2.1 Extensão da linfadenectomia no carcinoma ampular.....	32
2.8.2.2 Número de linfonodos.....	33
2.8.3 Grau de diferenciação.....	34

2.8.4 Margens cirúrgicas.....	34
2.8.5 Invasão linfovascular, perineural e pancreática.....	35
2.8.6 Caracterização do padrão histopatológico.....	36
2.8.6.1 Padrão histopatológico e sobrevida.....	41
2.9 Imunoistoquímica.....	41
2.9.1 Expressão de Citoqueratinas 7 e 20.....	42
2.9.2 Expressão de CDX2.....	45
3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	47
4 OBJETIVOS.....	55
4.1 Objetivo geral.....	55
4.2 Objetivo específico.....	55
5 ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS.....	56
<i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO ARTIGO CIENTÍFICO.....</i>	<i>74</i>
Tabelas.....	79
Figuras.....	81
6 ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS.....	85
<i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO ARTIGO CIENTÍFICO.....</i>	<i>103</i>
Tabelas.....	108
Figuras.....	111
APÊNDICE A – Ficha de avaliação.....	115
APÊNDICE B – Material usado na definição do padrão histopatológico.....	117
APÊNDICE C – Análise de associações nos tumores intestinais e pancreatobiliares da amostra.....	121

# 1 INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma ampular é uma neoplasia maligna rara, porém apresenta melhor prognóstico em relação a outros tumores periampulares, como o adenocarcinoma ductal cefálico do pâncreas e o colangiocarcinoma (1, 2). Duodenopancreatectomia é o tratamento de escolha, com taxa de ressecabilidade superior ao adenocarcinoma de pâncreas (3). Entre possíveis fatores prognósticos, destacam-se estadiamento histopatológico (1, 2, 4-7), grau de diferenciação do tumor (2, 8, 9), invasão de estratos específicos (linfovascular [(10, 11)], perineural [(11, 12)], pancreático [(4)]) e padrão histopatológico intestinal ou pancreatobiliar (13-15).

Em 1994, Kimura e colaboradores descreveram dois padrões histopatológicos ou tipos de adenocarcinoma ampular: pancreatobiliar e intestinal, este último com melhor prognóstico (13). Albores-Saavedra e colaboradores detalharam a classificação e descreveram outros padrões (4). Em certos casos, esta definição pode ser difícil, e o uso da expressão imunoistoquímica de citoqueratinas 7 e 20 e de CDX2 tem sido proposto como ferramenta auxiliar (7, 14, 16).

O trabalho objetiva estudar a casuística de carcinomas ampulares do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre janeiro de 2000 e dezembro de 2011 verificando a associação entre os dados histopatológicos e a sobrevida, e entre o padrão histopatológico (intestinal ou pancreatobiliar) e os marcadores imunoistoquímicos citados.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

A presente revisão tem a finalidade de situar o tema do adenocarcinoma ampular, apresentando dados anatômicos, epidemiológicos, carcinogênicos, diagnósticos e terapêuticos para, finalmente, abordar as variáveis histopatológicas e imunoistoquímicas de interesse. Foram incluídos, na revisão de literatura, setenta e cinco artigos presentes nas bases de dados PubMed/MEDLINE ou Scielo examinados até dezembro de 2011, assim como seis capítulos de livros-texto. Na língua inglesa, foram usados os seguintes descritores: *Vater's Ampulla* (ampola de Vater); *Adenocarcinomas* (adenocarcinomas); *Lymphadenectomy* (linfadenectomia); *Immunohistochemistry* (imunoistoquímica); *Neoplasm Staging* (estadiamento de neoplasias). Na língua portuguesa, por seu turno, foram usados os seguintes descritores: Ampola de Vater; Papila Duodenal; Adenocarcinoma; Linfadenectomia; Neoplasias do Ducto Biliar Comum.

### 2.1 Anatomia

A estrutura conhecida como ampola de Vater (AV) recebe este nome em homenagem ao anatomista alemão Abraham Vater, que a descreveu em 1720, apesar de ter sido previamente reconhecida por Andreas Vesalius (1543), Samuel Collins (1685) e Giovanni Santorini (1720) (17). O atual epônimo parece ter sido utilizado pela primeira vez por Claude Bernard em seu *Mémoire sur le Pancréas*, apud Mirilas e colaboradores (17). Localizado cerca de 7 a 10 cm distalmente ao piloro, na parede da segunda porção duodenal, o “sistema vateriano” situa-se na confluência

entre o ducto colédoco e o ducto pancreático principal. O termo “ampola hepatopancreática” ou “ampola de Vater” designa um canal de comunicação dilatado entre o colédoco distal e ducto pancreático principal, com extensão de 1 a 12 mm. Foi sugerida a denominação “ducto pancreatobiliar” ou “ducto hepatopancreático”, face à inconstância do aspecto do reservatório citado. A papila duodenal maior (projeção mamilar no lúmen duodenal) e uma estrutura muscular esfínteriana que controla o fluxo de bile – esfíncter de Oddi – também fazem parte do sistema ductal vateriano.

Há considerável variabilidade anatômica nas conexões entre a via biliar e o sistema ductal pancreático, e a forma de apresentação mais frequente é a abertura em separado dos ductos na parede duodenal.

Pode-se afirmar que o sistema ductal vateriano é, portanto, composto pelas seguintes estruturas: ducto colédoco, porção intraduodenal (transmural) do ducto colédoco, porção intraduodenal do ducto pancreático principal e mucosa duodenal. (18). Acostumou-se a denominar o sistema vateriano de “ampola de Vater” como sinônimo; esta será a designação adotada na presente revisão.

## **2.2 Incidência**

Neoplasias malignas de AV correspondem a menos de 1% dos tumores malignos do tubo digestivo (1) e a mais de 90% das neoplasias epiteliais ampulares (4). O adenocarcinoma é o tumor mais comum da AV (4), com incidência anual ajustada para a idade de 0,3 por 100.000 indivíduos (1). Estudo de base populacional estadunidense observou incidência global anual de 0,49 por 100.000

indivíduos entre os anos 1973 e 2005 (19). Não foram encontrados índices nacionais nas bases de dados pesquisadas (DataSus e Instituto Nacional do Câncer [INCA]).

## **2.3 Carcinogênese**

### **2.3.1 Carcinogênese de Campo**

No processo de carcinogênese deve ser considerada a existência, na AV, de uma zona de epitélio de transição entre dois tipos diferentes de mucosa. A mucosa do epitélio que reveste a papila na luz duodenal (“ampuloduodeno”) encontra-se com a mucosa intra-ampular, das porções distais das vias biliar e pancreática, o que expõe, continuamente, a AV ao contato com três tipos de secreção, biliar, pancreática e intestinal (5). Esse conceito já fora observado por Cattell e Pyrtek, em 1949, quando afirmaram:

“Uma vez que diversos epitélios encontram-se na papila, e esta região é estimulada por uma variedade de enzimas digestivas e substâncias químicas, constitui-se uma situação ideal para desenvolvimento de neoplasias, qual seja, uma área de epitélio de transição constantemente agredida química e mecanicamente”. (5)

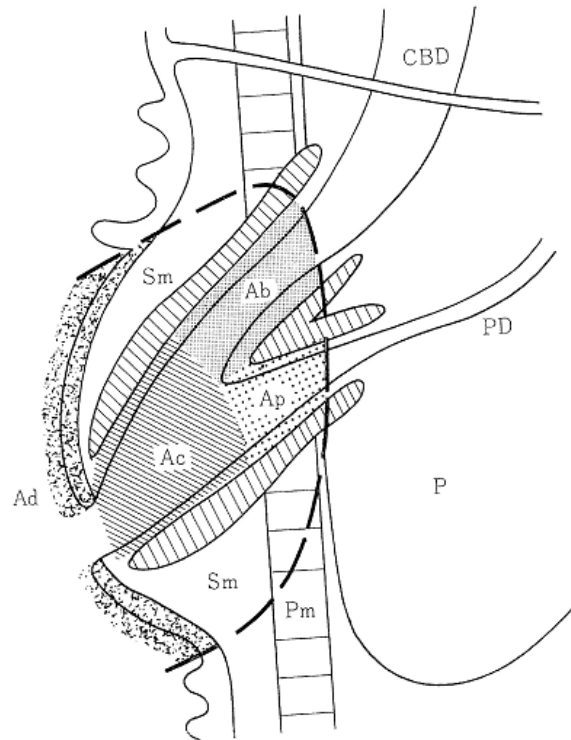
Segundo Kimura e colaboradores, Outerbridge assinalou que, mesmo dentro de tão diminuta estrutura, é possível verificar a origem histogenética tumoral nos seguintes sítios: epitélio do segmento ductal comum biliopancreático (Ac), epitélio do ducto colédoco distal (Ab), epitélio do ducto pancreático distal (Ap), ampuloduodeno (Ad), glândulas submucosas duodenais de Brünner e ácinos pancreáticos aberrantes

na parede do ducto colédoco (Fig. 1) (18, 20). Vale destacar que tal precisão é, com frequência, inatingível na prática, principalmente em tumores maiores, quando o crescimento e a invasão de tecidos adjacentes prejudicam uma definição exata da origem, que pode ter ocorrido não apenas dentro da AV, mas também nas demais localizações periampulares (região cefálica do pâncreas, colédoco distal e duodeno).

Um estudo de base populacional com informações da base de dados estadunidense *Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program* apresentou a teoria de “carcinogênese de campo” para as neoplasias malignas periampulares do tipo carcinoma (19). O fenômeno que ocorre, por exemplo, com os carcinomas epidermóides no trato aerodigestivo (lesões sincrônicas e metacrônicas) parece ocorrer com adenocarcinomas de cabeça do pâncreas, vesícula biliar, hepatocolédoco e AV, apesar de suas diferentes taxas brutas de incidência (19). Pâncreas, sistema biliar e AV apresentam origem embriológica comum – intestino anterior – sendo relevantes os relatos de ocorrência simultânea de carcinomas de pâncreas, hepatocolédoco e AV, assim como a coexistência de neoplasia periampular e neoplasia intraepitelial pancreática. Tais associações sugerem que tumores originários desses sítios estejam, possivelmente, relacionados, talvez devido à mesma origem embrionária (19).



**Fig.1** – Ilustração esquemática do sistema ductal vateriano



Canal comum da ampola de Vater (Ac); porção intraduodenal do ducto colédoco (Ab); porção intraduodenal do ducto pancreático (Ap); mucosa duodenal (ampuloduodeno, Ad); ducto colédoco (CBD); ducto pancreático (P); submucosa (Sm); muscular própria (Pm). Modificado de Kimura e colaboradores (18)

### **2.3.2 Sequência adenoma-carcinoma**

Cinquenta e cinco por cento de todos os adenomas de intestino delgado ocorrem na AV, e 25% envolvem o duodeno extra-ampular. A incidência de adenoma ampular em necropsias varia de 0,04 a 0,12% (21). Os adenomas de AV, à semelhança dos colônicos, podem apresentar padrão tubular, viloso ou tubuloviloso. Podem ocorrer em associação a síndromes polipoides, mas a maioria ocorre esporadicamente e a partir dos 65 anos (5). Do mesmo modo que ocorre com carcinoma de intestino delgado e cólon, muitos carcinomas de AV surgem a partir de adenoma pré-existente (22), razão pela qual esta é considerada uma lesão pré-maligna e a ausência de displasia de alto grau ou carcinoma invasivo em um adenoma biopsiado endoscopicamente deve ser cautelosamente interpretada (21). A sequência adenoma-carcinoma é reforçada pelo relato de até 30% do desenvolvimento de carcinoma ampular em pacientes cujos adenomas foram tratados por excisão local (23), e pela presença de carcinoma invasivo em 40,9% de adenomas ressecados (1).

## **2.4 Associação com síndromes genéticas**

Carcinoma ampular surgido a partir de adenoma em pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), geralmente, ocorre em idade mais jovem (em média, entre os 45 e 50 anos) do que entre indivíduos sem polipose. O aumento do risco é estimado em 100 a 200 vezes, com incidência estimada em 12% ao longo da vida (4). Casos isolados de carcinoma ampular foram relatados em indivíduos com carcinoma colorretal hereditário não polipóide (HNPCC, “síndrome de Lynch”).

Revisão em 285 pacientes com HNPCC apontou apenas uma ocorrência (24). No acompanhamento de 252 indivíduos de 22 famílias com HNPCC durante 15 anos, obteve-se o resultado de que nenhum indivíduo desenvolveu neoplasia de AV(5). Há diversos relatos de adenocarcinoma ampular em associação com neurofibromatose tipo 1 (25). Nesse caso, a lesão ampular também ocorre habitualmente em idade mais jovem, podendo estar associada a outros tumores epiteliais periampulares, sendo, frequentemente, operável e com bom resultado (25).

## **2.5 Outras associações**

A neoplasia mais frequentemente associada é o adenocarcinoma colorretal, esporádico ou no contexto de PAF (4). Há discussão em torno do tabagismo na carcinogênese e de situações como dermatomiosite/polimiosite, hemofilia, ascaridíase biliar e pâncreas anular (4).

## **2.6 Diagnóstico**

### **2.6.1 Quadro clínico e laboratorial**

Os achados mais frequentes decorrem de colestase por obstrução em nível ampular e incluem icterícia (70%), colúria, acolia e prurido. Este último pode ser a primeira e única manifestação. Salienta-se a dificuldade diagnóstica na ausência de icterícia, a qual classicamente ocorre de forma flutuante, principalmente em estágios iniciais, devido à necrose do tecido tumoral e permeabilização da via biliar. Pode ocorrer, ainda, dor abdominal, anemia, perda de peso, anorexia e melena.

Pancreatite aguda e colangite são eventos raros. Uma tríade, que inclui icterícia flutuante e indolor, anemia com ou sem sangramento gastrointestinal e vesícula biliar palpável, tem sido descrita (26, 27), porém não é achada com frequência. No exame físico, devem ser pesquisadas icterícia, massa abdominal palpável e hepatomegalia.

Exames laboratoriais revelam padrão colestático, com elevação de enzimas canaliculares (fosfatase alcalina e gama-glutamil-transpeptidase) e de bilirrubinas, com predomínio da fração conjugada (27, 28). Não há marcador tumoral específico. O nível sérico do antígeno CA19.9, algumas vezes, está elevado, porém é frequentemente normal em estágios iniciais (28).

### **2.6.2 Exames de imagem**

A ultrassonografia abdominal, geralmente, demonstra dilatação de via biliar intra- e extra-hepática até o colédoco distal com dilatação de vesícula biliar, sem cálculos no seu interior (29).

A tomografia computadorizada (TC) de abdome, com cortes finos de imagem e uso de contraste intravenoso e oral, é exame mandatório na suspeita de neoplasia ampular (e periampular), inclusive para fins de estadiamento(28). É capaz de descartar massa cefálica pancreática e evidenciar tumoração em topografia da papila (28, 29). Pode, ainda, apontar dilatação de vias biliares e presença de linfonodos aumentados ou implantes secundários em peritônio, fígado ou outro sítio (28).

A ressonância nuclear magnética (RNM) de abdome oferece informações superponíveis à TC, tendo sido relatada intensidade de sinal característica em nível papilar. Colangiopancreatorressonância nuclear magnética (CPRNM) pode, com

maior detalhamento, avaliar permeabilidade da via biliar, presença de defeitos de enchimento, lesões intraluminais e cálculos, competindo com a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER), sem os riscos do exame invasivo (28).

### 2.6.3 Duodenoscopia

O diagnóstico histopatológico de lesão suspeita de neoplasia é importante, embora não seja *conditio sine qua non* para o tratamento. Duodenoscopia permite inspeção adequada da anatomia papilar e biópsia de áreas suspeitas. Seletivamente, isto é, quando não houver lesão visível, papilotomia pode ser realizada em busca de lesão intra-ampular (24%) (4). Eventualmente, canulação da via biliar e uso de contraste (colangiopancreatografia endoscópica retrógrada, CPER) complementam a avaliação(29). Não há evidência, no entanto, que favoreça a drenagem biliar pré-operatória de rotina, exceto entre pacientes com colangite (30, 31). Exames endoscópicos/intervencionistas são particularmente úteis na investigação do paciente com suspeita de neoplasia periampular em que não se encontra lesão ou massa nos estudos de imagem. Fora desse contexto, o benefício de sua realização é questionável e deve ser cotejado com os riscos (pancreatite, colangite, perfuração duodenal e óbito, por exemplo).

Biópsias falso-negativas foram reportadas em 10 a 30% dos casos de carcinoma ampular (28); portanto, diante de suspeita elevada, a negatividade do resultado não deverá interromper a investigação (21, 28). Coleta de vários fragmentos está indicada como tentativa de diminuir essa possibilidade. Achado de adenoma deve ser confirmado histologicamente, com pesquisa de áreas atípicas,

displásicas ou mesmo invasoras (4, 21), como será explorado adiante em tópico específico.

## **2.7 Tratamento**

### **2.7.1 História**

Slavin e colaboradores (32), revisando a história da cirurgia pancreática, descreveram que Alessandro Codivilla realizou a primeira duodenopancreatectomia em 1898 e que, em 1908, 11 ressecções já haviam sido realizadas por cirurgiões diferentes, embora nenhum paciente tivesse sobrevivido além do período pós-operatório imediato (33). A primeira publicação de duodenopancreatectomia no tratamento de neoplasia de AV ocorreu em 1912, por Walther Kausch, que realizou a operação em dois estágios, em Berlim (32, 34). Segundo Slavin e colaboradores (32), em 1935 (35), Allen Oldfather Whipple descreveu pancreatectomia em dois tempos cirúrgicos (derivação biliar seguida por ressecção) e, em 1945, revisou a técnica cirúrgica, aproximando-a dos moldes atuais, em um tempo apenas (36).

Em 1944, K. Watson descreveu a duodenopancreatectomia com preservação de piloro (DPTPP), que foi popularizada por L.W. Traverso e W.P. Longmire Jr. em torno de 1980 (37).

É necessário destacar, também, que William Stewart Halsted, em 1899, relatou uma ampulectomia transduodenal como proposta terapêutica para os tumores da AV, abandonada pela ausência de padronização técnica e alto índice de recidiva (38).

### 2.7.2 Duodenopancreatectomia

O estadiamento pré-terapêutico deve ser realizado, após o diagnóstico, em busca de doença avançada locorregional ou à distância. Como regra geral, a ressecção radical deve ser indicada quando não houver critérios de irressecabilidade ou disfunções clínicas impeditivas (3). O carcinoma de AV contabiliza 10,2 a 36% de todos os carcinomas periampulares operáveis(3). Em centros especializados, a taxa de ressecção pode chegar a 70 a 80% (3, 6).

A operação de Whipple (ou de Kausch-Whipple) é a opção clássica de tratamento. Trata-se de uma gastroduodenopancreatectomia, com ressecção da cabeça do pâncreas, duodeno até a flexura duodenojejunal, ducto colédoco, vesícula biliar e antro gástrico. As formas de reconstrução podem variar, porém realizam-se derivações pancreática, biliar e gástrica (3). A DPTPP diferencia-se pelo nível de secção proximal no tubo digestivo, que ocorre na primeira porção duodenal, e não no antro. Não há evidência de diferenças entre ambos os procedimentos em termos de sobrevida, mortalidade e morbidade. Todavia, aparentemente, DPTPP está associada a menor tempo operatório e sangramento (37).

A mortalidade hospitalar após Whipple ou DPTPP diminuiu ao longo dos anos e atingiu o risco de menos de 5% em centros especializados (3, 6, 39). A morbidade é estimada em torno de 20 a 38% (3, 6, 39). Entre as complicações temidas estão hemorragia, gastroparesia, abscessos e fístulas biliar e pancreática. Esta última ocorre em 5 a 20% dos indivíduos e, embora em muitos casos seja corrigida com tratamento farmacológico, é responsável pelo prolongamento do período de internação (3, 39).

A sobrevida em 5 anos após cirurgia radical (Whipple ou DPTPP) varia de 28 a 75,2%. A Tabela 1 apresenta as casuísticas de autores que avaliaram sobrevida de pacientes com carcinoma de AV submetidos ao tratamento cirúrgico radical. A variação nas taxas de sobrevida pode estar relacionada a fatores como referência da instituição, experiência cirúrgica do centro, progressiva redução da mortalidade cirúrgica (6), cuidados intensivos apropriados e, atualmente, uso de novos esquemas de adjuvância (40-42).

**Tabela 1 – Adenocarcinoma da ampola de Vater: sobrevida em cinco anos após cirurgia radical**

<b>Autor</b>	<b>Referência</b>	<b>Ano</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Global</b>	<b>Estágio I</b>	<b>Estágio II</b>	<b>Estágio III</b>	<b>Estágio IV</b>
Yamaguchi e Enjoli	(3)	1987	109	28	85	11	25	24
Neoptolemos et al.	(43)	1988	36	52,1	-	-	-	-
Monson et al.	(3)	1991	104	34	-	-	-	-
Yamaguchi et al.	(3)	1993	36	30	50	40	18	20
Talamini et al.	(3)	1997	106	38	-	-	-	-
De Castro et al.	(3)	2004	178	46	75	66	35	0
Kim et al.	(44)	2006	43	67,4	-	-	-	-
Riall et al.	(6)	2006	135	37	-	-	-	-
Balachandran et al.	(45)	2006	113	33	-	-	-	-
Hsu et al.	(8)	2007	135	40,9	77,7	28,5	16,5	0
Key et al.	(46)	2007	1686	33	-	-	-	-
Qiao et al.	(47)	2007	127	43,3	-	-	-	-
O'Connell et al.	(44)	2008	1301	36,8	-	-	-	-
Barauskas et al.	(10)	2008	25	75,2	-	-	-	-
Morris-Stiff et al.	(12)	2008	71	60	-	-	-	-
Berberat et al.	(48)	2008	78	51	-	-	-	-
Stipa et al.	(49)	2009	39	38,4	-	-	-	-
de Paiva Haddad et al.	(50)	2010	97	64,2	-	-	-	-
Winter et al.	(1)	2010	345	45	-	-	-	-
Choi et al.	(51)	2011	78	59,9	-	-	-	-



### 2.7.3 Ampulectomia transduodenal

Ampulectomia transduodenal é um tratamento de exceção do adenocarcinoma de AV, apesar de, historicamente, ter precedido as operações radicais. A técnica clássica inclui os reimplantes dos ductos colédoco e pancreático principal. Essa modalidade terapêutica pode determinar elevadas taxas de recidivas locorregionais (3, 38, 52) e não é isenta de riscos, como colangite, perfuração intra- ou retroperitoneal, sangramento e estenose biliar (53).

Mesmo após estadiamento pré-terapêutico sem evidência de invasão vascular ou linfadenomegalia locorregional, assumir a ressecção transduodenal como oncológica satisfatória é temerário. Embora inúmeros estudos apontem que, na presença de tumores limitados à ampola de Vater ou esfíncter de Oddi (pT1), habitualmente não há linfonodos metastáticos (3), um outro estudo apontou positividade de 9% (54).

É notável a ausência de consenso a respeito das indicações da ampulectomia transduodenal no carcinoma de AV. Em um extremo, o perfil é o de indivíduos de alto risco com lesões iniciais (*in situ* ou T1) menores de 1,0 cm (54). Em uma situação intermediária e semelhante, é indicada para pacientes que não sejam – necessariamente – de alto risco cirúrgico, apresentando lesões confinadas à AV ou à mucosa do duodeno no pré-operatório, e que confirmem margens e linfonodos negativos no exame transoperatório (52), e boa diferenciação (55). Em outro extremo, é oferecida a pacientes de alto risco cirúrgico, com lesões avançadas, não metastáticas (3). Também são evidentes as pequenas casuísticas que,

frequentemente, incluem, na mesma avaliação, ressecção de lesões benignas e malignas.

#### **2.7.4 Ampulectomia endoscópica**

Apesar dos esforços e da qualidade técnica e logística em centros com experiência em endoscopia terapêutica, as mesmas limitações da ampulectomia transduodenal ganham ainda mais força nesse cenário. A taxa de recidiva após ressecção endoscópica é significativamente elevada. É possível traçar um paralelo com o tópico anterior e restringir ao máximo esse tipo de indicação como abordagem terapêutica em pacientes que podem ser submetidos à cirurgia radical, principalmente em vista das limitações na avaliação de margens e riscos, como perfuração, sangramento e a catastrófica perda do espécime ao longo do tubo digestivo, entre outros. Some-se a isso o subestadiamento por material incompletamente removido ou doença linfonodal não tratada (56-58).

#### **2.7.5 Tratamento adjuvante**

Relatos descrevendo padrões de falha após cirurgia por carcinoma de AV são escassos. As informações disponíveis sugerem que recorrência local é comum e tem impacto adverso na sobrevida. Séries históricas de cirurgia como única modalidade terapêutica indicam recorrência local em mais de 75% dos pacientes submetidos à GDP. Entretanto, em séries contemporâneas institucionais, essa taxa variou de 12 a

50%. Esses altos índices podem traduzir doença linfonodal e regional subclínicas. O papel que a doença locorregional residual ou persistente desempenha no desenvolvimento de metástases à distância não é conhecido (40).

À luz do conhecimento da evolução biológica da doença, e considerando que para tratar uma recorrência local poderá ser necessário um novo procedimento cirúrgico, com morbidade e mortalidade, é possível admitir um papel adjuvante da quimiorradioterapia como uma tentativa de prolongar a sobrevida e qualidade de vida.

Conforme mencionado por Kim e colaboradores (41), a *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) conduziu estudo fase III, randomizado e controlado, explorando o impacto da quimiorradioterapia adjuvante em tumores pancreáticos e periampulares. Entretanto, conclusões com respeito aos carcinomas de AV não puderam ser obtidas, pois o grupo tinha uma fração muito pequena de indivíduos.

Kim e colaboradores publicaram estudo retrospectivo que analisou os benefícios de quimiorradioterapia em carcinomas de AV e, embora com poder limitado, sugerem que possa haver melhor controle locorregional e, possivelmente, melhora de sobrevida em pacientes com carcinoma ampular ressecados, principalmente os com doença linfonodal (41). A sobrevida global em cinco anos no grupo de pacientes que recebeu quimiorradioterapia foi de 66,9%, contra 52,8% em pacientes que não receberam, porém o achado não foi estatisticamente significativo ( $P = 0,222$ ). No entanto, melhores sobrevida global e sobrevida livre de recorrência local ocorreram no grupo de pacientes com metástase linfonodal que recebeu quimiorradioterapia ( $P = 0,023$  e  $P = 0,032$ ). No mesmo estudo, foram relatados dois

casos de obstrução intestinal e um caso de estenose de anastomose biliodigestiva associados à radioterapia.

Até o término desta revisão, o maior estudo randomizado comparando adjuvância versus observação em carcinoma ampular publicado (muticêntrico e com  $n = 304$  indivíduos) não demonstrou significância estatística nos resultados, que foram de sobrevida maior no grupo com ressecção com margem microscópica negativa que recebeu adjuvância com quimioterapia (45,1 versus 58,4 meses) (59). Até o momento, evidências nível I estão ausentes e grandes centros podem contribuir no desenvolvimento de diretrizes e recomendações terapêuticas (40-42).

## 2.8 Dados Histopatológicos

Associação entre características histopatológicas do adenocarcinoma ampular e sobrevida tem sido objeto de estudos. A seguir, são revisados os seguintes dados histopatológicos: estadiamento pTNM; doença linfonodal metastática; grau de diferenciação; *status* das margens cirúrgicas; invasão linfovascular, perineural e pancreática; padrão histopatológico.

### 2.8.1 Estadiamento pTNM

Por convenção do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), é utilizado o sistema TNM (*tumor – node – metastasis* [tumor – linfonodo – metástase]). A designação “T” refere-se ao tumor primário que não foi previamente tratado. A letra “p” (“pT”) refere-se à classificação histopatológica, em contraposição à classificação

clínica. Para tanto, é requerido ressecção ou biópsia (material adequado) do tumor primário; para o pN é necessário remoção adequada de linfonodos para pesquisa de metástases; para determinação do pM, é necessário exame microscópico de lesões à distância (60).

O estadiamento histopatológico é, usualmente, realizado após a ressecção do tumor primário. Representa documentação histopatológica da extensão anatômica da doença, tenha o tumor sido removido completamente ou não. Caso um tumor biopsiado não seja passível de ressecção, ainda assim é possível estimar algum grau de pT e, até mesmo, de pN ou pM mediante ressecção de linfonodos ou biópsias transoperatórias (60).

Abaixo são apresentados os descritores pT, pN e pM. No Quadro 1, é apontado o estadiamento histopatológico.

a) Tumor Primário (pT)

pTX: Não pode ser acessado

pT0: Não há evidência de tumor primário

pTis: Carcinoma *in situ*

pT1: Tumor limitado à ampola de Vater ou esfíncter de Oddi (Fig. 2)

pT2: Tumor invade a parede duodenal (Fig. 3)

pT3: Tumor invade o pâncreas (Fig. 4)

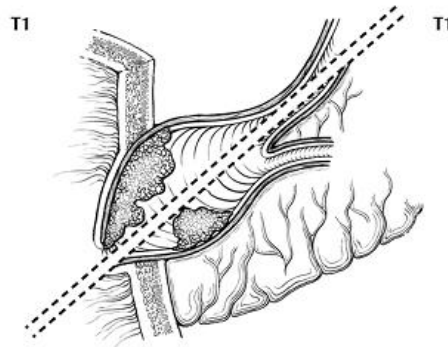
pT4: Tumor invade tecidos moles peripancreáticos ou outras estruturas adjacentes (Fig. 5)

*Observação:*

Para os carcinomas de AV, a designação “carcinoma in situ” (pTis) inclui o achado de células malignas confinadas na membrana basal (displasia de alto grau)

(60). O carcinoma papilar não invasivo é um pTis (60). O pT4 representa um pT3 que invadiu o pâncreas e ultrapassou os limites deste, atingindo os tecidos ou órgãos circunjacentes, como aponta a Fig. 5.

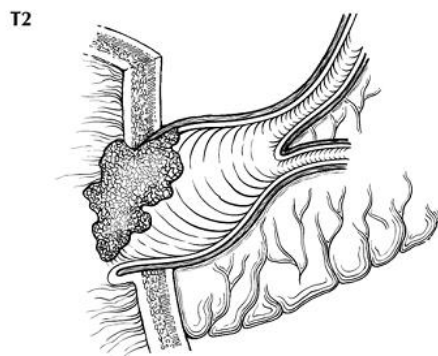
**Fig. 2 – Tumor pT1**



Tumor limitado à ampola de Vater (abaixo da linha pontilhada) ou esfíncter de Oddi.

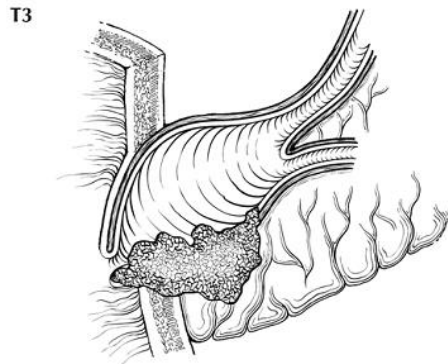
Modificado de Washington e colaboradores (60)

**Fig. 3 – Tumor pT2**



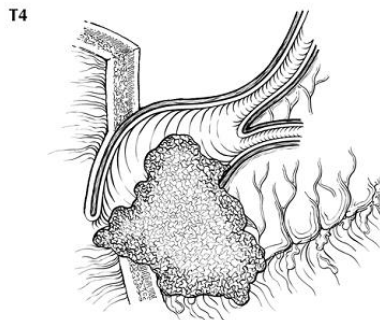
Invasão da parede duodenal. Modificado de Washington e colaboradores (60)

**Fig. 4 – Tumor pT3**



Invasão do pâncreas. Modificado de Washington e colaboradores (60)

**Fig. 5 – Tumor pT4**



Invasão além do pâncreas (tecidos moles peripancreáticos ou órgãos adjacentes).

Modificado de Washington e colaboradores (60)

b) Linfonodos Regionais (pN) (Fig. 6)

pNX: Linfonodos não avaliados

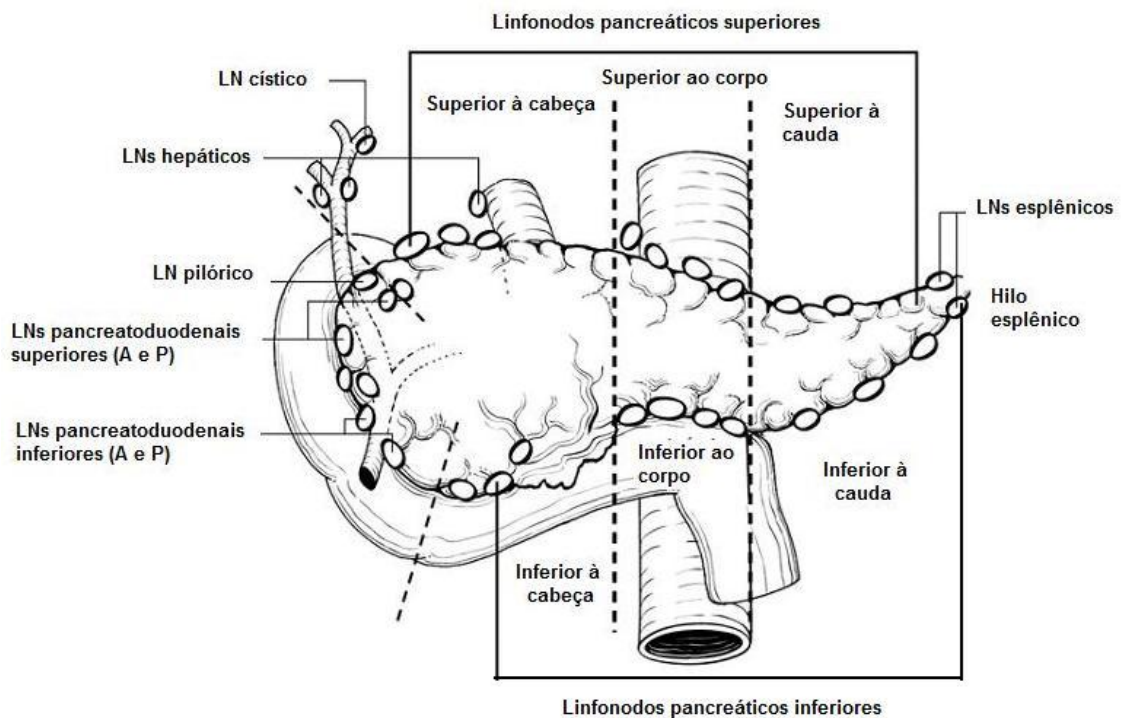
pN0: Ausência de metástase linfonodal

pN1: Metástase em linfonodo regional

*Observação:*

A avaliação rotineira dos linfonodos regionais restringe-se às técnicas histopatológicas convencionais (macroscopia e microscopia simples). Não há informação suficiente para recomendar medidas especiais para detecção de micrometástases ou pesquisa de células tumorais isoladas. Assim, não estão indicados, como rotina, cortes de inclusão em parafina em múltiplos níveis ou técnicas especiais, como imunohistoquímica (60, 61).

**Fig. 6 – Linfonodos da região peripancreática**



LN: linfonodo (pl. LNs); A: anterior; P: posterior. Modificado de Washington e colaboradores (60)



c) Metástases à Distância (pM)

pM0: ausência de metástases à distância

pM1: presença de metástases à distância (incluindo linfonodos não regionais)

*Observação:*

Metástases de carcinoma ampular foram relatadas para fígado, peritônio, osso, pulmões, ovários, (8) sistema nervoso central (encéfalo e meninge)(8, 62) e calota craniana (63).

**Quadro 1 – Estadiamento pTNM**

<b>Estadiamento</b>	<b>pT</b>	<b>pN</b>	<b>pM</b>
Estágio 0	pTis	pN0	pM0
Estágio IA	pT1	pN0	pM0
Estágio IB	pT2	pN0	pM0
Estágio IIA	pT3	pN0	pM0
Estágio IIB	pT1	pN1	pM0
	pT2	pN1	pM0
	pT3	pN1	pM0
Estágio III	pT4	Qualquer	pM0
EstágioIV	Qualquer	Qualquer	pM1

**2.8.2 Metástases linfonodais, razão de linfonodos e sobrevida**

Doença metastática linfonodal regional é fator prognóstico no carcinoma de AV. (1, 2, 4-7). Winter e colaboradores(1), em série de 435

duodenopancreatectomias por carcinoma ampular do Johns Hopkins Hospital, observaram associação de presença de metástase linfonodal com menor sobrevida em comparação com a ausência (23,4 meses versus 79,1 meses [ $P < 0,001$ ]).

Vem sendo estudado o papel da razão entre o número de linfonodos metastáticos e os linfonodos totais dissecados (razão de linfonodos, RL) como alternativa para avaliação prognóstica. Não estão completamente estabelecidos, contudo, os pontos de corte para essa verificação. Foi encontrada sobrevida em cinco anos de 77 a 85% para RL 0% (64), (65); de 42% para RL entre 0 e 10%(65); de 46% para RL entre 0 e 20% (64); e de 0% para RL acima de 20% (64), taxas estatisticamente significativas. Apesar disso, RL não parece substituir o estadiamento clássico pela avaliação dos linfonodos positivos totais; entretanto, pode ser recurso interessante quando a amostra de linfonodos for pequena (65).

### **2.8.2.1 Extensão da linfadenectomia no carcinoma ampular**

Metástases linfonodais ocorrem em 40 a 80% dos carcinomas ampulares e especula-se que os primeiros linfonodos atingidos sejam os retropancreáticos inferiores e superiores (3). Entretanto, há relato de neoplasia em linfonodos no território da artéria mesentérica superior (AMS) “desrespeitando” a rota de disseminação descrita (*skip metastasis*) (64).

A dissecação pode se enquadrar nos seguintes cenários:

a) Linfadenectomia padrão (standard): inclui linfonodos da pequena e grande curvatura gástrica (estações 3 e 4), supra- e infrapilóricos (estações 5 e 6), pancreatoduodenais anteriores e posteriores (estações 13 e 17) e linfonodos à direita da AMS (estações 14). Observação: como a incidência de metástases em

linfonodos infrapilóricos é de apenas 3 a 6% em pacientes com carcinoma de AV, o risco de doença linfonodal residual, ao se optar por DPTPP, é muito baixo. Linfonodos em estações pilórica ou gastroepiploica devem ser enviados para exame transoperatório, quando aumentados de volume (3).

b) Linfadenectomia ampliada: inclui todos os linfonodos do procedimento padrão, acrescidos dos retroportais, ao longo do hepatocolédoco e no segmento distal do ligamento hepatoduodenal. Linfonodos para-aórticos e interaortocavais podem estar acometidos com doença nos estágios III e IV (3), e a indicação de sua remoção deve ser bem avaliada. Linfadenectomia ampliada em carcinomas de AV é tema controverso. Está associada com maior tempo cirúrgico, porém sem aumento da morbidade, mortalidade ou tempo de internação hospitalar. Aparentemente, também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na comparação com a linfadenectomia padrão em relação à transfusão sanguínea transoperatória, complicações cirúrgicas, óbito operatório, tempo de sobrevida livre de doença e sobrevida global (66).

### **2.8.2.2 Número de linfonodos**

Permanece em discussão o número mínimo de linfonodos a ser dissecado. Gutierrez e colaboradores, estudando 1.031 carcinomas de AV, afirmaram que a dissecação de dez linfonodos pode representar adequadamente o prognóstico, em especial a sobrevida em cinco anos (67). Defendem, ainda, o mesmo número para estudos multicêntricos, evitando migrações de estágio e favorecendo comparações (67). O Colégio Americano de Patologistas e a AJCC também recomendam

dissecção de, pelo menos, 10 linfonodos durante duodenopancreatectomia para carcinoma ampular (60).

### **2.8.3 Grau de diferenciação**

Classicamente, os carcinomas de AV podem ser graduados como bem diferenciados (Grau 1), moderadamente diferenciados (Grau 2) ou pouco diferenciados (Grau 3), segundo a semelhança que guardam com as células do tecido de origem. Os carcinomas de AV são, majoritariamente, de Graus 2 (65%) e 3 (25%). É possível ocorrer mais de um padrão no tecido tumoral e, nessa situação, o componente menos diferenciado seria o responsável pelo comportamento biológico tumoral (4).

Acompanhando o sistema vigente para outras neoplasias, verifica-se a tendência de enquadrar o nível de diferenciação em apenas dois cenários, alto grau e baixo grau. Nesse caso, os tumores de “alto grau” incluem os inequivocamente pouco diferenciados, enquanto os demais se aglutinam sob a designação “baixo grau”. O alto grau, em carcinomas de AV, representa fator prognóstico adverso em diversas publicações (2, 8, 9).

### **2.8.4 Margens cirúrgicas**

Winter e colaboradores, descrevendo experiência de 1.175 duodenopancreatectomias por adenocarcinoma ductal pancreático realizadas no Johns Hopkins Hospital, encontraram margens comprometidas por neoplasia em 361 pacientes (42%) (39). O mesmo grupo, no mesmo centro, avaliando experiência

de 435 duodenopancreatectomias por adenocarcinoma de AV, descreveu margens comprometidas em 3,9%(1).

A recidiva local dos carcinomas de AV e periampulares ocorre mais frequentemente na margem de ressecção do processo uncinado. Para esta avaliação, a marcação da superfície retroperitoneal pancreática com nanquim (ou outro corante) e a realização de secções transtumorais no ponto de maior proximidade da neoplasia com a margem são recomendadas. Com a mesma finalidade, devem ser realizadas secções completas através do limite pancreático distal e da margem do hepatocolédoco. Margens microscopicamente comprometidas (ressecção “R1”) associam-se ao pior prognóstico de carcinoma ampular (60, 68).

#### **2.8.5 Invasão linfovascular, perineural e pancreática**

A definição, na análise do espécime cirúrgico, de comprometimento neoplásico das microestruturas linfovasculares (10, 11), neurais (11, 12) e pancreática (4) parece estar associada à menor sobrevida. Carter e colaboradores observaram menor sobrevida global em carcinomas ampulares ressecados que apresentavam invasão linfovascular, com razão de chances (*hazard ratio*, HR) 4,2 (Intervalo de 95% Confiança, IC: 1,9 – 9,4),  $P < 0,001$ (11). Morris-Stiff e colaboradores, revisando 71 casos de adenocarcinomas ampulares, estudaram associação de sobrevida com presença e ausência de invasão perineural, encontrando sobrevidas médias de 14 e 34 meses, respectivamente, com  $P = 0,04$  (análise univariada) (12). Choi e colaboradores, estudando 78 adenocarcinomas de AV, encontraram associação de invasão pancreática com menor sobrevida global em análise univariada (95 meses

versus 36 meses,  $P = 0,042$ ), porém o achado não atingiu significância estatística na análise multivariada (51).

### **2.8.6 Caracterização do padrão histopatológico**

Historicamente, os adenocarcinomas da AV foram classificados, por muito tempo, em tipos papilar e não papilar, o que parece ser inadequado. Como descreveram Neoptolemos e colaboradores, essa classificação não expressa claramente a relação entre os tipos histológicos e o grau de invasão do câncer (43).

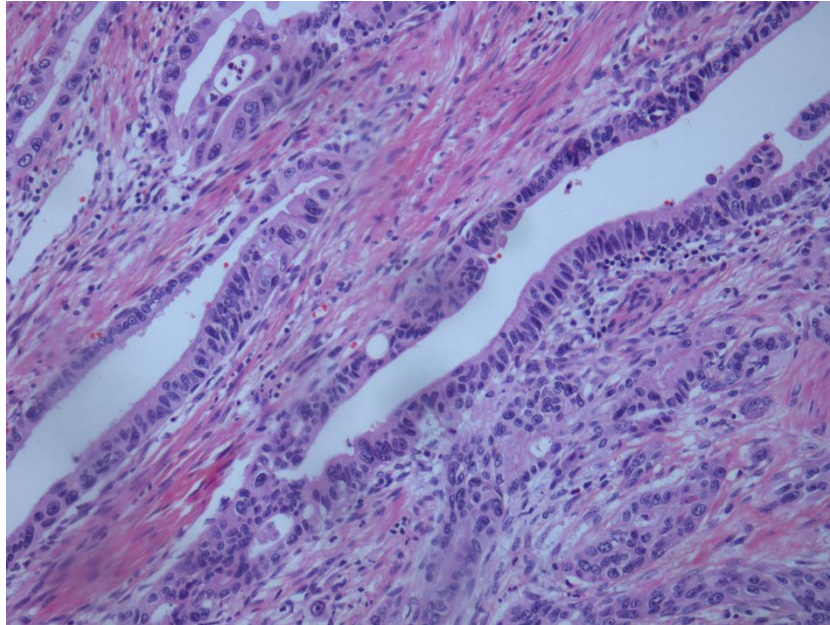
Baseado nas observações sobre carcinogênese de Outerbridge, Kimura, em 1994, propôs a classificação dos adenocarcinomas de AV em dois padrões histopatológicos ou tipos: intestinal e pancreatobiliar (13). O padrão histopatológico intestinal assemelha-se ao adenocarcinoma tubular de cólon ou estômago, e sua origem provável corresponde à mucosa duodenal. Em contrapartida, o padrão histopatológico pancreatobiliar parece originar-se do epitélio pancreatobiliar, haja vista os achados de arranjos papilares e centros fibrosos, frequentemente encontrados neste tipo de tecido (13).

Em 2000, Albores-Saavedra propôs uma classificação mais abrangente das neoplasias malignas de AV ao incluir também as variantes não adenocarcinomas (4). Estão destacadas, abaixo, as principais características histopatológicas diagnósticas dos dois principais tipos de adenocarcinoma, segundo Albores-Saavedra. Outras informações podem ser encontradas no APÊNDICE B.

a) Adenocarcinoma tipo intestinal (85% dos carcinomas de AV) – Fig. 7

- Aparência indistinguível do carcinoma colorretal;
- Tumores bem diferenciados: glândulas bem formadas, tubulares ou alongadas; áreas cribiformes complexas e nichos sólidos eventuais;
- Tumores pouco diferenciados: predomínio de áreas sólidas;
- Glândulas e nichos cribiformes com necrose central e agregado de células inflamatórias;
- Células colunares, núcleos ovais e com arranjo pseudoestratificado;
- Atipia nuclear possível, porém com dimensões nucleares semelhantes em células adjacentes;
- Quantidade de estroma desmoplástico variável e, algumas vezes, abundante;
- Invasão vascular ou perineural;
- Possível produção de mucina, sialomucina ou sulfomucina;
- Presença de adenoma residual, ocasionalmente.

**Fig. 7 – Padrão intestinal**



Epitélio pseudoestratificado, com núcleos alongados e células colunares;

Hematoxilina e Eosina, H&E, (200X). Banco de dados do autor.

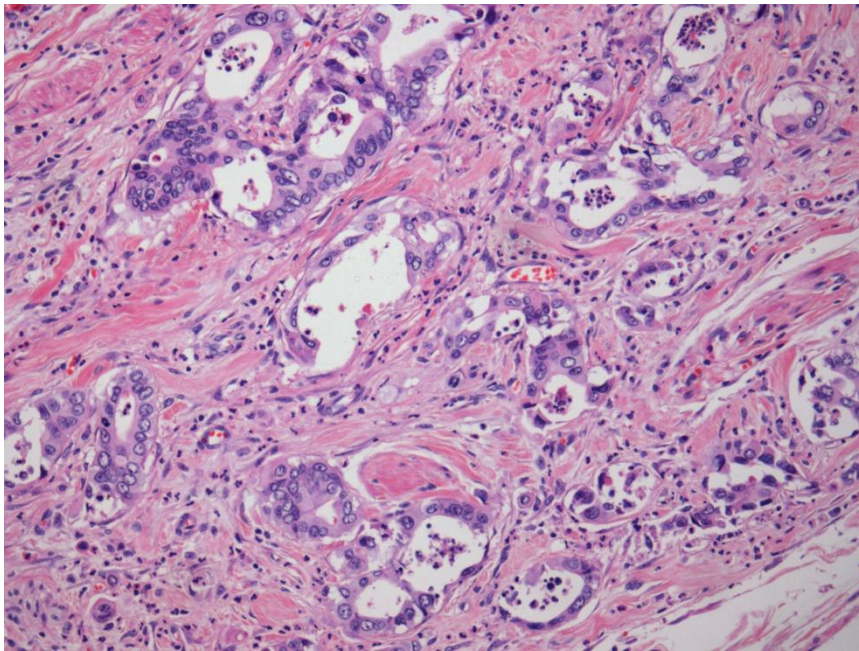
b) Adenocarcinoma tipo pancreatobiliar (22% dos carcinomas de AV) – Fig. 8

- Semelhança com tumores de pâncreas ou vias biliares extra-hepáticas;
- Células cuboides ou colunares baixas, geralmente arranjadas em camada única (ausência de pseudoestratificação);
- Núcleos mais arredondados do que no tipo intestinal e, caracteristicamente, com ampla variação de tamanho de uma célula para outra (anisocariose);



- Glândulas simples, ou ramificadas, bem formadas, e pequenos nichos sólidos de células circundados por estroma densamente desmoplástico;
- Possível presença de formações papilares e micropapilares focais;
- Raramente, debris necróticos intraluminais;
- Invasão perineural frequente;
- Invasão vascular pouco frequente.

**Fig. 8** – Padrão pancreatobiliar



Células cuboides, arranjo não pseudoestratificado, núcleos aumentados de volume e assimétricos; (H&E, 200X). Banco de dados do autor.

### c) Situações especiais

Alguns carcinomas ampulares apresentam características comuns aos padrões previamente descritos; então, devem ser classificados pelo padrão predominante. A distinção é mais desafiadora nos tumores de alto grau, quando devem ser classificados como intestinais, a menos que o padrão pancreatobiliar seja predominante. Em lesões francamente anaplásicas, entretanto, é impossível obter uma subclassificação adequada, e é encorajada a qualificação como “neoplasias ampulares pouco diferenciadas”.

A Tabela 2 apresenta a proporção dos padrões histopatológicos observada em diferentes séries.

**Tabela 2 – Adenocarcinoma ampular: padrões histopatológicos**

<b>Autor</b>	<b>Referência</b>	<b>Ano</b>	<b>N</b>	<b>Intestinal (%)</b>	<b>Pancreatobiliar (%)</b>	<b>Outros</b>
Kimura et al.	(13)	1994	51	25	75	-
Matsubayashi et al.*	(5)*	1999	52	58	42	-
Albores-Saavedra et al.	(4)	2000	140	49	21	30
Fischer et al.	(5)	2004	55	26,9	44,8	28,3
Sonoue et al.	(69)	2008	34	73,5	26,5	-
Carter et al.	(11)	2008	118	46	45	9
Westgaard et al.	(15)	2008	41	68,3	31,7	-
Kim et al.	(70)	2008	36	44,4	55,6	-
Lowe et al.	(71)	2009	45	29	31	40
Kawabata et al.	(14)	2010	43	73	20	24

\*Conforme citado por Fischer e colaboradores (5)

### 2.8.6.1 Padrão histopatológico e sobrevida

A influência do padrão histopatológico na sobrevida foi analisada em diversos estudos, com resultados conflitantes. Kimura, em sua primeira publicação, observou sobrevida em cinco anos de 30% para tumores pancreatobiliares e 80% para tumores intestinais ( $P < 0,001$ ) (13). Em vista disso, sugeriu, inclusive, que pacientes com tumores intestinais pudessem ser dispensados de dissecação linfonodal extensa ao contrário dos com tumores pancreatobiliares, os quais deveriam receber adicionalmente quimiorradioterapia (13, 18). Albores-Saavedra e colaboradores encontraram sobrevida em 5 anos de 30% para tumores pancreatobiliares e 58% para tumores intestinais, porém o achado não foi estatisticamente significativo ( $P = 0,23$ ) (4). Kawabata e colaboradores encontraram taxas de sobrevida em cinco anos para tumores intestinais, pancreatobiliares e outros tipos de 62%, 33% e 25%, respectivamente ( $P = 0,034$ ) (14). Outros autores tentam reproduzir tais resultados e alguns os encontram de forma estatisticamente significativa (11, 15) outros não (5, 71).

## 2.9. Imunoistoquímica

Expressão de marcadores pode ser usada para melhor caracterização do padrão encontrado (intestinal ou pancreatobiliar), podendo auxiliar em casos de diagnóstico histopatológico difícil. As citoqueratinas 7 e 20 e o gene homeobox CDX2 (*caudal-related homeobox gene 2*) são marcadores utilizados para essa finalidade.

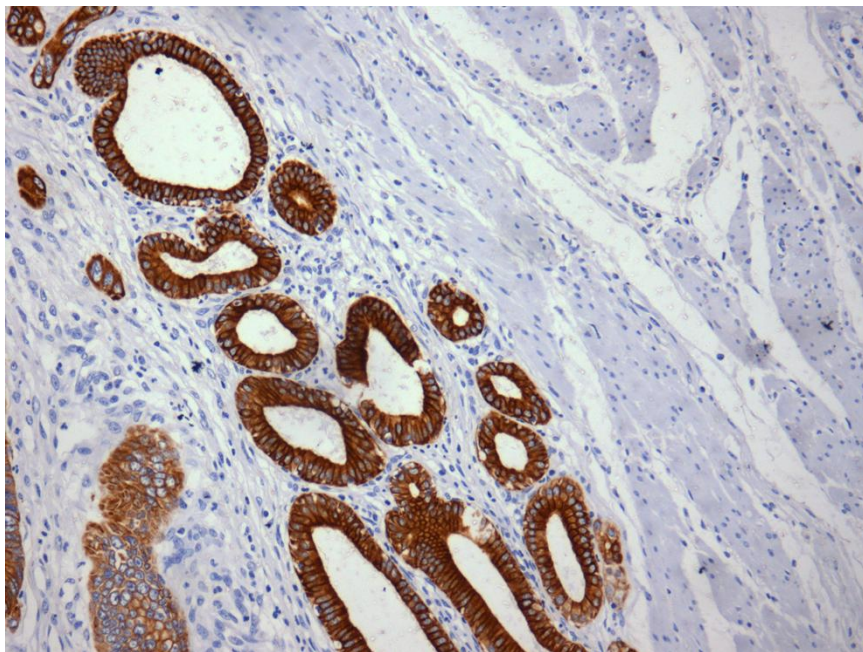
### 2.9.1 Expressão de Citoqueratinas 7 e 20

Citoquerantinas são proteínas de filamentos intermediários, presentes em epitélios normal e tumoral. Existem anticorpos contra diversos tipos de citoqueratinas, incluindo a citoqueratina 7 (CK7) e a citoqueratina 20 (CK20). Em tecidos normais, CK7 é tipicamente encontrada em epitélios simples no trato gastrointestinal (incluindo vesícula biliar, ductos pancreáticos e hepatobiliares), trato genital feminino (endométrio e tubas uterinas), mama, bexiga urinária e pulmões. CK20, por sua vez, está presente em epitélios mais complexos do trato gastrointestinal, como em mucosas gástrica e intestinal, urotélio, epitélio escamoso de qualquer sítio e células de Merkel. A expressão de ambas tem sido utilizada para auxílio à identificação do sítio de origem de vários tumores metastáticos, pois são proteínas que retêm sua especificidade tissular, mesmo no tecido neoplásico (72).

O papel da expressão de CK7 (Fig. 9) e CK20 (Fig. 10) tem sido avaliado em diversas neoplasias. O ponto de corte de positividade varia entre os autores e a maioria situa-se a partir de 10 – 25% das células tumorais com expressão citoplasmática (7, 14). CK7 foi relatada em colangiocarcinomas intra-hepáticos, carcinoma de células transicionais de bexiga e carcinomas de mama, endométrio, ovário e pulmões. Expressão variável ocorre em carcinomas de esôfago, estômago, rins e pâncreas. CK20 foi relatada em carcinomas gástrico e de cólon, carcinoma mucinoso de ovário, carcinoma de células transicionais de bexiga e carcinoma de células de Merkel. Expressão heterogênea de CK20 foi observada em colangiocarcinomas intra e extra-hepáticos e carcinomas de vesícula biliar e pâncreas. Assim como a análise da combinação da expressão CK7/CK20 tem sido

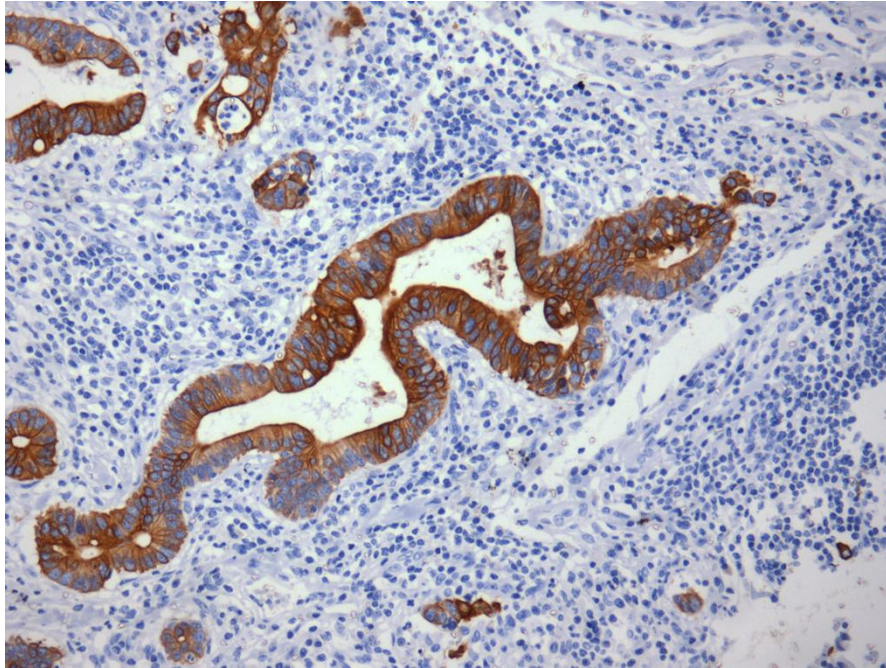
proposta e utilizada na determinação do sítio de origem de várias neoplasias metastáticas, também parece ter um papel na identificação do padrão histopatológico em carcinomas ampulares (72).

**Fig. 9 – Positividade de CK 7**



Adenocarcinoma tipo pancreatobiliar (200X). Células neoplásicas coradas no citoplasma. Banco de dados do autor.

**Fig. 10** – Positividade de CK 20



Adenocarcinoma tipo intestinal (200X). Células neoplásicas coradas no citoplasma.

Banco de dados do autor.

Zhou et al observaram que a classificação histopatológica e imunoistoquímica pelo par de citoqueratinas apresentam boa concordância (7). Carcinomas de tipo pancreatobiliar correlacionaram-se bem com a combinação CK7+/CK20-, refletindo a expressão de citoqueratinas da mucosa pancreatobiliar, em 87,5% dos casos. Correlação também foi observada para carcinomas de tipo intestinal (60%), caracteristicamente CK7-/CK20+ (7) (Tabela 3). A taxa de CK20+ em carcinomas pancreatobiliares corresponde a menos de 50% (16).



**Tabela 3 –** Comparação entre classificação histológica convencional (4) e imunoistoquímica para carcinomas de ampola de Vater

Padrão por Imunoistoquímica	Padrão por Histopatologia			
	Intestinal	Pancreatobiliar	Outro	Total
Intestinal (CK7-/CK20+)	9	0	4	13
Pancreatobiliar (CK7+/CK20-)	1	21	8	30
Outro	5	3	4	12
Total	15	24	16	55

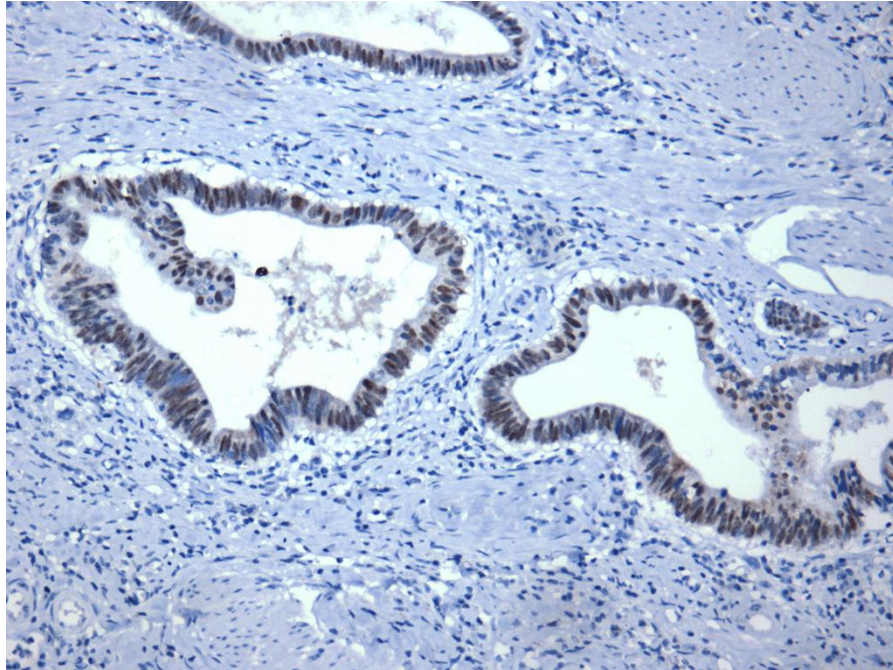
Modificado de Zhou e colaboradores (7)

### 2.9.2 Expressão de CDX2

CDX2 é gene homeobox de identificação recente que codifica fator de transcrição intestino-específico. É expresso no núcleo de células colorretais normais, adenocarcinoma colorretal e variantes mucinosas de adenocarcinomas de ovário e pulmão (16, 73). Expressão em outros tecidos pode ocorrer, como adenocarcinomas gástricos e esofágicos (16, 73). Em publicação de Chu, CDX2 esteve presente em 100% dos carcinomas ampulares de tipo intestinal e em 17% dos de tipo pancreatobiliar (16). Outros autores descreveram índices de positividade gerais de 27% (74) e 33% (75) para carcinomas ampulares. O ponto de corte para caracterização de positividade é variável entre os estudos e a maioria considera a partir de 5 – 25% das células tumorais com expressão nuclear(74-76) (Fig. 11).

A expressão de CDX2 foi reportada como marcador independente de prognóstico em pacientes submetidos à ressecção de adenocarcinoma de AV, com impacto benéfico na sobrevida(74).

**Fig. 11 – Positividade de CDX2**



Adenocarcinoma tipo intestinal (200X). Células neoplásicas exibindo coloração nos núcleos. Banco de dados do autor.



### 3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Winter JM, Cameron JL, Olin K, Herman JM, de Jong MC, Hruban RH, et al. Clinicopathologic analysis of ampullary neoplasms in 450 patients: implications for surgical strategy and long-term prognosis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(2):379-87.
2. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K, Henson DE. Cancers of the ampulla of Vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. *Journal of surgical oncology*. 2009;100(7):598-605.
3. Yamaguchi K, Tanaka M. Surgical treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. In: Beger HG, Matsuno S, Cameron JL (Eds) *Diseases of the pancreas: Current surgical therapy*. Berlin, Alemanha: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008. p. 797 - 806.
4. Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS. Malignant epithelial tumors of the ampulla. In: Rosai J, Sobin LH (Eds) *Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater: Atlas of tumor pathology, third series*. Washington, DC: Published by the Armed Forces Institute of Pathology under the auspices of Universities Associated for Research and Education in Pathology; 2000. p. 259 - 316.
5. Fischer HP, Zhou H. Pathogenesis of carcinoma of the papilla of Vater. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2004;11(5):301-9.
6. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, Winter JM, Campbell KA, Hruban RH, et al. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery*. 2006;140(5):764-72.
7. Zhou H, Schaefer N, Wolff M, Fischer HP. Carcinoma of the ampulla of Vater: comparative histologic/immunohistochemical classification and follow-up. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(7):875-82.
8. Hsu HP, Yang TM, Hsieh YH, Shan YS, Lin PW. Predictors for patterns of failure after pancreaticoduodenectomy in ampullary cancer. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(1):50-60.
9. Kim RD, Kundhal PS, McGilvray ID, Cattral MS, Taylor B, Langer B, et al. Predictors of failure after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;202(1):112-9.

10. Barauskas G, Gulbinas A, Pranys D, Dambrauskas Z, Pundzius J. Tumor-related factors and patient's age influence survival after resection for ampullary adenocarcinoma. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2008;15(4):423-8.
11. Carter JT, Grenert JP, Rubenstein L, Stewart L, Way LW. Tumors of the ampulla of vater: histopathologic classification and predictors of survival. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;207(2):210-8.
12. Morris-Stiff G, Alabraba E, Tan YM, Shapey I, Bhati C, Tanniére P, et al. Assessment of survival advantage in ampullary carcinoma in relation to tumour biology and morphology. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2009;35(7):746-50.
13. Kimura W, Futakawa N, Yamagata S, Wada Y, Kuroda A, Muto T, et al. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Japanese journal of cancer research : Gann*. 1994;85(2):161-6.
14. Kawabata Y, Tanaka T, Nishisaka T, Inao T, Nishi T, Yano S. Cytokeratin 20 (CK20) and apomucin 1 (MUC1) expression in ampullary carcinoma: Correlation with tumor progression and prognosis. *Diagnostic pathology*. 2010;5:75.
15. Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN, Cvancarova M, Eide TJ, Mathisen O, et al. Pancreatobiliary versus intestinal histologic type of differentiation is an independent prognostic factor in resected periampullary adenocarcinoma. *BMC cancer*. 2008;8:170.
16. Chu PG, Schwarz RE, Lau SK, Yen Y, Weiss LM. 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*. 2005;29(3):359-67.
17. Mirilas P, Colborn GL, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Zoras O, Skandalakis JE. Benign anatomical mistakes: "ampulla of Vater" and "papilla of Vater". *The American surgeon*. 2005;71(3):269-74.
18. Kimura W, Futakawa N, Zhao B. Neoplastic diseases of the papilla of Vater. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2004;11(4):223-31.
19. Henson DE, Schwartz AM, Nsouli H, Albores-Saavedra J. Carcinomas of the pancreas, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of vater share a field for carcinogenesis: a population-based study. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(1):67-71.

20. Outerbridge GW. VII. Carcinoma of the Papilla of Vater. *Annals of surgery*. 1913;57(3):402-26.
21. Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS. Benign epithelial tumors of the ampullary region. In: Rosai J, Sobin LH (Eds) *Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater*. Washington, DC: Published by the Armed Forces Institute of Pathology under the auspices of Universities Associated for Research and Education in Pathology; 2000. p. 245-58 p.
22. Bravo-Neto GP, Araujo PCdM, Fernandes RA. Adenoma viloso com transformação carcinomatosa da ampola de Vater (Villous adenoma with carcinomatous degeneration of the Ampulla of Vater). *Rev Col Bras Cir*. 2001;28(1):62-4.
23. Adler DG, Qureshi W, Davila R, Gan SI, Lichtenstein D, Rajan E, et al. The role of endoscopy in ampullary and duodenal adenomas. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;64(6):849-54.
24. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2000;118(5):829-34.
25. Costi R, Caruana P, Sarli L, Violi V, Roncoroni L, Bordi C. Ampullary adenocarcinoma in neurofibromatosis type 1. Case report and literature review. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2001;14(11):1169-74.
26. Hayes DH, Bolton JS, Willis GW, Bowen JC. Carcinoma of the ampulla of Vater. *Annals of surgery*. 1987;206(5):572-7.
27. Walsh DB, Eckhauser FE, Cronenwett JL, Turcotte JG, Lindenauer SM. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. Diagnosis and treatment. *Annals of surgery*. 1982;195(2):152-7.
28. T K, A O. Clinical diagnosis of periampullary carcinoma. In: Beger HG, Matsuno S, Cameron JL (Eds) *Diseases of the pancreas: Current surgical therapy*. Berlim, Alemanha: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008. p. 771 - 7.
29. Santos LN, Osvaldt AB, Vitola SP. Neoplasias periampolares. In: Rohde L, Osvaldt AB (Eds) *Rotinas em cirurgia digestiva 2a edição*. Porto Alegre: Artmed; 2011. p. 602 - 7.
30. Wang Q, Gurusamy KS, Lin H, Xie X, Wang C. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD005444.

31. Qiu YD, Bai JL, Xu FG, Ding YT. Effect of preoperative biliary drainage on malignant obstructive jaundice: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011;17(3):391-6.
32. Slavin J, Ghaneh P, Jones L, Sutton R, Hartley M, Neoptolemos JP. The future of surgery for pancreatic cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1999;10 Suppl 4:285-90.
33. Sauve L. Des pancreatectomies et specialement de la pancreatectomie cephalique. *Rev Chir*. 1908(37):335 - 85.
34. Kausch W. Carcinom der papilla duodeni und seine radikale entfernung. *Beitr Klin Chir*. 1912;78:439-86.
35. Whipple AO, Parsons WB, Mullens CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Annals of surgery*. 1935;102:763-79.
36. Whipple AO. Observations on radical surgery for lesions of pancreas. *Gynecol Obstet*. 1946;82:623-31.
37. Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Knaebel HP, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(5):CD006053.
38. Kim J, Choi SH, Choi DW, Heo JS, Jang KT. Role of transduodenal ampullectomy for tumors of the ampulla of Vater. *Journal of the Korean Surgical Society*. 2011;81(4):250-6.
39. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2006;10(9):1199-210; discussion 210-1.
40. Palta M, Patel P, Broadwater G, Willett C, Pepek J, Tyler D, et al. Carcinoma of the Ampulla of Vater: Patterns of Failure Following Resection and Benefit of Chemoradiotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2011.
41. Kim K, Chie EK, Jang JY, Kim SW, Oh DY, Im SA, et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy for ampulla of Vater cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;75(2):436-41.
42. Mehta VK, Fisher GA, Ford JM, Poen JC, Vierra MA, Oberhelman HA, et al. Adjuvant chemoradiotherapy for "unfavorable" carcinoma of the ampulla of Vater: preliminary report. *Arch Surg*. 2001;136(1):65-9.

43. Neoptolemos JP, Talbot IC, Shaw DC, Carr-Locke DL. Long-term survival after resection of ampullary carcinoma is associated independently with tumor grade and a new staging classification that assesses local invasiveness. *Cancer*. 1988;61(7):1403-7.
44. O'Connell JB, Maggard MA, Manunga J, Jr., Tomlinson JS, Reber HA, Ko CY, et al. Survival after resection of ampullary carcinoma: a national population-based study. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(7):1820-7.
45. Balachandran P, Sikora SS, Kapoor S, Krishnani N, Kumar A, Saxena R, et al. Long-term survival and recurrence patterns in ampullary cancer. *Pancreas*. 2006;32(4):390-5.
46. Key C, Meisner ALW. Cancers of the liver and biliary tract. In: Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner MJ (Eds) SEER Survival Monograph: cancer survival among adults: US SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics .Bethesda: National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215; 2007. p. 49 - 58.
47. Qiao QL, Zhao YG, Ye ML, Yang YM, Zhao JX, Huang YT, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: factors influencing long-term survival of 127 patients with resection. *World journal of surgery*. 2007;31(1):137-43; discussion 44-6.
48. Berberat PO, Kunzli BM, Gulbinas A, Ramanauskas T, Kleeff J, Muller MW, et al. An audit of outcomes of a series of periampullary carcinomas. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2009;35(2):187-91.
49. Stipa F, Alessandrini L, Cimitan A, Burza A, Cavallotti C, Cavallini M, et al. [Pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head and papilla of Vater]. *Minerva chirurgica*. 2009;64(4):395-406. Duodenocefalopancreatectomia per adenocarcinoma della testa del pancreas e della papilla di Vater.
50. de Paiva Haddad LB, Patzina RA, Penteado S, Montagnini AL, da Cunha JE, Machado MC, 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 : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(4):719-28.
51. Choi SB, Kim WB, Song TJ, Suh SO, Kim YC, Choi SY. Surgical outcomes and prognostic factors for ampulla of vater cancer. *Scandinavian journal of surgery :*

SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society. 2011;100(2):92-8.

52. Park JS, Yoon DS, Park YN, Lee WJ, Chi HS, Kim BR. Transduodenal local resection for low-risk group ampulla of vater carcinoma. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2007;17(6):737-42.

53. Irani S, Arai A, Ayub K, Biehl T, Brandabur JJ, Dorer R, et al. Papillectomy for ampullary neoplasm: results of a single referral center over a 10-year period. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009;70(5):923-32.

54. Yoon YS, Kim SW, Park SJ, Lee HS, Jang JY, Choi MG, et al. Clinicopathologic analysis of early ampullary cancers with a focus on the feasibility of ampullectomy. *Annals of surgery*. 2005;242(1):92-100.

55. Demetriades H, Zacharakis E, Kirou I, Pramateftakis MG, Sapidis N, Kanellos I, et al. Local excision as a treatment for tumors of ampulla of Vater. *World journal of surgical oncology*. 2006;4:14.

56. Woo SM, Ryu JK, Lee SH, Lee WJ, Hwang JH, Yoo JW, et al. Feasibility of endoscopic papillectomy in early stage ampulla of Vater cancer. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(1):120-4.

57. Kim JH, Han JH, Yoo BM, Kim MW, Kim WH. Is endoscopic papillectomy safe for ampullary adenomas with high-grade dysplasia? *Annals of surgical oncology*. 2009;16(9):2547-54.

58. Boix J, Lorenzo-Zuniga V, Moreno de Vega V, Domenech E, Gassull MA. Endoscopic resection of ampullary tumors: 12-year review of 21 cases. *Surgical endoscopy*. 2009;23(1):45-9.

59. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, Mcdonald A, et al. Ampullary cancer ESPAC-3 (v2) trial: a multicenter, international, open-label, randomized controlled phase III trial of adjuvant chemotherapy versus observation in patients with adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *European Study Group for Pancreatic Cancer. J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2011;29(18\_suppl (June 20 Supplement)):LBA4006.

60. Washington K, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Compton CC, Fitzgibbons P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ampulla of Vater: Protocol applies to all intra-ampullary, peri-ampullary, and mixed intra- and peri-ampullary carcinomas. Well differentiated neuroendocrine neoplasms (carcinoid tumors) are not included. Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition.

Gastrointestinal. Ampulla of Vater. College of American Pathologists web publication 2011: [www.cap.org/cancerprotocols](http://www.cap.org/cancerprotocols).; (Version: AmpullaVater 3.1.0.0).

61. Scheunemann P, Stoecklein NH, Rehders A, Bidde M, Metz S, Peiper M, et al. Frequency and prognostic significance of occult tumor cells in lymph nodes in patients with adenocarcinoma of the papilla of Vater. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2007;9(2):135-9.
62. Paplomata E, Wilfong L. Signet ring cell carcinoma of the ampulla of vater with leptomenigeal metastases: a case report. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(21):e627-9.
63. Hopf S, Buchalla R, Scheil F, Heusermann U, Borm W. Skull metastasis of ampulla of Vater adenocarcinoma 5 years after Whipple operation: case report and literature review. *Journal of neuro-oncology*. 2009;95(1):141-5.
64. Sierzega M, Nowak K, Kulig J, Matyja A, Nowak W, Popiela T. Lymph node involvement in ampullary cancer: the importance of the number, ratio, and location of metastatic nodes. *Journal of surgical oncology*. 2009;100(1):19-24.
65. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Ajioka Y, Akazawa K, Hatakeyama K. Assessment of the nodal status in ampullary carcinoma: the number of positive lymph nodes versus the lymph node ratio. *World journal of surgery*. 2011;35(9):2118-24.
66. Albagali RO, de Carvalho GSS, Mali Jr. J, Eulalio JMR, de Melo ELR. Estudo da linfadenectomia radical comparada à linfadenectomia standard no tratamento cirúrgico do adenocarcinoma da papila de Vater. *Rev Col Bras Cir*. 2010;37(6):420 - 5.
67. Gutierrez JC, Franceschi D, Koniaris LG. How many lymph nodes properly stage a periampullary malignancy? *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2008;12(1):77-85.
68. Todoroki T, Koike N, Morishita Y, Kawamoto T, Ohkohchi N, Shoda J, et al. Patterns and predictors of failure after curative resections of carcinoma of the ampulla of Vater. *Annals of surgical oncology*. 2003;10(10):1176-83.
69. Sonoue H, Suda K, Nobukawa B, Abe H, Arakawa A, Hirai S, et al. Does ampullary carcinoma arise from distended glands in the papilla of Vater? *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2008;15(2):161-8.

70. Kim SJ, Lee HW, Kim DC, Rha SH, Hong SH, Jeong JS. Significance of GLUT1 expression in adenocarcinoma and adenoma of the ampulla of Vater. *Pathology international*. 2008;58(4):233-8.
71. Lowe MC, Coban I, Adsay NV, Sarmiento JM, Chu CK, Staley CA, et al. Important prognostic factors in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *The American surgeon*. 2009;75(9):754-60; discussion 61.
72. Duval JV, Savas L, Banner BF. Expression of cytokeratins 7 and 20 in carcinomas of the extrahepatic biliary tract, pancreas, and gallbladder. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2000;124(8):1196-200.
73. Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, Gown AM. 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*. 2003;27(3):303-10.
74. Hansel DE, Maitra A, Lin JW, Goggins M, Argani P, Yeo CJ, et al. Expression of the caudal-type homeodomain transcription factors CDX 1/2 and outcome in carcinomas of the ampulla of Vater. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(9):1811-8.
75. Moskaluk CA, Zhang H, Powell SM, Cerilli LA, Hampton GM, Frierson HF, Jr. Cdx2 protein expression in normal and malignant human tissues: an immunohistochemical survey using tissue microarrays. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2003;16(9):913-9.
76. Kaimaktchiev V, Terracciano L, Tornillo L, Spichtin H, Stoios D, Bundi M, et al. The homeobox intestinal differentiation factor CDX2 is selectively expressed in gastrointestinal adenocarcinomas. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2004;17(11):1392-9.



## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Estudar associação entre dados histopatológicos e sobrevida em adenocarcinomas da ampola de Vater.

### **4.2 Objetivo específico**

Analisar associação entre padrão histopatológico (intestinal ou pancreatobiliar) e expressão de citoqueratina 7, citoqueratina 20 e CDX2 em adenocarcinomas da ampola de Vater.

## 5 ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS

**TÍTULO: DADOS HISTOPATOLÓGICOS E SOBREVIDA EM  
ADENOCARCINOMAS DA AMPOLA DE VATER**

**AUTORES: Daniel Weiss Vilhordo MD<sup>1</sup>, Maria Isabel Albano Edelweiss MD  
PhD<sup>2,3</sup>, Diego Mendonça Uchoa MD<sup>4</sup>, Sidia Maria Callegari-Jacques PhD<sup>5</sup>,  
Alessandro Bersch Osvaldt MD PhD<sup>1,6</sup>**

1. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre – RS – Brasil
2. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas – Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre – RS – Brasil
3. Departamento de Patologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre –  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre – RS – Brasil
4. Serviço de Patologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre – RS – Brasil
5. Departamento de Estatística e Programa de Pós-Graduação em Genética e  
Biologia Molecular – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto  
Alegre – RS – Brasil

6. Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Grupo de Vias Biliares e Pâncreas  
do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul – Brasil

Endereço para correspondência:

Daniel Weiss Vilhordo

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

Rua Ramiro Barcelos, 2400. 90035-903 Porto Alegre – RS – Brasil

Email: [ppgcirur@ufrgs.br](mailto:ppgcirur@ufrgs.br) Tel.: + 55 51 3308 5607 Fax: + 55 51 3308 5617

## RESUMO

**Introdução / Objetivos:** O prognóstico do adenocarcinoma ampular pode ser influenciado por fatores como estadiamento e variáveis histopatológicas, como o padrão intestinal ou pancreatobiliar. O diagnóstico do padrão histopatológico pode ser auxiliado pela expressão de citoqueratinas, CK, 7 e 20 e do gene homeobox CDX2. O objetivo do estudo foi analisar associações entre características histopatológicas e sobrevida, e entre padrão histopatológico e expressão de CK7, CK20 e CDX2.

**Método:** Estudo de coorte retrospectivo desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 2000 e 2011. Foram avaliados dados histopatológicos, estadiamento pTNM, padrão histopatológico e expressão imunoistoquímica e sobrevida.

**Resultados:** A amostra constou de 65 carcinomas ampulares (n = 65). Foi observado padrão intestinal em 46, pancreatobiliar em 16 e outros em três. Sobrevida em cinco anos após duodenopancreatectomia (n = 47) foi de 27%. Associaram-se à menor sobrevida na análise univariada: dois ou mais linfonodos metastáticos, razão de linfonodos, RL, maior ou igual a 20%; estágio IIB em relação a inferiores; tumor de alto grau; invasão linfovascular. Na análise multivariada, metástase linfonodal e  $RL \geq 20\%$  influenciaram sobrevida.

**Conclusões:** O pior prognóstico foi associado à metástase linfonodal. Não foi observada associação entre padrão histopatológico e expressão imunoistoquímica.

**DESCRITORES:** Ampola de Vater; Papila Duodenal; Adenocarcinoma;  
Linfadenectomia; Inmunoistoquímica.

## INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma de ampola de Vater apresenta melhor prognóstico em relação a outras neoplasias periampulares, que são tratadas com duodenopancreatectomia, como adenocarcinoma ductal cefálico de pâncreas e colangiocarcinoma (1, 2). Doença linfonodal metastática (1-6) e grau de diferenciação (3, 7, 8) parecem ser os principais fatores prognósticos. Em 1994, Kimura descreveu que os carcinomas ampulares podem assumir dois padrões histopatológicos com prognósticos distintos: intestinal e pancreatobiliar (9). A maior sobrevida, no primeiro tipo, dar-se-ia devido à semelhança com os tumores colorretais ou duodenais; o pior prognóstico do segundo, seria decorrente da semelhança com o adenocarcinoma ductal pancreático.

Albores-Saavedra e colaboradores revisaram a classificação de Kimura detalhando-a e acrescentando a ela outros tipos (3). A influência do padrão histopatológico na sobrevida foi objeto de outros estudos, com resultados conflitantes. Em casos de avaliação histopatológica difícil, a expressão imunohistoquímica das citoqueratinas 7 (CK7) e 20 (CK20) e CDX2 auxilia na classificação mais acurada dos carcinomas ampulares (6, 10-12). Positividade de CK7 e negatividade de CK20 são características do tipo pancreatobiliar (6, 10, 12). Expressão de CDX2, marcador específico para tumores intestinais, pode identificar tumores ampulares deste tipo (11, 13, 14). Este estudo objetiva avaliar dados histopatológicos com impacto na sobrevida e examinar a associação entre padrão histopatológico (intestinal ou pancreatobiliar) e expressão imunohistoquímica de CK7, CK20 e CDX2.

## MÉTODO

### *População e Amostra*

Entre janeiro de 2000 e junho de 2011, foram identificados 73 pacientes adultos acima de 18 anos com diagnóstico de adenocarcinoma da ampola de Vater, conforme censo no banco de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Estavam disponíveis para a análise histopatológica materiais de 65 indivíduos (n = 65), assim distribuídos: pacientes submetidos à cirurgia de duodenopancreatectomia com preservação de piloro (DPTPP) ou à Whipple (n = 47), pacientes apenas biopsiados (n = 14) e pacientes submetidos à ressecção local (n = 4). A escassez (n = 1) ou indisponibilidade de material (n = 7) determinaram exclusão do estudo. Um estudo de coorte histórica foi conduzido para análise de dados histopatológicos com possível influência na sobrevida e para avaliação da associação entre padrão histopatológico e expressão imunoistoquímica. Tecido tumoral representativo de adenocarcinoma de ampola de Vater foi recuperado para avaliação por dois patologistas cegados para o desfecho. Fluxograma apontando a obtenção da amostra e o desenho do estudo é apresentado na **Figura 1**. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e registrado, apropriadamente, no Grupo de Pesquisas em Pós-Graduação (GPPG no. 09-287), conforme Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

### *Seguimento*

Houve perda de seguimento de apenas um paciente. Óbitos foram confirmados em prontuário, contato telefônico com responsáveis ou serviço de vigilância epidemiológica.

### *Dados Histopatológicos*

Todas as variáveis histopatológicas foram definidas mediante consenso entre os observadores, em análise simultânea. Os espécimes de interesse foram revisados com base na coloração hematoxilina e eosina (H&E). As neoplasias foram classificadas conforme critérios propostos por Albores-Saavedra e colaboradores (*Armed Forces Institute of Pathology, AFIP*) (3). Tumores semelhantes ao adenocarcinoma colorretal, com predomínio de células colunares, núcleos ovais de tamanhos semelhantes e arranjo pseudoestratificado foram classificados como intestinais. 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 tamanho variado foram designados como pancreatobiliares. Em três pacientes, foram descritos subtipos menos frequentes: carcinomas adenoescamoso, mucinoso



e indiferenciado. Tumores bem diferenciados (Grau 1) e moderadamente diferenciados (Grau 2) foram referidos como de baixo grau, e tumores pouco diferenciados (Grau 3) foram assinalados como de alto grau. Invasão pancreática, perineural e linfovascular foram definidas pela presença de neoplasia nestes estratos. Margem microscopicamente positiva (R1) foi definida por carcinoma nos limites de ressecção, em contraposição à margem negativa (R0).

### *Estadiamento pTNM*

A avaliação histopatológica do estágio foi realizada segundo *American Joint Committee on Cancer, AJCC*, - 7ª edição (*tumor – node – metastasis*, pTNM). Também foi calculada a razão de linfonodos (RL), obtida pela divisão do número de linfonodos metastáticos pelo número total de linfonodos dissecados.

### *Imunoistoquímica*

A expressão de citoqueratinas 7 e 20 (CK7 e CK20) e CDX2 foi utilizada para comparação com o padrão histopatológico. Foram usados anticorpos primários contra CK7 (OV-TL 12/30, DAKO, diluição de 1:100), CK20 (Clone Ks20.8, DAKO, diluição de 1:100) e CDX2 (Clone AMT28, DBS, diluição de 1:20 a 1:50). Blocos de parafina foram cortados em secções de 3 a 4 micrômetros e desparafinizados. Kit diaminobenzidina (DAB) foi utilizado após o tratamento das lâminas com anticorpo

secundário. Pelo menos dez campos representativos e de grande aumento (X 400) foram escolhidos para a análise após confirmação do controle interno. Os escores foram registrados de forma contínua em porcentagem, e a expressão foi considerada positiva quando 25% ou mais das células tumorais coraram-se em citoplasma (CK7 e CK20) ou núcleo (CDX2). A expressão imunoistoquímica foi avaliada separadamente e o coeficiente *kappa* para análise da concordância interobservadores foi 0,7; as divergências foram resolvidas por consenso.

### *Análise Estatística*

As estatísticas foram apresentadas como média ( $\pm$  desvio-padrão), mediana, amplitude [valor mínimo e máximo] e porcentagem. As associações envolvendo padrões histopatológicos, estadiamento TNM, presença e nível de comprometimento linfonodal, razão de linfonodos (RL), invasão pancreática, linfovascular, perineural e demais variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste exato de Fisher. Na análise da expressão imunoistoquímica e associação com tipo histopatológico, foi utilizado o teste Wilcoxon-Mann-Whitney. Curvas de Kaplan Meier foram usadas para estimar a média (Intervalo de 95% Confiança, IC95%) e a mediana do tempo de sobrevida. No estudo de variáveis com possível impacto na sobrevida, foi empregada a regressão de Cox em análises uni- e multivariadas, com obtenção dos valores bruto e ajustado da razão de risco (*hazard ratio*, HR, IC95%). O programa estatístico utilizado foi o PASW Statistics, versão 18.

## RESULTADOS

### *Características da Amostra*

As características da amostra estão listadas na Tabela 1. A média de idade foi 64 anos, predominando representantes do sexo masculino (57%). Biópsia endoscópica foi realizada em 47 pacientes. Adenocarcinoma foi identificado em 62%; adenoma com displasia de alto grau em 19%; adenoma com displasia de baixo grau em 6%; atipias acentuadas em 8%. Resultado falso-negativo ocorreu em 4%. Biópsia não foi possível nas seguintes situações: limitação técnica em tumor endofítico, tumor revestido por mucosa normal, papila não visualizada e distúrbio da coagulação. Não foram obtidas biópsias em três pacientes submetidos à duodenoscopia.

A taxa de ressecção radical da população com carcinoma ampular da instituição, no período, foi 68%. Na amostra, dos 65 indivíduos, Whipple e DPTPP foram realizadas em 34 e 13 pacientes, respectivamente, e a mediana do tempo de internação foi 17 dias. A mortalidade e morbidade cirúrgicas foram de 6,4% e 26%, respectivamente. Óbitos hospitalares ocorreram devido a sangramento intra-abdominal em um paciente e complicações de infecção intra-abdominal em outros dois. As principais complicações cirúrgicas foram fístula pancreática (23%), pneumonia (8%), fístula biliar (6%) e gastroparesia (6%). Não houve mortalidade ou complicações graves associadas às quatro ressecções locais. A palição de sintomas obstrutivos foi obtida por inserção de endoprótese biliar em 15% dos pacientes e por cirurgia de derivação em 6%. Entre os indivíduos submetidos à

ressecção radical, dois receberam adjuvância com quimiorradioterapia e dois com quimioterapia exclusiva.

### *Padrão Histopatológico e Expressão Imunoistoquímica*

A classificação revelou o tipo intestinal em 46 pacientes (71%), pancreatobiliar em 16 (25%) e tipos menos prevalentes em três (4%) – carcinomas adenoescamoso, mucinoso e indiferenciado. A associação dos tipos intestinal e pancreatobiliar com dados demográficos, clínicos e terapêuticos foi analisada sem ter havido diferença estatisticamente significativa. Também não houve diferença estatisticamente significativa em relação a estadiamento, metástases linfonodais, invasão perineural, pancreática ou linfovascular. Neoplasias de baixo grau foram observadas em 78% dos tumores intestinais e 50% dos tumores pancreatobiliares ( $P = 0,053$ ). Comparando-se os padrões CK7+/CK20– e CK7–/CK20+, o primeiro foi encontrado com maior frequência entre os tumores pancreatobiliares (79% versus 48%,  $P = 0,064$ ). Combinações diferentes de CK7+/CK20– ocorreram em 21% e 57% dos tumores pancreatobiliares e intestinais, respectivamente ( $P = 0,030$ ). Nenhum tumor pancreatobiliar exibiu positividade para CK20. Positividade para CDX2 ocorreu com maior frequência no tipo intestinal (31% versus 8%,  $P = 0,144$ ). A Tabela 2 expõe a expressão imunoistoquímica nos tumores intestinais e pancreatobiliares.

### *Estadiamento pTNM*

O estadiamento histopatológico foi obtido em todos os 47 indivíduos submetidos à ressecção cirúrgica radical (Whipple ou DPTPP) e em quatro pacientes com metástases à distância submetidos a tratamento paliativo, com os seguintes achados: IA (T1N0M0): cinco pacientes; IB (T2N0M0): seis pacientes; IIA (T3N0M0): 13 pacientes; IIB (T1-3N1M0): 22 pacientes; III (T4, qualquer N, M0): um paciente; IV (qualquer T, qualquer N, M1): quatro pacientes. A mediana de linfonodos dissecados foi sete linfonodos (1 a 18). RL média foi de 15%.

#### *Outras neoplasias*

Neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN) de alto grau foi encontrada em três pacientes, quando da análise do espécime cirúrgico. Ocorreram, ainda, duas neoplasias colorretais, dois tumores do estroma gastrintestinal (GIST), dois carcinomas de mama e um melanoma.

#### *Análise de Sobrevida*

A sobrevida em cinco anos de toda a série foi de 20%. Nos pacientes submetidos à Whipple ou DPTPP, a sobrevida relacionada à doença, em cinco anos, foi de 27%. Nestes pacientes, a média do tempo de sobrevida foi 69 meses [1 – 128] e a mediana de 41 meses. Pacientes submetidos a tratamento paliativo apresentaram sobrevida de nove meses [1 a 20], com HR = 7,0 (IC95%: 3,0 – 16,2),  $P < 0,001$ . Entre os pacientes ressecados, análise univariada demonstrou que os fatores associados ao prognóstico foram presença e número de linfonodos metastáticos, RL e estágio IIB (em comparação com inferiores). Presença de

metástase linfonodal associou-se à sobrevida média de 37,3 meses [4 – 94], inferior a dos pacientes com linfonodos negativos, que foi de 90,5 meses [1 – 128], com HR = 3,3 (IC95%: 1,3 – 8,3),  $P = 0,012$ . O ponto de corte de dois ou mais linfonodos metastáticos associou-se à menor sobrevida (28,8 meses [4 – 65]) em comparação com ausência de metástase, com HR = 4,0 (IC95%: 1,4 – 11,5),  $P = 0,009$  (**Fig. 2**). O ponto de corte RL > 20% também foi associado a um menor tempo de sobrevida (22,3 meses [4 – 48]) em comparação com RL = 0%, com HR = 5,6 (IC95%: 2,0 – 15,9),  $P = 0,001$  (**Fig. 3**). Estágio IIB associou-se a menor sobrevida do que estágios inferiores (47,2 meses [4 – 113] versus 88,4 meses [1 – 128]), com HR = 2,6 (IC95%: 1,0 – 6,6),  $P = 0,045$  (**Fig. 4**). Em comparação com tumores de baixo grau, tumores de alto grau associaram-se a menor sobrevida (17 meses [8,6 – 25,4] versus 48 meses [1 – 128]), com HR = 2,1 (IC95%: 1,0 – 4,3),  $P = 0,036$ . Presença de invasão linfovascular determinou menor sobrevida (49,6 meses [1 – 113] versus 96 meses [11 – 128]), com HR = 3,1 (IC95%: 1,1 – 9,2),  $P = 0,040$ . Invasão pancreática (pT3-4), invasão perineural e status microscópico da margem de ressecção não atingiram significância estatística na análise de sobrevida univariada. Na análise multivariada, apenas metástases linfonodais e RL > 20% controladas pelo grau de diferenciação tumoral associaram-se a menor sobrevida, com  $P = 0,024$  e  $P = 0,003$ , respectivamente. A Tabela 3 apresenta o resultado das análises uni- e multivariadas.

Progressão tumoral foi documentada em 20 pacientes, ocorrendo, para pulmão, em oito; fígado, em sete; leito cirúrgico, em quatro; ossos da frente, coluna vertebral e pelve, em quatro; cavidade peritoneal, em dois; linfonodo cervical, em dois, e encéfalo, em um. Em alguns pacientes, implantes secundários foram detectados em mais de um sítio.

Dos quatro pacientes submetidos à ressecção local, dois apresentaram recidiva, um teve o seguimento perdido e um, submetido à ampulectomia transduodenal, sobreviveu 85 meses, morrendo por causa desconhecida.

## **DISCUSSÃO**

A baixa incidência do carcinoma de ampola de Vater (0,49 por 100.000/ano) contribui para o menor número de pacientes em boa parte dos estudos em centro único (15). As maiores casuísticas relatadas em carcinoma ampular decorrem de estudos multicêntricos (7, 16) ou de base populacional (2, 17, 18). Estes últimos, apesar das vantagens de maior população e tempo de acompanhamento, podem conter limitações, como atualizações no estadiamento, dificuldade de informações aprofundadas, vieses na configuração do banco de dados que se perpetuam, por exemplo. Outras publicações incluem na análise as demais neoplasias periampulares, inclusive benignas. Neste estudo, destaca-se o acompanhamento total da série e o conhecimento da sobrevida e mortalidade de todos os indivíduos incluídos até o seu término, excetuando-se um paciente, perdido após 16 meses.

Do elevado índice de pacientes com história pessoal de neoplasia encontrado (15,4%), é digno de nota o achado, no espécime cirúrgico, de PanIN de alto grau em três pacientes com carcinoma de padrão intestinal. Segundo Fischer e Zhou, dois estudos avaliaram a associação de lesões precursoras intrapancreáticas e carcinoma ampular (4). Em um deles, PanIN em grandes ductos foi encontrada em 22% dos espécimes ressecados (19). Em outra série, dois de cinco adenomas e sete de 17 adenocarcinomas estavam associados a PanIN de alto grau (20).

Infelizmente, o padrão de adenocarcinoma não foi informado e, até o momento, não há conhecimento de associação com subtipo histopatológico, embora a especulação aponte para o padrão pancreatobiliar (4).

À semelhança do que ocorre no carcinoma colorretal, em pacientes submetidos à ressecção local de adenoma ampular, foi relatado risco de desenvolvimento de carcinoma em 30% dos casos (21). Além disso, carcinoma invasivo foi documentado em 40,9% de adenomas ressecados (1). A sequência adenoma-carcinoma pôde aqui ser exemplificada pelo achado de adenoma em 25% das biópsias endoscópicas. A displasia de alto grau em um adenoma corresponde, tecnicamente, a carcinoma *in situ* (3). No entanto, todos os casos de displasia de alto grau do presente estudo revelaram-se carcinomas invasores quando da análise do espécime cirúrgico. Portanto, devido à variabilidade na graduação de displasia entre patologistas e os potenciais problemas na coleta da amostra, até mesmo displasia de baixo grau e diagnóstico negativo devem ser interpretados com cautela quando houver suspeita clínica ou endoscópica de neoplasia.

O carcinoma ampular contabiliza 10 a 36% de todos os carcinomas periampulares ressecáveis (22). A taxa de ressecabilidade da instituição, no período (68,4%), aproximou-se da documentada por outras séries (40 a 80%) (4). A taxa de sobrevida em cinco anos, após ressecção, está dentro do reportado por diferentes séries, cujos índices variam de 28 a 80% (1, 4, 5, 7, 8, 17, 18, 22-28), bem como a mediana (41 meses), variando em outras séries de 43,6 a 70 meses (1, 10, 28, 29). Diferenças na sobrevida podem decorrer de fatores como referência da instituição, experiência cirúrgica do centro, progressiva redução da mortalidade cirúrgica por Whipple/DPTPP(5), cuidados intensivos apropriados e, atualmente, uso de novos esquemas de adjuvância (30-32). Não foi possível explorar o efeito do tratamento



multimodal nesta amostra, uma vez que adjuvância contemplou pequena proporção de indivíduos (8%).

Embora o padrão histopatológico não tenha influenciado a sobrevida neste estudo, associação significativa foi observada em outras séries. Kimura, analisando 53 casos de carcinoma ampular, descreveu o predomínio do tipo pancreatobiliar, que foi associado à menor sobrevida (9, 33). Albores-Saavedra e colaboradores, analisando 140 espécimes de carcinoma ampulares do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), revisaram a classificação histopatológica adicionando a descrição de padrões pouco prevalentes, dos quais três foram encontrados neste estudo. Na série do MSKCC, houve predomínio do tipo intestinal e a sobrevida foi maior, porém não estatisticamente significativa (3). Desde então, distintas proporções são relatadas e resultados de análise de sobrevida permanecem conflitantes (4, 10, 11, 34-38).

Imunoistoquímica para identificação do padrão histopatológico não se mostrou tão eficaz quanto a análise histopatológica convencional. A análise da associação da combinação CK7+/CK20– como os tipos histológicos evidenciou maior frequência nos tumores pancreatobiliares ( $P = 0,030$ ), porém também foi encontrada em tumores intestinais. A avaliação de CDX2 foi prejudicada pelo baixo índice geral de positividade, embora a expressão tenha se associado mais aos tumores intestinais, de forma não significativa. CDX2, apesar de específico para o tumor de tipo intestinal, apresenta relatos de índices de positividade de 27% (13) e 33% (14) para carcinoma ampular.

A comparação dos estágios I-IIA versus IIB, favorecendo com maior sobrevida o primeiro grupo ( $P = 0,045$ ), faz notar o efeito da presença de linfonodos positivos,

principal diferença entre ambos. No presente estudo, a associação entre profundidade da lesão (pT) e sobrevida não foi estatisticamente significativa ( $P = 0,140$ ). Entretanto, a maioria dos pacientes submetidos à ressecção radical aglutinou-se nos estágios iniciais até IIB, razão pela qual a avaliação aprofundada dos estágios III e IV não pôde ser obtida. Apesar disso, especula-se que a menor sobrevida dos pacientes submetidos a tratamento paliativo seja reflexo de um estágio avançado, apenas não confirmado do ponto de vista histopatológico.

Embora não haja evidência definitiva do papel da linfadenectomia ampliada (39), procedimento mais agressivo, quanto maior o número de linfonodos ressecados, mais exato é o estadiamento. RL é uma medida menos precisa, porém, quando o número de linfonodos ressecados é baixo, pode auxiliar na avaliação prognóstica (40, 41). No presente estudo, a dissecação linfonodal ficou, com frequência, aquém dos dez linfonodos preconizados pela AJCC (41-43). Todavia, ainda assim, tanto a presença de linfonodos positivos quanto RL associaram-se ao pior prognóstico nas análises de sobrevida uni e multivariadas.

Os autores concluem que o principal fator prognóstico foi a presença de metástases linfonodais, sobretudo quando  $\geq 2$  linfonodos comprometidos, e RL  $\geq 20\%$ . O padrão histopatológico dos adenocarcinomas não se associou a menor sobrevida ou à expressão específica dos marcadores imunoistoquímicos usados neste trabalho, porém novos estudos são necessários. Há vasto território para pesquisa e entendimento do carcinoma ampular, sob ponto de vista cirúrgico, oncológico clínico, histopatológico, imunoistoquímico, genético e molecular. A uniformidade na avaliação histopatológica é necessária para fins de classificação, estadiamento, graduação histológica, verificação apropriada de margens e

identificação de invasões/microinvasões de estruturas que determinam uma pior sobrevida.

## **AGRADECIMENTOS**

Este estudo contou com apoio do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) – Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico (CNPq), através do Edital Genoprot N° 559814/2009-7. Os autores declaram não haver conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO ARTIGO

1. Winter JM, Cameron JL, Olin K, Herman JM, de Jong MC, Hruban RH, et al. Clinicopathologic analysis of ampullary neoplasms in 450 patients: implications for surgical strategy and long-term prognosis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(2):379-87.
2. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K, Henson DE. Cancers of the ampulla of vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. *Journal of surgical oncology*. 2009;100(7):598-605.
3. Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS. Malignant epithelial tumors of the ampulla. In: Rosai J, Sobin LH (Eds) *Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater: Atlas of tumor pathology, third series*. Washington, DC: Published by the Armed Forces Institute of Pathology under the auspices of Universities Associated for Research and Education in Pathology; 2000. p. 259 - 316.
4. Fischer HP, Zhou H. Pathogenesis of carcinoma of the papilla of Vater. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2004;11(5):301-9.
5. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, Winter JM, Campbell KA, Hruban RH, et al. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery*. 2006;140(5):764-72.
6. Zhou H, Schaefer N, Wolff M, Fischer HP. Carcinoma of the ampulla of Vater: comparative histologic/immunohistochemical classification and follow-up. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(7):875-82.
7. Hsu HP, Yang TM, Hsieh YH, Shan YS, Lin PW. Predictors for patterns of failure after pancreaticoduodenectomy in ampullary cancer. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(1):50-60.
8. Kim RD, Kundhal PS, McGilvray ID, Cattral MS, Taylor B, Langer B, et al. Predictors of failure after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;202(1):112-9.
9. Kimura W, Futakawa N, Yamagata S, Wada Y, Kuroda A, Muto T, et al. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Japanese journal of cancer research : Gann*. 1994;85(2):161-6.
10. Kawabata Y, Tanaka T, Nishisaka T, Inao T, Nishi T, Yano S. Cytokeratin 20 (CK20) and apomucin 1 (MUC1) expression in ampullary carcinoma: Correlation with tumor progression and prognosis. *Diagnostic pathology*. 2010;5:75.

11. Chu PG, Schwarz RE, Lau SK, Yen Y, Weiss LM. 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*. 2005;29(3):359-67.
12. Duval JV, Savas L, Banner BF. Expression of cytokeratins 7 and 20 in carcinomas of the extrahepatic biliary tract, pancreas, and gallbladder. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2000;124(8):1196-200.
13. Hansel DE, Maitra A, Lin JW, Goggins M, Argani P, Yeo CJ, et al. Expression of the caudal-type homeodomain transcription factors CDX 1/2 and outcome in carcinomas of the ampulla of Vater. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(9):1811-8.
14. Moskaluk CA, Zhang H, Powell SM, Cerilli LA, Hampton GM, Frierson HF, Jr. Cdx2 protein expression in normal and malignant human tissues: an immunohistochemical survey using tissue microarrays. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2003;16(9):913-9.
15. Henson DE, Schwartz AM, Nsouli H, Albores-Saavedra J. Carcinomas of the pancreas, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of vater share a field for carcinogenesis: a population-based study. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(1):67-71.
16. Berberat PO, Kunzli BM, Gulbinas A, Ramanauskas T, Kleeff J, Muller MW, et al. An audit of outcomes of a series of periampullary carcinomas. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2009;35(2):187-91.
17. Key C, Meisner ALW. Cancers of the liver and biliary tract. In: Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner MJ (Eds) *SEER Survival Monograph: cancer survival among adults: US SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics*. Bethesda: National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215; 2007. p. 49 - 58.
18. O'Connell JB, Maggard MA, Manunga J, Jr., Tomlinson JS, Reber HA, Ko CY, et al. Survival after resection of ampullary carcinoma: a national population-based study. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(7):1820-7.
19. Liu TH, Chen J, Zeng XJ. Histogenesis of pancreatic head and ampullary region carcinoma. *Chinese medical journal*. 1983;96(3):167-74.

20. Agoff SN, Crispin DA, Bronner MP, Dail DH, Hawes SE, Haggitt RC. Neoplasms of the ampulla of vater with concurrent pancreatic intraductal neoplasia: a histological and molecular study. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2001;14(3):139-46.
21. Adler DG, Qureshi W, Davila R, Gan SI, Lichtenstein D, Rajan E, et al. The role of endoscopy in ampullary and duodenal adenomas. *Gastrointestinal endoscopy.* 2006;64(6):849-54.
22. Yamaguchi K, Tanaka M. Surgical treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. In: Beger HG, Matsuno S, Cameron JL (Eds) *Diseases of the pancreas: Current surgical therapy.* Berlim, Alemanha: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008. p. 797 - 806.
23. Neoptolemos JP, Talbot IC, Shaw DC, Carr-Locke DL. Long-term survival after resection of ampullary carcinoma is associated independently with tumor grade and a new staging classification that assesses local invasiveness. *Cancer.* 1988;61(7):1403-7.
24. Balachandran P, Sikora SS, Kapoor S, Krishnani N, Kumar A, Saxena R, et al. Long-term survival and recurrence patterns in ampullary cancer. *Pancreas.* 2006;32(4):390-5.
25. Qiao QL, Zhao YG, Ye ML, Yang YM, Zhao JX, Huang YT, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: factors influencing long-term survival of 127 patients with resection. *World journal of surgery.* 2007;31(1):137-43; discussion 44-6.
26. Barauskas G, Gulbinas A, Pranys D, Dambrauskas Z, Pundzius J. Tumor-related factors and patient's age influence survival after resection for ampullary adenocarcinoma. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery.* 2008;15(4):423-8.
27. Stipa F, Alessandrini L, Cimitan A, Burza A, Cavallotti C, Cavallini M, et al. [Pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head and papilla of Vater]. *Minerva chirurgica.* 2009;64(4):395-406. Duodenocefalopancreatectomia per adenocarcinoma della testa del pancreas e della papilla di Vater.
28. Choi SB, Kim WB, Song TJ, Suh SO, Kim YC, Choi SY. Surgical outcomes and prognostic factors for ampulla of vater cancer. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society.* 2011;100(2):92-8.
29. Howe JR, Klimstra DS, Moccia RD. Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. *Annals of surgery.* 1998;228:87-94.

30. Palta M, Patel P, Broadwater G, Willett C, Pepek J, Tyler D, et al. Carcinoma of the Ampulla of Vater: Patterns of Failure Following Resection and Benefit of Chemoradiotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2011.
31. Kim K, Chie EK, Jang JY, Kim SW, Oh DY, Im SA, et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy for ampulla of Vater cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;75(2):436-41.
32. Mehta VK, Fisher GA, Ford JM, Poen JC, Vierra MA, Oberhelman HA, et al. Adjuvant chemoradiotherapy for "unfavorable" carcinoma of the ampulla of Vater: preliminary report. *Arch Surg*. 2001;136(1):65-9.
33. Kimura W, Futakawa N, Zhao B. Neoplastic diseases of the papilla of Vater. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2004;11(4):223-31.
34. de Paiva Haddad LB, Patzina RA, Penteado S, Montagnini AL, da Cunha JE, Machado MC, 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 : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(4):719-28.
35. Carter JT, Grenert JP, Rubenstein L, Stewart L, Way LW. Tumors of the ampulla of vater: histopathologic classification and predictors of survival. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;207(2):210-8.
36. Baumhoer D, Zlobec I, Tornillo L, Dietmaier W, Wuensch PH, Hartmann A, et al. Immunophenotyping and oncogene amplifications in tumors of the papilla of Vater. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2008;453(6):579-88.
37. Ruemmele P, Dietmaier W, Terracciano L, Tornillo L, Bataille F, Kaiser A, et al. Histopathologic features and microsatellite instability of cancers of the papilla of vater and their precursor lesions. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(5):691-704.
38. Lowe MC, Coban I, Adsay NV, Sarmiento JM, Chu CK, Staley CA, et al. Important prognostic factors in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *The American surgeon*. 2009;75(9):754-60; discussion 61.
39. Albagali RO, de Carvalho GSS, Mali Jr. J, Eulalio JMR, de Melo ELR. Estudo da linfadenectomia radical comparada à linfadenectomia standard no tratamento cirúrgico do adenocarcinoma da papila de Vater. *Rev Col Bras Cir*. 2010;37(6):420 - 5.

40. Sierzega M, Nowak K, Kulig J, Matyja A, Nowak W, Popiela T. Lymph node involvement in ampullary cancer: the importance of the number, ratio, and location of metastatic nodes. *Journal of surgical oncology*. 2009;100(1):19-24.
41. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Ajioka Y, Akazawa K, Hatakeyama K. Assessment of the nodal status in ampullary carcinoma: the number of positive lymph nodes versus the lymph node ratio. *World journal of surgery*. 2011;35(9):2118-24.
42. Gutierrez JC, Franceschi D, Koniaris LG. How many lymph nodes properly stage a periampullary malignancy? *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2008;12(1):77-85.
43. Washington K, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Compton CC, Fitzgibbons P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ampulla of Vater: Protocol applies to all intra-ampullary, peri-ampullary, and mixed intra- and peri-ampullary carcinomas. Well differentiated neuroendocrine neoplasms (carcinoid tumors) are not included. Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition. *Gastrointestinal. Ampulla of Vater*. College of American Pathologists web publication 2011: [www.cap.org/cancerprotocols](http://www.cap.org/cancerprotocols).; (Version: AmpullaVater 3.1.0.0).



**Tabela 1 – Características da amostra**

<b>Característica</b>	<b>Valor</b>
Idade (anos), média ± DP [amplitude]	64 ± 13 [22 – 86]
Sexo, N (%)	
Masculino	37 (57)
Feminino	28 (43)
Dados clínicos, n (%)	
Icterícia	59 (91)
Dor abdominal	19 (29)
Vômitos	6 (9)
Diabetes mellitus tipo 2	12 (18)
Tabagismo	14 (21)
Alcoolismo	8 (12)
História pessoal de neoplasia	10 (15)
Neurofibromatose tipo 1	2 (3)
Valores laboratoriais, média ± DP [amplitude]	
Hemoglobina (g/dL)	11,6 +- 1,8 [6,7 – 14,0]
Albumina (mg/dL)	3,5 +- 0,6 [2,3 – 4,4]
Bilirrubina total (mg/dL)	8,9 +- 8,5 [0,4 – 34,1]
Duodenoscopia, n (%)	
Tumor exofítico	45 (83)
Tumor endofítico	8 (15)
Papila não visualizada	1 (2)
Total	54 (100)
Biópsia endoscópica, n (%)	
Adenocarcinoma	29 (62)
Adenoma com displasia de alto grau	9 (19)
Adenoma com displasia de baixo grau	3 (6)
Atípias acentuadas	4 (8)
Negativa	2 (4)
Total	47 (100)
Tratamento operatório / endoscópico	
Whipple	34 (52)
DPTPP	13 (20)
Ressecção local	4 (6)
Palição cirúrgica / endoprótese biliar endoscópica	14 (21)
Total	65 (100)
Quimioterapia, n	
Adjuvante	4
Paliativa	8
Radioterapia, n	
Adjuvante	2
Paliativa	1
Padrão histopatológico, n (%)	
Intestinal	46 (71)
Pancreatobiliar	16 (25)
Outros	3 (4)
Total	65 (100)
Estadiamento histopatológico (pTNM), n	
Estágio I	11
Estágio II	35
Estágio III	1
Estágio IV	4
NA*	14
Total	65

DP = Desvio-Padrão ; DPTPP = duodenopancreatectomia com preservação do piloro; \* NA = Não avaliado por ausência de material (indivíduos não ressecados ou biopsiados)

**Tabela 2 – Expressão imunoistoquímica e padrão histopatológico**

Expressão	Resultado	Tipo Intestinal (%)	Tipo Pancreatobiliar (%)
CK7	Positivo	85	100
	Negativo	15	0
CK20	Positivo	52	21
	Negativo	47	79
CDX2	Positivo	30	8
	Negativo	70	92

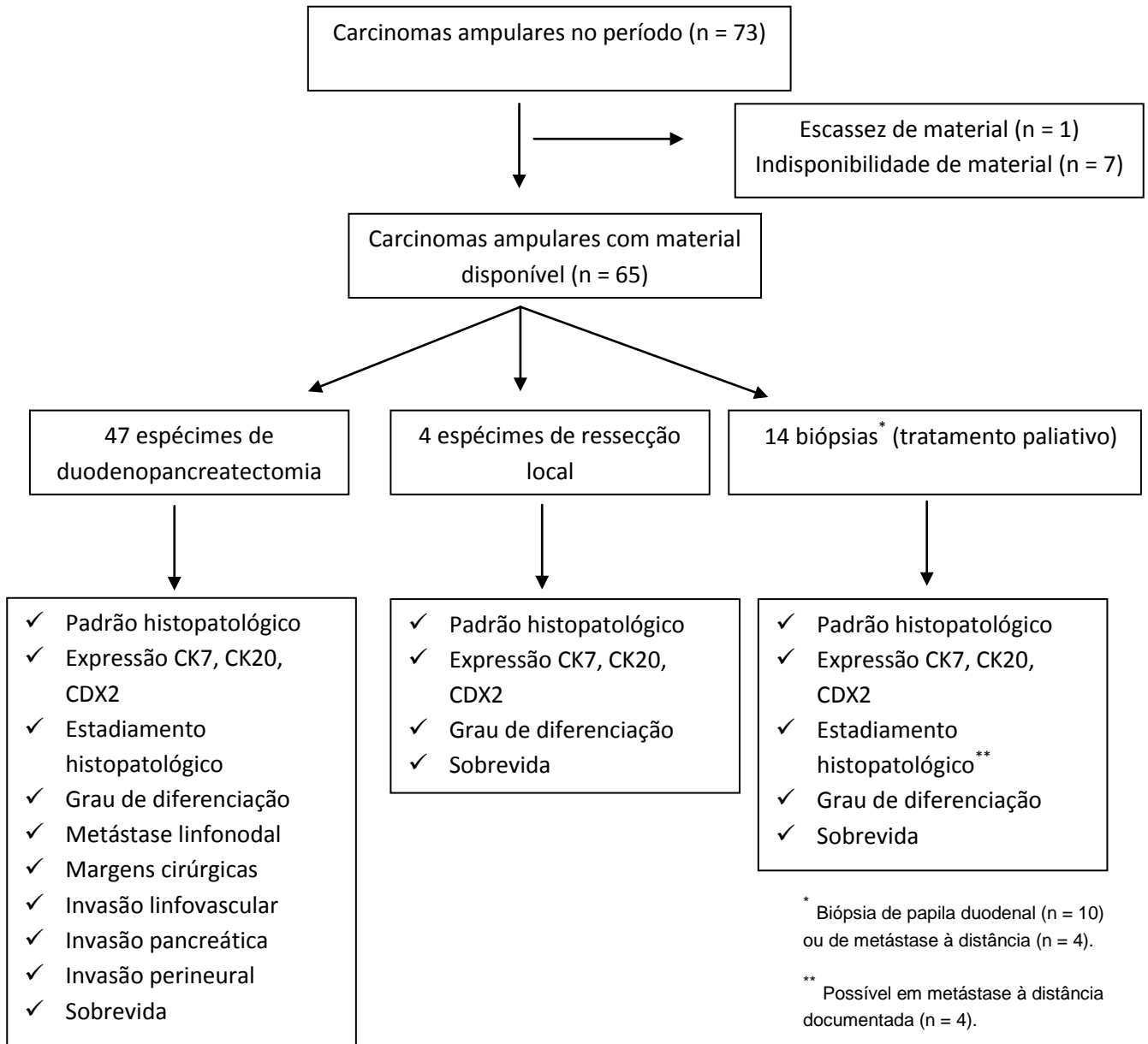
*CK7 = citoqueratina 7; CK20 = citoqueratina 20; CDX2 = gene homeobox CDX2 (caudal-related homeobox gene 2).*

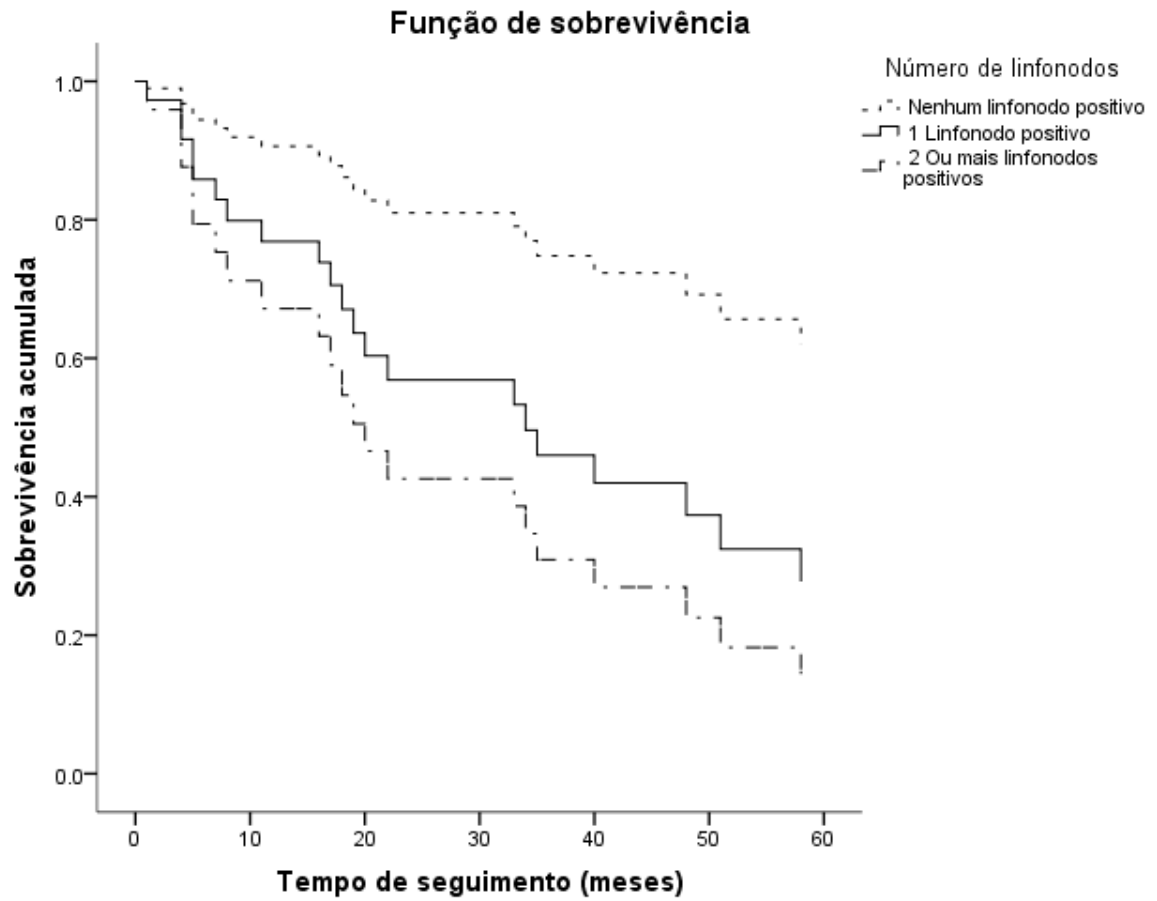
**Tabela 3 – Associação de variáveis terapêuticas e histopatológicas na sobrevida (desfecho = óbito).**

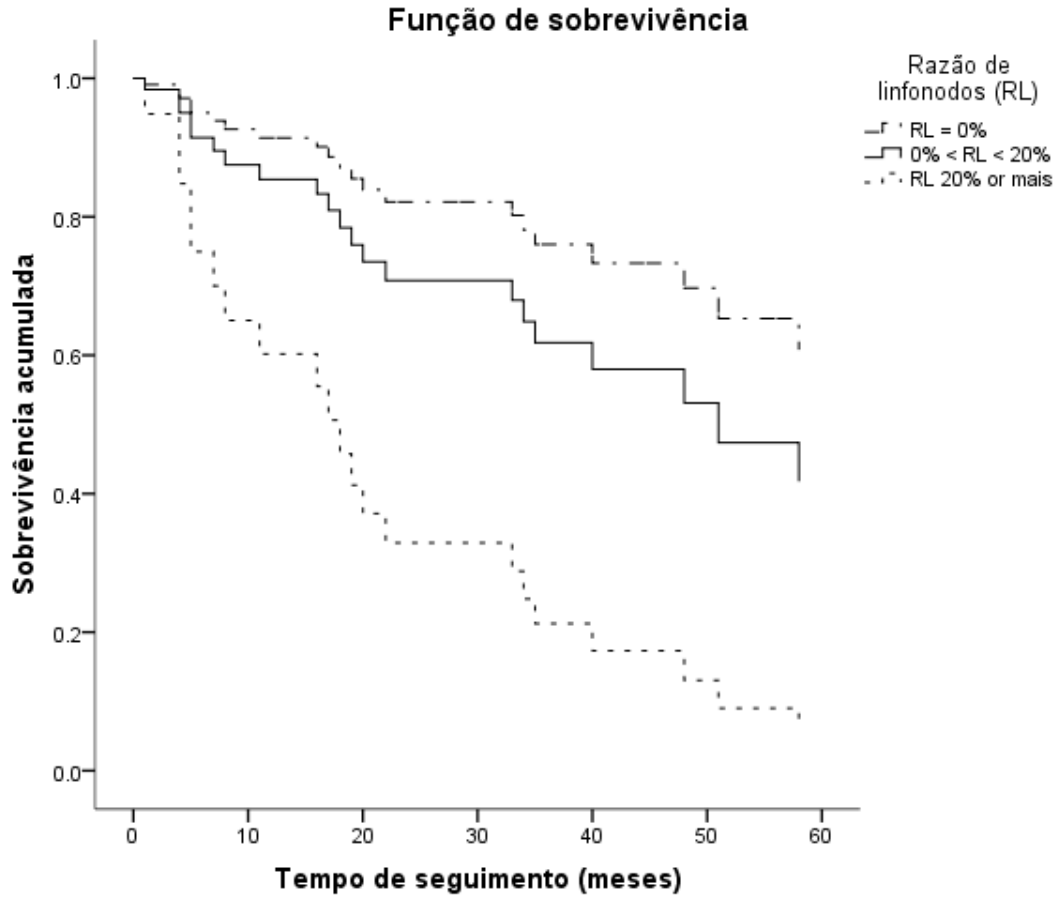
Fator	Número de casos	HR (IC95%)	P (Cox)
Tratamento			
Whipple / DPTPP	47	1,0	
Paliativo	14	7,0 (3,0 – 16,2)	<b>&lt; 0,001</b>
Local	4	0,7 (0,1 – 5,4)	0,751
Estadiamento			
I a IIA	24	1,0	
IIB	22	2,6 (1,0 – 6,6)	<b>0,045</b>
Tipo de tumor			
Intestinal	46	1,0	
Pancreatobiliar	16	1,4 (0,7 – 3,0)	0,347
Grau de diferenciação			
Baixo grau (1 ou 2)	46	1,0	
Alto grau (3)	19	2,1 (1,0 – 4,3)	<b>0,036 (0,813*)</b>
Linfonodos positivos			
Não	25	1,0	
Sim	22	3,3 (1,3 – 8,3)	<b>0,012 (0,024**)</b>
Número de linfonodos positivos			
0	15	1,0	
1	10	2,7 (0,9 – 8,1)	0,080
2 ou mais	12	4,0 (1,4 – 11,5)	<b>0,009</b>
Razão de linfonodos			
0%	25	1,0	
0,1% - 19,9%	10	1,8 (0,5 – 6,0)	0,373
>= 20%	12	5,6 (2,0 – 15,9)	<b>0,001 (0,003**)</b>
Invasão linfovascular			
Não	14	1,0	
Sim	38	3,1 (1,1 – 9,2)	<b>0,040</b>
Ressecção			
R0	43	1,0	
R1	4	1,4 (0,3 – 6,1)	0,658

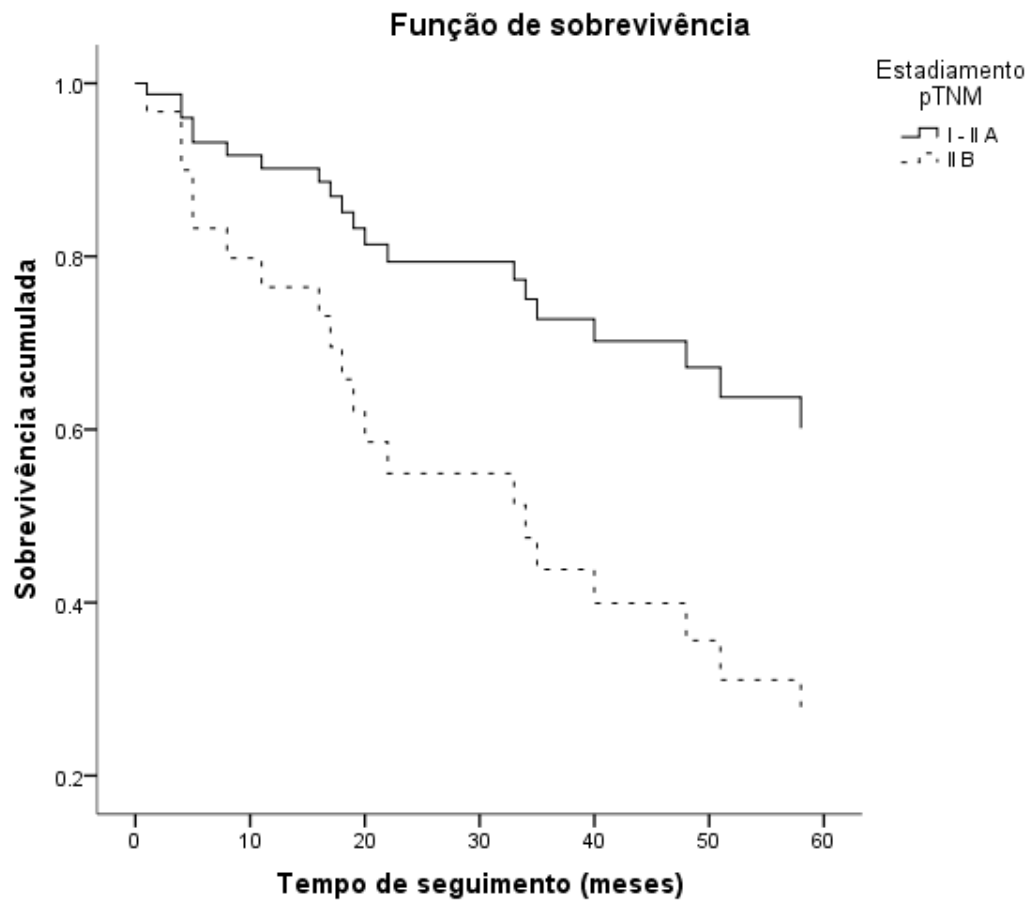
*\*Ajustado por presença de metástase linfonodal; \*\* Ajustado por grau de diferenciação; HR = hazard ratio; DPTPP = duodenopancreatectomia com preservação do piloro; Negrito: valores estatisticamente significativos*

**Fig. 1 – Fluxograma de obtenção da amostra e análise de variáveis**



**Fig. 2 – Sobrevida segundo número de linfonodos metastáticos**

**Fig. 3 – Sobrevida segundo razão de linfonodos (RL)**

**Fig. 4 – Sobrevida nos estágios I a IIA versus IIB**

## 6 ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS

### HISTOPATHOLOGICAL AND SURVIVAL DATA FOR ADENOCARCINOMAS OF THE AMPULLA OF VATER

**Daniel Weiss Vilhordo MD<sup>1</sup>, Maria Isabel Albano Edelweiss MD PhD<sup>2,3</sup>, Diego  
Mendonça Uchoa MD<sup>4</sup>, Sidia Maria Callegari-Jacques PhD<sup>5</sup>, Alessandro Bersch  
Osvoldt MD PhD<sup>1,6</sup>**

1. Postgraduate Program in Medicine, Surgical Sciences – Medical School of Federal University of Rio Grande do Sul (Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS). Porto Alegre – RS – Brazil
2. Postgraduate Program in Medicine, Medical Sciences – Medical School of Federal University of Rio Grande do Sul (Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS). Porto Alegre – RS – Brazil
3. Department of Pathology – Medical School of Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre – RS – Brazil
4. Pathology Service, Clinics Hospital of Porto Alegre (Hospital de Clínicas de Porto Alegre) – Federal University of Rio Grande do Sul (UFRS). Porto Alegre – RS – Brazil
5. Department of Statistics and Postgraduate Program in Genetics and Molecular Biology – Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre – RS – Brazil

6. Service of Digestive Surgery, Group for Biliary Tract and Pancreas, Clinics  
Hospital of Porto Alegre (Hospital de Clínicas de Porto Alegre). Porto Alegre –  
RS – Brazil

Corresponding author:

Daniel Weiss Vilhordo

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

(Postgraduate Program in Medicine, Surgical Sciences)

Rua Ramiro Barcelos, 2400. 90035-903 Porto Alegre – RS – Brazil

Email: [ppgcirur@ufrgs.br](mailto:ppgcirur@ufrgs.br) Phone: + 55 51 3308 5607 Fax: + 55 51 3308 5617



## **ABSTRACT**

*Background / Objectives:* The prognosis of patients with ampullary adenocarcinomas can be influenced by such factors as pTNM stage and histopathological variables, such as intestinal or pancreatobiliary patterns. The characterization of these patterns can be facilitated by the expression of cytokeratins 7 (CK7) and 20 (CK20) and caudal-related homeobox gene 2 (CDX2). The aim of the present study was to analyze the association between the histopathological characteristics and the survival of patients with ampullary adenocarcinomas, as well as the association between the histopathological patterns and CK7, CK20 and CDX2 expression.

*Methods:* This retrospective cohort study was performed at the Clinics Hospital of Porto Alegre between 2000 and 2011 and examined the histopathological data, pTNM stage, histopathological patterns, immunohistochemical expression patterns and survival of patients with ampullary adenocarcinomas.

*Results:* The sample patient population consisted of 65 ampullary carcinomas. Of these carcinoma samples, an intestinal pattern was observed for 46, a pancreatobiliary pattern was observed for 16 and other patterns were observed 3 of the samples. The 5-year survival rate for patients following pancreaticoduodenectomy (n = 47) was 27%. From the univariate analysis, the following variables were associated with shorter survival times: the presence of 2 or more metastatic lymph nodes; positive lymph node ratio (LR)  $\geq$  20%; stage IIB or greater; high-grade tumors; and lymphovascular invasion. From the multivariate analysis, lymph node metastases and a LR  $\geq$  20% were shown to influence survival significantly.

*Conclusions:* Lymph node metastases were associated with poor patient prognoses, although no association was found between the histopathological pattern and immunohistochemical expression.

*Keywords:* Bile Ducts, Extrahepatic; Biliary Tract Diseases; Biliary Tract Neoplasm; Major Duodenal Papilla; Surgical Procedure, Biliary Tract.

## INTRODUCTION

Adenocarcinomas of the ampulla of Vater typically have more desirable prognoses than other periampullary neoplasms treated by pancreaticoduodenectomy, such as adenocarcinoma of the pancreatic head and cholangiocarcinoma (1, 2). Metastatic lymph node disease stage (1-6) and grade of differentiation (3, 7, 8) are the main prognostic factors used to evaluate ampullary cancers. In 1994, Kimura et al. described how ampullary carcinomas often exhibit 2 distinct histopathological patterns with different prognoses, which include the intestinal and pancreatobiliary types (9). Carcinomas of the intestinal type are associated with increased survival rates, which are probably related to the similarity of these carcinomas to colorectal or duodenal tumors, whereas the poorer prognoses associated with the pancreatobiliary type may be related to similarities with pancreatic ductal adenocarcinomas.

Albores-Saavedra et al. revised the classification system proposed by Kimura et al. to include additional details and types (3). In addition, the influence of the histopathological pattern on survival has been the focus of various studies, although the results of these studies are conflicting. In cases where histopathological assessments are difficult, an evaluation of the immunohistochemical expression of cytokeratins 7 (CK7) and 20 (CK20) and caudal-related homeobox gene 2 (CDX2) can contribute to a more accurate classification of ampullary carcinomas (6, 10-12). The pancreatobiliary type of ampullary carcinomas is characterized by positive CK7 expression and negative CK20 expression (6, 10, 12). Additionally, the expression of CDX2, which can be used as a specific marker of intestinal tumors, may further serve to identify this type of ampullary tumor (11, 13, 14). Thus, the present study aimed to

assess histopathological data in terms of its impact on patient survival and also evaluated the connection between the histopathological (intestinal or pancreatobiliary) pattern and immunohistochemical expression of CK7, CK20 and CDX2.

## **METHODS**

### *Population and Sample*

A survey of the database from the Clinics Hospital of Porto Alegre (Hospital de Clínicas de Porto Alegre) identified 73 adult patients older than 18 years of age who had been diagnosed with adenocarcinoma of the ampulla of Vater between January 2000 and June 2011. Specimens from 65 individuals were available for histopathological analysis and were distributed according to whether the patients were subjected to pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (PPPD) or Whipple surgery (n = 47), biopsy (n = 14) or local resection (n = 4). Insufficient (n = 1) or unavailable (n = 7) tissue specimens constituted the exclusion criteria. A historical cohort study was performed to analyze the histopathological data and the potential influence of these data on patient survival. In addition, this study aimed to assess the association between the histopathological disease pattern and immunohistochemical expression. Tumor tissue from adenocarcinomas of the ampulla of Vater was recovered and assessed by two pathologists who were blinded to patient outcomes. A flowchart describing the sampling methods and study design is shown in Fig. 1. The present study was approved by the institutional Research Ethics Committee and was properly registered at the Postgraduate Research Group (GPPG no. 09-287 – Grupo de Pesquisas em Pós- Graduação) according to Resolution 196/96 of the Brazilian Health National Council (Conselho Nacional de Saúde – CNS).

### *Follow-Up*

Only 1 patient was lost to follow-up. Patient deaths were confirmed based on clinical records, telephone calls to relatives or the epidemiological surveillance service.

### *Histopathological Data*

All histopathological variables were defined by interobserver consensus during a simultaneous analysis. The specimens of interest were reviewed according to the hematoxylin-eosin (HE) staining. Neoplasms were classified according to the criteria of Albores-Saavedra et al (3). Tumors similar to colorectal adenocarcinomas that exhibited a predominance of columnar cells, similarly sized oval nuclei and a pseudo-stratified arrangement were classified as the intestinal type. In contrast, tumors similar to pancreas adenocarcinomas that exhibited papillary projections, a dense desmoplastic stroma, a predominance of cuboidal or low columnar cells without pseudo-stratification and round nuclei of different sizes were classified as the pancreatobiliary type. Less frequent subtypes were described for 3 patients and included adenosquamous, mucinous and undifferentiated carcinomas. Well (Grade 1) and moderately (Grade 2) differentiated tumors were classified as low-grade, and poorly differentiated tumors (Grade 3) were classified as high-grade. Pancreatic, perineural and lymphovascular invasion were defined as the presence of neoplasms within these respective locations. Microscopically positive margins (R1) were defined by the presence of the carcinoma within the resection borders in opposition to the negative margins (R0).

### *pTNM Staging*

Histopathological staging was performed according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC, 7<sup>th</sup> edition, tumor – node – metastasis, pTNM). The lymph node ratio (LR) was calculated by dividing the number of metastatic lymph nodes by the total number of dissected lymph nodes.

### *Immunohistochemistry*

The expression of CK7, CK20 and CDX2 was compared according to the histopathological pattern. Primary antibodies against CK7 (OV-TL 12/30, DAKO, used at a 1:100 dilution), CK20 (Clone Ks20.8, DAKO, 1:100 dilution) and CDX2 (Clone AMT28, DBS, 1:20 to 1:50 dilutions) were used. The paraffin blocks were sliced into 3- to 4- $\mu$ m sections and deparaffinized. A Diaminobenzidine (DAB) Kit was applied after the slides were treated with the secondary antibody. At least 10 representative and high-magnification (400X) fields were selected for analysis following confirmation with the internal control. The scores were continuously recorded as percentages, and expression was defined as positive when the cytoplasm (CK7 and CK20) or nuclei (CDX2) of 25% or more of the tumor cells were positively stained. The immunohistochemical expression was assessed separately, and the kappa coefficient for interobserver agreement analysis was 0.7; discrepancies were resolved by consensus.

### *Statistical Analysis*

The data are represented as the mean ( $\pm$  standard deviation), median, amplitude [maximum and minimum values] and percentage. The following

associations and categorical variables were assessed using Fisher's exact test: histological patterns; pTNM stages; the presence and level of lymph nodes involved; the lymph node ratios and pancreatic, lymphovascular and perineural invasion. The Mann-Whitney-Wilcoxon test was applied to analyze immunohistochemical expression and its association with histopathological pattern. Kaplan-Meier curves were used to estimate the mean (95% confidence interval – 95% CI) and median survival times. For variables with a potential impact on survival, Cox regression was applied for the univariate and multivariate analyses, and the raw and adjusted hazard ratio values (HR, 95% CI) were obtained. Data were analyzed using the PASW Statistics software package, version 18.

## **RESULTS**

### *Sample Characteristics*

The sample characteristics are described in Table 1. The average age of the patients examined was 64 years, and male patients were more highly represented (57%). An endoscopic biopsy was performed for 47 patients; adenocarcinoma was detected in 62% of patients, adenoma with high-grade dysplasia was detected in 19%, adenoma with low-grade dysplasia was detected in 64% and remarkable atypia was observed in 8% of patients. False-negative results were found in 4% of patients. In certain cases, biopsies could not be performed for the following reasons: technical limitations related to an endophytic tumor; tumors coated by normal mucosa; poor visualization of the papilla and coagulation disorders. Additionally, biopsies were not performed for the 3 patients subjected to duodenoscopy.

The rate of radical resection for the population of patients with ampullary carcinoma who were seen at the institution during the study period was 68%. Of the 65 individuals who underwent resection, Whipple and PPPD procedures were performed in 34 and 31 patients, respectively, with a median hospitalization period of 17 days. Surgical mortality and morbidity were 6.4% and 26%, respectively. In-hospital deaths during the study period were due to intra-abdominal bleeding in 1 case and intra-abdominal infectious complications in the other 2 cases. The main surgical complications included pancreatic fistula (23%), pneumonia (8%), biliary fistula (6%) and gastroparesis (6%). The 4 cases administered local resections did not exhibit mortality or severe complications. Palliation of any obstructive symptoms was achieved by the insertion of a biliary endoprosthesis in 15% of patients and via bypass surgery in 6% of these patients. Of the individuals subjected to radical resection, 2 were given adjuvant chemoradiotherapy, and 2 were administered chemotherapy alone.

#### *Histopathological Pattern and Immunohistochemical Expression*

The histopathological examinations identified the intestinal pattern of ampullary carcinoma in 46 patients (71%), the pancreatobiliary pattern in 16 (25%) and less prevalent types in 3 patients (4%; adenosquamous, mucinous and undifferentiated carcinomas). The evaluation of associations between the type of carcinoma (intestinal vs. pancreatobiliary) and the demographic, clinical and therapeutic variables did not reveal any statistically significant differences. Thus, tumor stage, the presence of lymph node metastases and the occurrence of perineural, pancreatic or lymphovascular invasion did not exhibit significant differences according to the histological type of the carcinoma. Low-grade tumors



represented 78% of the intestinal and 50% of the pancreatobiliary tumors ( $P = 0.053$ ). Regarding the CK7+/CK20– and CK7–/CK20+ expression patterns, the former pattern was more frequent in pancreatobiliary tumors (79% versus 48% for intestinal tumors,  $P = 0.064$ ). The CK7+/CK20– expression pattern occurred in 21% and 57% of the pancreatobiliary and intestinal tumors, respectively ( $P = 0.030$ ). None of the pancreatobiliary tumors were positive for CK20 expression, whereas CDX2 was more frequently expressed in tumors of the intestinal type (31% versus 8% of pancreatobiliary tumors,  $P = 0.144$ ). The immunohistochemical expression patterns of the intestinal and pancreatobiliary tumors are summarized in Table 2.

Histopathological staging was performed for all 47 individuals who underwent radical surgical resection (Whipple or PPPD), as well as for 4 patients with distant metastases who were subjected to palliative treatment. The staging results were as follows: stage IA (T1N0 M0), 5 patients; stage IB (T2N0 M0), 6 patients; stage IIA (T3N0 M0), 13 patients; stage IIB (T1-3N1 M0), 22 patients; stage III (T4, any N, M0), 1 patient; and stage IV (any T, any N, M1), 4 patients. The median number of dissected lymph nodes was 7 (range, 1 – 18), and the mean LR value was 15%.

#### *Other Neoplasms*

High-grade pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) was found in 3 patients upon analysis of the surgical specimen. An additional 2 cases of colorectal neoplasm, 2 gastrointestinal stromal tumors (GIST), 2 breast carcinomas and 1 melanoma were also identified.

### *Analysis of Survival*

The 5-year survival rate for patients in this study was 20%. For patients subjected to Whipple or PPPD procedures, the 5-year disease-related survival rate was 27%. In these patients as a group, the mean survival time was 69 months (range, 1 – 228) with median of 41 months. Patients subjected to palliative treatment exhibited an average survival of 9 months (range, 1 – 20; HR = 7.0; 95% CI: 3.0 – 16.2;  $P < 0.001$ ). Of the patients who received resections, the univariate analysis indicated that the presence and number of metastatic lymph nodes, the LR and stage IIB (compared to lower stages) were factors associated with a poor prognosis. Patients with lymph node metastases had an average survival time of 37.3 months (range, 4 – 94), which was lower than that of patients with negative lymph nodes (90.5 months; range, 1 – 128; HR = 3.3; 95% CI: 1.3 – 8.3;  $P = 0.012$ ). The existence of 2 or more metastatic lymph nodes was associated with a shorter survival period of 28.8 months (range, 4 – 65) compared to that of patients without any metastases (HR = 4.0; 95% CI: 1.4 – 11.5;  $P = 0.009$ ) (Fig. 2). An LR above 20% was also associated with a shorter survival time (22.3 months [4-48]) compared to that of patients with a LR of 0% (HR = 5.6; 95% CI: 2.0 – 15.9;  $P = 0.001$ ) (Fig. 3). Stage IIB patients had a shorter survival time than those with lower stage disease (47.2 months [4 – 113] versus 88.4 months [1 – 128]) (HR = 2.6; 95% CI: 1.0 – 6.6;  $P = 0.045$ ) (Fig. 4). Compared to patients with low-grade tumors, high-grade tumors were associated with shorter survival times (17 months [8.6 – 25.4] versus 48 months [1 – 128]) (HR = 2.1; 95% CI: 1.0 – 4.3;  $P = 0.036$ ). The presence of lymphovascular invasion was also associated with a shorter survival period (49.6 months [1 – 113] versus 96 months [11 – 128]) (HR = 3.1; 95% CI: 1.1 – 9.2;  $P = 0.040$ ). Associations with pancreatic (pT3-4) and perineural invasion, as well as the microscopic status of the

resection margin, did not achieve statistical significance in the univariate survival analysis. In the multivariate analysis, only lymph node metastasis and a LR above 20% after adjustments were made for the grade of tumor differentiation were associated with shorter survival times ( $P = 0.024$  and  $P = 0.003$ , respectively). The results of the univariate and multivariate analyses are summarized in Table 3.

Tumor progression was recorded in 20 patients; of these patients, progression was observed in the lungs in 8 patients, the liver in 7 patients, the surgical site in 4 patients, the forehead bones, vertebral column and pelvis in 4 patients each, the peritoneal cavity in 2 patients, the cervical lymph nodes in 2 patients and the brain in 1 patient. In certain patients, secondary implants were found in 2 or more sites.

Of the 4 patients who underwent local resection, 2 relapsed, 1 was lost to follow-up, and 1 underwent transduodenal ampullectomy and survived 85 months but suffered an unknown cause of death.

## **DISCUSSION**

The major aim of the present study was to investigate the association between histopathological data and survival in patients treated at the same institution for carcinoma of the ampulla of Vater. The low incidence of ampullary carcinoma (0.49/100,000 people annually) results in a low number of cases in most single-center studies (15). The largest case series of patients with ampullary carcinoma have been conducted as multicenter (7, 16) or population-based (1,17,18) studies. Despite the advantages of larger populations and an increased duration of follow-up, population-based studies often suffer limitations regarding updated staging, difficult access to thorough information and the perpetuation of bias in the configuration of the databases. Other studies have also included benign tumors in their analyses. The

present study emphasized the complete follow-up of the patient series and examined the data on survival and mortality of all included individuals until the end of the study with the exception of 1 patient who was lost after 16 months of follow-up.

Given the high proportion of patients with a personal history of neoplasia in the present study (15.4%), it is worth noting the finding of high-grade PanIN in the surgical specimens of 3 patients with intestinal-type carcinoma. According to Fischer and Zhou, 2 studies have assessed the association between intrapancreatic precursor lesions and ampullary carcinoma (4). In one of the studies, the presence of PanIN in the major ducts was detected in 22% of resected specimens (19). In the other series, 2 out of 5 adenomas and 7 out of 17 adenocarcinomas were associated with high-grade PanIN (20). However, the pattern of the adenocarcinomas was not reported, and no data currently exist regarding associations with histopathological types, although it is likely that the pancreatobiliary pattern would be more associated with PanIN.

Similar to colorectal carcinoma, 30% of patients subjected to local resection of an ampullary adenoma are reported to be at a risk of developing carcinoma (21). In addition, invasive carcinoma was identified in 40.9% of patients with resected adenomas (2). The sequence of adenoma to carcinoma was exemplified in the present study, as adenomas were detected in 25% of the endoscopic biopsies. Although high-grade dysplasia in an adenoma technically corresponds to carcinoma *in situ* (3), all of the endoscopic diagnoses of high-grade dysplasia in the present study were proven to be invasive carcinomas upon analysis of the surgical specimens. Because of the variability of grading among pathologists and the potential problems related to sample collection, even low-grade dysplasia or negative

diagnoses should be interpreted with caution when there are clinical or endoscopic results indicative of neoplasia.

Ampullary carcinomas account for 10 to 36% of all operable periampullary carcinomas (22). The institutional resectability rate during the study period (68.4%) was close to that documented in other series, which has been reported to vary between 40 and 80% (4) and is thought to be influenced by such variables as the type of center involved and the experience of the biliary and pancreatic surgeons. The 5-year survival rate post-resection that was observed in the current study is in agreement with reports from other series, which found rates that varied between 28 and 80% (1, 4, 5, 7, 8, 17, 18, 22-28), as well as median (41 months), ranging from 43,6 to 70 months (2, 10, 28, 29). This wide variation may have been due to such factors as the reference level of the institution, the surgical experience of the center, the progressive reduction in surgical mortality resulting from the Whipple/PPPD procedure (5), appropriate intensive care or the use of new adjuvant schemes (30-32). In the present sample population, the effect of multimodal treatment could not be assessed because only a small fraction of individuals received adjuvant treatment (8%).

Although the histopathological type did not influence survival in the present study, series from reference centers have documented this association. The study by Kimura et al. analyzed 53 cases of ampullary carcinoma and found a predominance of the pancreatobiliary pattern, which was associated with a shorter duration of survival (9, 33). Albores-Saavedra et al. analyzed 140 specimens of ampullary carcinoma at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC, New York, USA) and reviewed the histopathological classifications, including lesser prevalent patterns, 3 of which were found in the present study. In the MSKCC series, the

intestinal type predominated and patient survival was extended, although these differences were not statistically significant (3). However, the results of additional survival analysis were conflicting (4, 10, 11, 34-38).

The immunohistochemical identification of the histopathological pattern was not as effective as the use of conventional histopathological analyses. The CK7+/CK20– expression combination was more frequent among pancreatobiliary tumors ( $P = 0.030$ ) but was also observed in intestinal tumors. The assessment of CDX2 expression was impaired by its overall low positivity index, although CDX2 expression was more frequent but not significantly different in the intestinal tumor samples. CDX2 expression is generally specific for intestinal-type tumors and positive expression rates ranging from 27% (13) to 33% (14) have been reported for ampullary carcinoma.

The comparison of tumor stages I and IIA to stage IIB revealed longer survival for patients in the former group ( $P = 0.045$ ), emphasizing the significance of positive lymph nodes, which was also the main difference between these staging groups. In the present study, the association between lesion depth (pT) and survival was not statistically significant ( $P = 0.14$ ). However, most patients subjected to radical resection had tumors with stages as high as IIB, and for this reason, a thorough assessment of stages III and IV could not be performed. Nevertheless, it is possible that the shorter survival of patients subjected to palliative treatment was the result of more advanced tumor stages that were not confirmed by the histopathological examination.

Despite the lack of definitive evidence as to the role of extended lymphadenectomy (39), which is a more aggressive procedure, a greater number of resected lymph nodes is associated with more exact staging classification. The LR is

a less precise measure, although when the number of resected lymph nodes is small, it can contribute to the assessment of prognosis (40, 41). In the present study, lymph node dissection was frequently below the standard of 10 recommended by AJCC (41-43). Nevertheless, both the presence of positive lymph nodes and the LR were associated with poorer prognoses in the univariate and multivariate survival analyses.

The present study demonstrated that the main prognostic factor is the presence of lymph node metastasis, especially when 2 or more lymph nodes were affected, and the LR was above 20%. The histopathological pattern of adenocarcinomas did not exhibit an association with shorter survival or with specific expression of the investigated immunohistochemical markers. However, further studies are needed to clarify these associations. Ample opportunities exist for research in ampullary carcinoma, including surgical, clinical oncological, histopathological, immunohistochemical, genetic and molecular perspectives. Uniformity in histopathological assessment is required for the purposes of classification, staging, histological grading, appropriate verification of margins and the assessment of the invasion/microinvasion of structures that are associated with poor survival.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

This work was supported by Research and Events Incentive Fund (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos – FIPE, GPPG Grant #09-287) of Clinics Hospital of Porto Alegre and received partial support from a grant from National Council for Scientific and Technological Development (Conselho Nacional de Desenvolvimento

Científico e Tecnológico – CNPq), Brazil (Genoprot Grant #559814/2009-7). The authors declare no conflict of interest.



## REFERENCES

1. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K, Henson DE. Cancers of the ampulla of Vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. *Journal of surgical oncology*. 2009;100(7):598-605.
2. Winter JM, Cameron JL, Olin K, Herman JM, de Jong MC, Hruban RH, et al. Clinicopathologic analysis of ampullary neoplasms in 450 patients: implications for surgical strategy and long-term prognosis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(2):379-87.
3. Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS. Malignant epithelial tumors of the ampulla. In: Rosai J, Sobin LH (Eds) *Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater: Atlas of tumor pathology, third series*. Washington, DC: Published by the Armed Forces Institute of Pathology under the auspices of Universities Associated for Research and Education in Pathology; 2000. p. 259 - 316.
4. Fischer HP, Zhou H. Pathogenesis of carcinoma of the papilla of Vater. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2004;11(5):301-9.
5. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, Winter JM, Campbell KA, Hruban RH, et al. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery*. 2006;140(5):764-72.
6. Zhou H, Schaefer N, Wolff M, Fischer HP. Carcinoma of the ampulla of Vater: comparative histologic/immunohistochemical classification and follow-up. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(7):875-82.
7. Hsu HP, Yang TM, Hsieh YH, Shan YS, Lin PW. Predictors for patterns of failure after pancreaticoduodenectomy in ampullary cancer. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(1):50-60.
8. Kim RD, Kundhal PS, McGilvray ID, Cattral MS, Taylor B, Langer B, et al. Predictors of failure after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;202(1):112-9.
9. Kimura W, Futakawa N, Yamagata S, Wada Y, Kuroda A, Muto T, et al. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Japanese journal of cancer research : Gann*. 1994;85(2):161-6.

10. Kawabata Y, Tanaka T, Nishisaka T, Inao T, Nishi T, Yano S. Cytokeratin 20 (CK20) and apomucin 1 (MUC1) expression in ampullary carcinoma: Correlation with tumor progression and prognosis. *Diagnostic pathology*. 2010;5:75.
11. Chu PG, Schwarz RE, Lau SK, Yen Y, Weiss LM. 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*. 2005;29(3):359-67.
12. Duval JV, Savas L, Banner BF. Expression of cytokeratins 7 and 20 in carcinomas of the extrahepatic biliary tract, pancreas, and gallbladder. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2000;124(8):1196-200.
13. Hansel DE, Maitra A, Lin JW, Goggins M, Argani P, Yeo CJ, et al. Expression of the caudal-type homeodomain transcription factors CDX 1/2 and outcome in carcinomas of the ampulla of Vater. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(9):1811-8.
14. Moskaluk CA, Zhang H, Powell SM, Cerilli LA, Hampton GM, Frierson HF, Jr. Cdx2 protein expression in normal and malignant human tissues: an immunohistochemical survey using tissue microarrays. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2003;16(9):913-9.
15. Henson DE, Schwartz AM, Nsouli H, Albores-Saavedra J. Carcinomas of the pancreas, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of vater share a field for carcinogenesis: a population-based study. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(1):67-71.
16. Berberat PO, Kunzli BM, Gulbinas A, Ramanauskas T, Kleeff J, Muller MW, et al. An audit of outcomes of a series of periampullary carcinomas. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2009;35(2):187-91.
17. O'Connell JB, Maggard MA, Manunga J, Jr., Tomlinson JS, Reber HA, Ko CY, et al. Survival after resection of ampullary carcinoma: a national population-based study. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(7):1820-7.
18. Key C, Meisner ALW. Cancers of the liver and biliary tract. In: Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner MJ (Eds) *SEER Survival Monograph: cancer survival among adults: US SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor*

Characteristics .Bethesda: National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215; 2007. p. 49 - 58.

19. Liu TH, Chen J, Zeng XJ. Histogenesis of pancreatic head and ampullary region carcinoma. Chinese medical journal. 1983;96(3):167-74.

20. Agoff SN, Crispin DA, Bronner MP, Dail DH, Hawes SE, Haggitt RC. Neoplasms of the ampulla of vater with concurrent pancreatic intraductal neoplasia: a histological and molecular study. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2001;14(3):139-46.

21. Adler DG, Qureshi W, Davila R, Gan SI, Lichtenstein D, Rajan E, et al. The role of endoscopy in ampullary and duodenal adenomas. Gastrointestinal endoscopy. 2006;64(6):849-54.

22. Yamaguchi K, Tanaka M. Surgical treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. In: Beger HG, Matsuno S, Cameron JL (Eds) Diseases of the pancreas: Current surgical therapy. Berlim, Alemanha: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008. p. 797 - 806.

23. Neoptolemos JP, Talbot IC, Shaw DC, Carr-Locke DL. Long-term survival after resection of ampullary carcinoma is associated independently with tumor grade and a new staging classification that assesses local invasiveness. Cancer. 1988;61(7):1403-7.

24. Balachandran P, Sikora SS, Kapoor S, Krishnani N, Kumar A, Saxena R, et al. Long-term survival and recurrence patterns in ampullary cancer. Pancreas. 2006;32(4):390-5.

25. Qiao QL, Zhao YG, Ye ML, Yang YM, Zhao JX, Huang YT, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: factors influencing long-term survival of 127 patients with resection. World journal of surgery. 2007;31(1):137-43; discussion 44-6.

26. Barauskas G, Gulbinas A, Pranys D, Dambrauskas Z, Pundzius J. Tumor-related factors and patient's age influence survival after resection for ampullary adenocarcinoma. Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery. 2008;15(4):423-8.

27. Stipa F, Alessandrini L, Cimitan A, Burza A, Cavallotti C, Cavallini M, et al. [Pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head and papilla of Vater]. Minerva chirurgica. 2009;64(4):395-406. Duodenocefalopancreatectomia per adenocarcinoma della testa del pancreas e della papilla di Vater.

28. Choi SB, Kim WB, Song TJ, Suh SO, Kim YC, Choi SY. Surgical outcomes and prognostic factors for ampulla of vater cancer. Scandinavian journal of surgery :

SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society. 2011;100(2):92-8.

29. Howe JR, Klimstra DS, Moccia RD. Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. *Annals of surgery*. 1998;228:87-94.

30. Palta M, Patel P, Broadwater G, Willett C, Pepek J, Tyler D, et al. Carcinoma of the Ampulla of Vater: Patterns of Failure Following Resection and Benefit of Chemoradiotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2011.

31. Kim K, Chie EK, Jang JY, Kim SW, Oh DY, Im SA, et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy for ampulla of Vater cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;75(2):436-41.

32. Mehta VK, Fisher GA, Ford JM, Poen JC, Vierra MA, Oberhelman HA, et al. Adjuvant chemoradiotherapy for "unfavorable" carcinoma of the ampulla of Vater: preliminary report. *Arch Surg*. 2001;136(1):65-9.

33. Kimura W, Futakawa N, Zhao B. Neoplastic diseases of the papilla of Vater. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2004;11(4):223-31.

34. de Paiva Haddad LB, Patzina RA, Penteado S, Montagnini AL, da Cunha JE, Machado MC, 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 : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(4):719-28.

35. Carter JT, Grenert JP, Rubenstein L, Stewart L, Way LW. Tumors of the ampulla of vater: histopathologic classification and predictors of survival. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;207(2):210-8.

36. Baumhoer D, Zlobec I, Tornillo L, Dietmaier W, Wuensch PH, Hartmann A, et al. Immunophenotyping and oncogene amplifications in tumors of the papilla of Vater. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2008;453(6):579-88.

37. Ruemmele P, Dietmaier W, Terracciano L, Tornillo L, Bataille F, Kaiser A, et al. Histopathologic features and microsatellite instability of cancers of the papilla of vater and their precursor lesions. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(5):691-704.

38. Lowe MC, Coban I, Adsay NV, Sarmiento JM, Chu CK, Staley CA, et al. Important prognostic factors in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *The American surgeon*. 2009;75(9):754-60; discussion 61.

39. Albagali RO, de Carvalho GSS, Mali Jr. J, Eulalio JMR, de Melo ELR. Estudo da linfadenectomia radical comparada à linfadenectomia standard no tratamento cirúrgico do adenocarcinoma da papila de Vater. *Rev Col Bras Cir.* 2010;37(6):420 - 5.
40. Sierzega M, Nowak K, Kulig J, Matyja A, Nowak W, Popiela T. Lymph node involvement in ampullary cancer: the importance of the number, ratio, and location of metastatic nodes. *Journal of surgical oncology.* 2009;100(1):19-24.
41. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Ajioka Y, Akazawa K, Hatakeyama K. Assessment of the nodal status in ampullary carcinoma: the number of positive lymph nodes versus the lymph node ratio. *World journal of surgery.* 2011;35(9):2118-24.
42. Gutierrez JC, Franceschi D, Koniaris LG. How many lymph nodes properly stage a periampullary malignancy? *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract.* 2008;12(1):77-85.
43. Washington K, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Compton CC, Fitzgibbons P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ampulla of Vater: Protocol applies to all intra-ampullary, peri-ampullary, and mixed intra- and peri-ampullary carcinomas. Well differentiated neuroendocrine neoplasms (carcinoid tumors) are not included. Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition. *Gastrointestinal. Ampulla of Vater.* College of American Pathologists web publication 2011: [www.cap.org/cancerprotocols](http://www.cap.org/cancerprotocols).; (Version: AmpullaVater 3.1.0.0).

**Table 1** – Sample characteristics.

Characteristic	Value
Age (years), mean $\pm$ SD [amplitude]	64 $\pm$ 13 [22 – 86]
Gender, n (%)	
Male	37 (57)
Female	28 (43)
Clinical data, n (%)	
Jaundice	59 (91)
Abdominal pain	19 (29)
Vomiting	6 (9)
Type 2 diabetes mellitus	12 (18)
Tobacco smoking	14 (21)
Alcohol use	8 (12)
Personal history of neoplasm	10 (15)
Neurofibromatosis type 1	2 (3)
Laboratory values, mean $\pm$ SD [amplitude]	
Hemoglobin (g/dL)	11.6 $\pm$ 1.8 [6.7 – 14.0]
Albumin (mg/dL)	3.5 $\pm$ 0.6 [2.3 – 4.4]
Total bilirubin (mg/dL)	8.9 $\pm$ 8.5 [0.4 – 34.1]
Duodenoscopy, n (%)	
Exophytic tumor	45 (83)
Endophytic tumor	8 (15)
Non-visualized papilla	1 (2)
Total	54 (100)
Endoscopic biopsy, n (%)	
Adenocarcinoma	29 (62)
Adenoma with high-grade dysplasia	9 (19)
Adenoma with low-grade dysplasia	3 (6)
Remarkable atypia	4 (8)
Negative	2 (4)
Total	47 (100)
Surgical / endoscopic treatment, n (%)	
Whipple	34 (52)
PPPD	13 (20)
Local resection	4 (6)
Surgical palliation / endoscopic biliary Endoprosthesis	14 (21)
Total	65 (100)
Chemotherapy, n	
Adjuvant	4
Palliative	8
Radiotherapy, n	
Adjuvant	2
Palliative	1
Histopathological pattern, n (%)	
Intestinal	46 (71)
Pancreatobiliary	16 (25)
Other	3 (4)
Total	65 (100)
Histopathological stage (pTNM), n	
Stage I	11
Stage II	35
Stage III	1
Stage IV	4
NA	14
Total	65

*SD = Standard Deviation; PPPD = pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy; \* NA = Not assessed due to lack of material (no resection or biopsy).*

**Table 2** – Immunohistochemical expression and histopathological patterns.

Expression	Result	Intestinal type (%)	Pancreatobiliary type (%)
CK7	Positive	85	100
	Negative	15	0
CK20	Positive	52	21
	Negative	47	79
CDX2	Positive	30	8
	Negative	70	92

*CK7 = cytokeratin 7; CK20 = cytokeratin 20; CDX2 = caudal-related homeobox gene*

2.

**Table 3** – Associations between therapeutic and histopathological variables and survival (outcome = death).

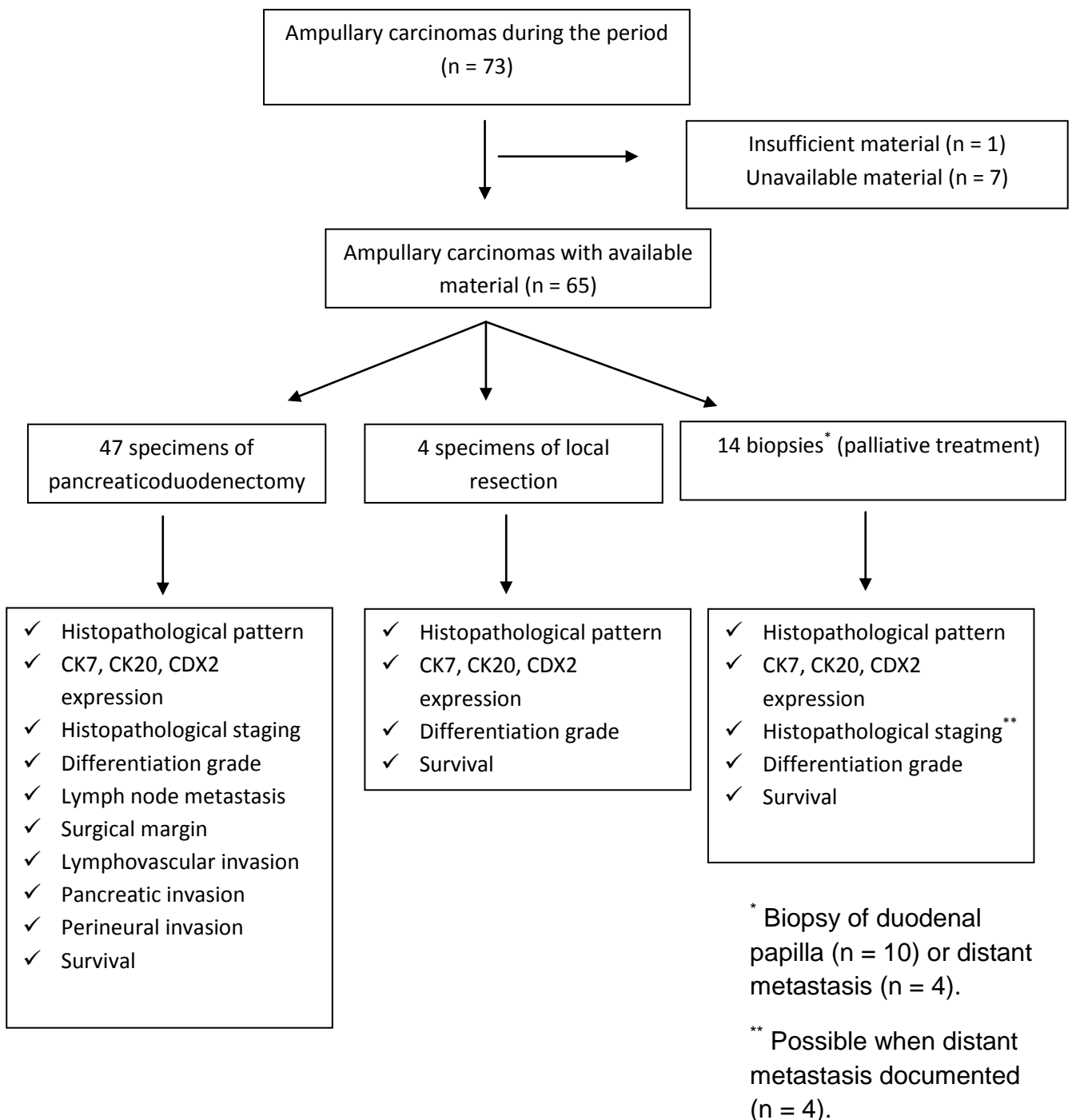
Factor	Number of cases	HR (95% CI)	P (Cox)
Treatment			
Whipple / PPPD	47	1.0	
Palliative	14	7.0 (3.0 – 16.2)	<b>&lt; 0.001</b>
Local	4	0.7 (0.1 – 5.4)	0.751
Stage			
I-IIA	24	1.0	
IIB	22	2.6 (1.0 – 6.6)	<b>0.045</b>
Type of tumor			
Intestinal	46	1.0	
Pancreatobiliary	16	1.4 (0.7 – 3.0)	0.347
Differentiation grade			
Low-grade (1-2)	46	1.0	
High-grade (3)	19	2.1 (1.0 – 4.3)	<b>0.036 (0.813*)</b>
Positive lymph nodes			
No	25	1.0	
Yes	22	3.3 (1.3 – 8.3)	<b>0.012 (0.024**)</b>
Number of positive lymph nodes			
0	15	1.0	
1	10	2.7 (0.9 – 8.1)	0.080
2 or more	12	4.0 (1.4 – 11.5)	<b>0.009</b>
Lymph node ratio			
0%	25	1.0	
0.1% - 19.9%	10	1.8 (0.5 – 6.0)	0.373
≥ 20%	12	5.6 (2.0 – 15.9)	<b>0.001 (0.003**)</b>
Lymphovascular invasion			
No	14	1.0	
Yes	38	3.1 (1.1 – 9.2)	<b>0.040</b>
Resection			
R0	43	1.0	
R1	4	1.4 (0.3 – 6.1)	0.658

\*Adjusted to the presence of lymph node metastasis; \*\* Adjusted to differentiation grade

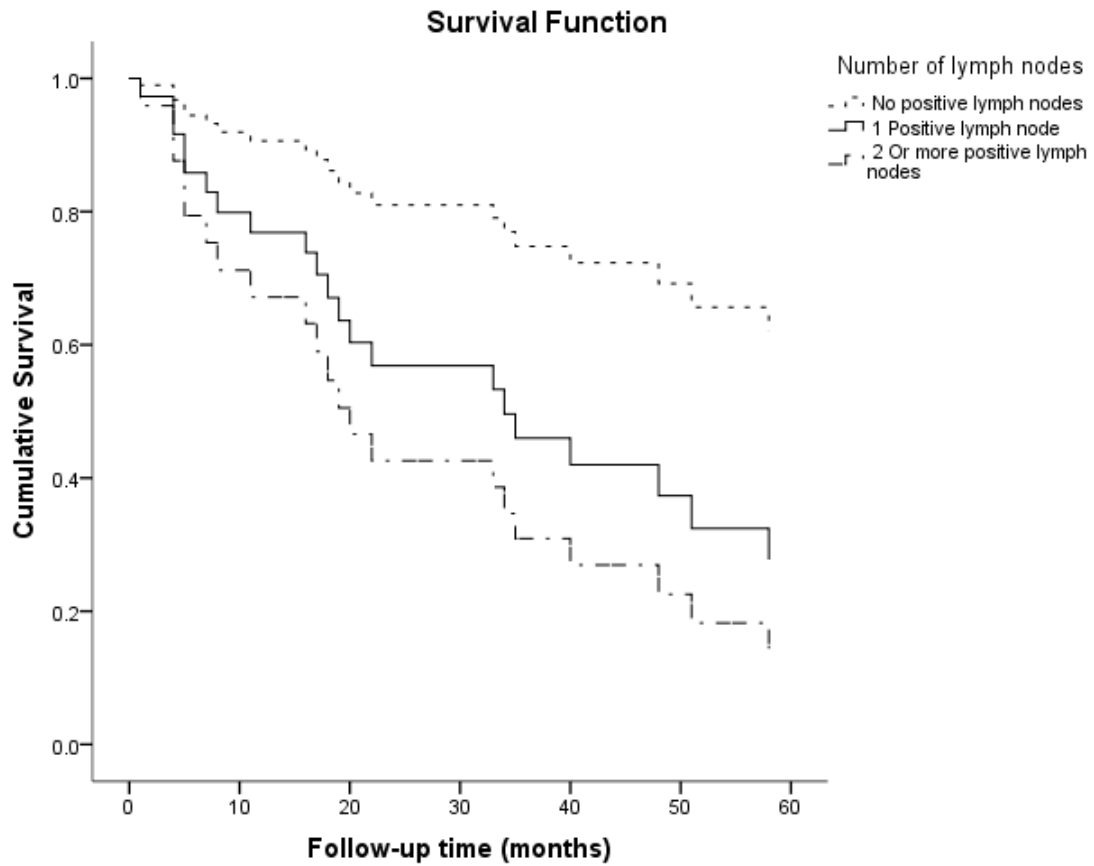
HR = hazard ratio; PPPD = pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy.

**Bold = statistically significant values**

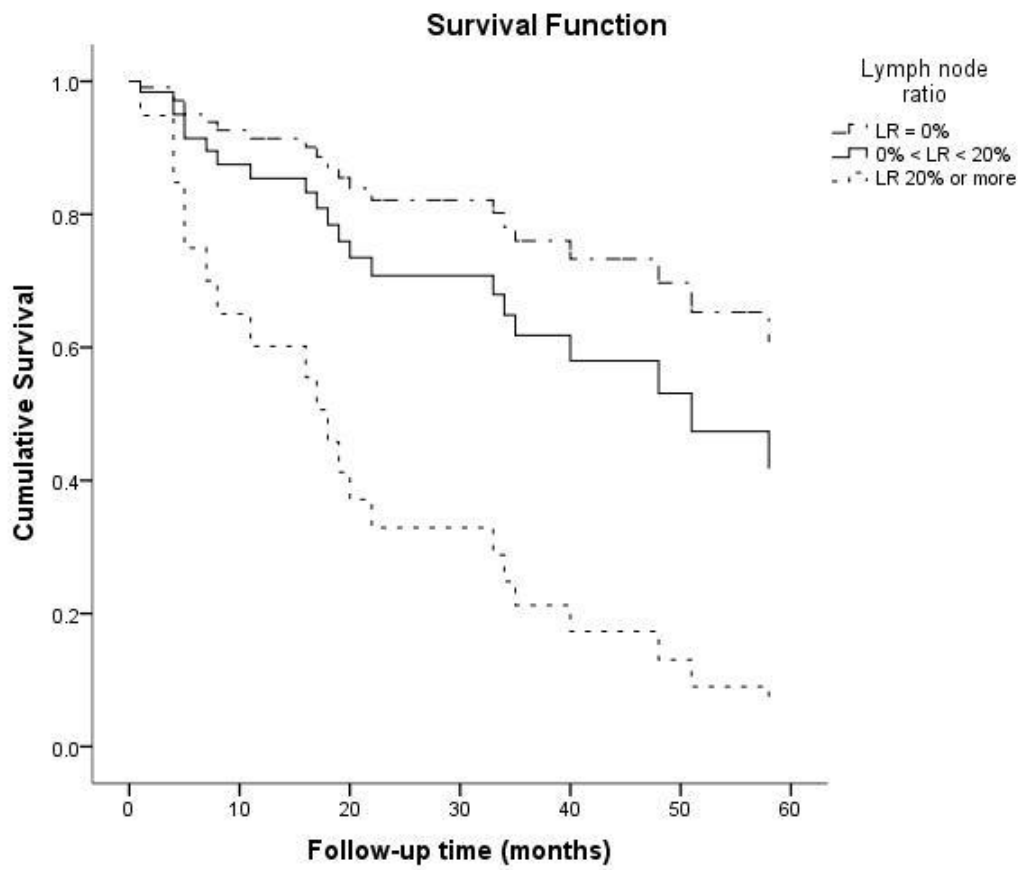




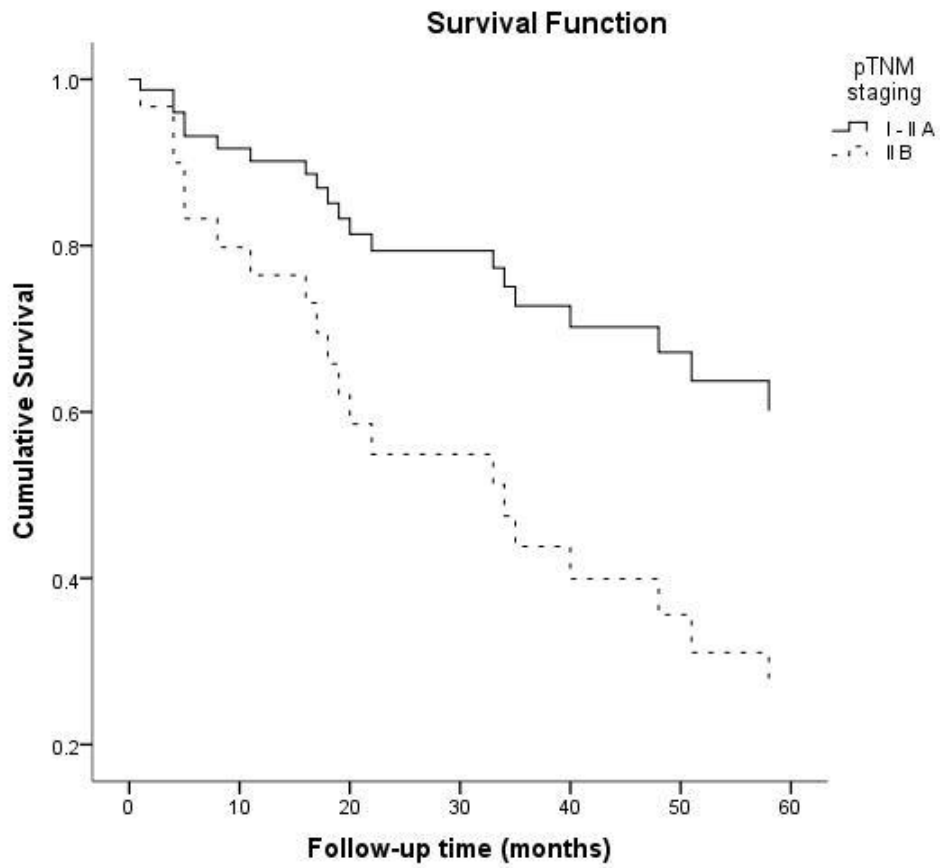
**Fig. 1** – Flow chart listing the sample characteristics.



**Fig. 2** – Survival according to the number of metastatic lymph nodes.



**Fig. 3** – Survival according to the lymph node ratio (LR).



**Fig. 4** – Survival for patients with stages I-IIA versus IIB tumors.

## APÊNDICE A – Ficha de avaliação

<b>IDENTIFICAÇÃO</b>		
Registro _____		
Sexo (M) (F) Cor (B) (P) (A) Estado Civil (S) (C) (V) (D) Profissão _____		
Endereço _____		
Cidade _____		
Fone _____		
Data de Nascimento __/__/__ Data Internação __/__/__ Data Alta __/__/__		
<b>QUADRO CLÍNICO</b>		
<b>História</b>		
Dor abdominal ( ) Dor dorsal ( ) Icterícia ( ) Prurido ( ) Colangite ( ) Acolia ( ) Colúria ( ) Vômitos ( ) Cirrose ( ) Hepatite viral ( ) (A) (B) (C)		
Co-morbidades _____		
Emagrecimento _____ kg em _____ (tempo)		
Cirurgia abdominal prévia ( ) Qual? _____		
Tabagismo ( ) Alcoolismo ( ) Alergia ( )		
Neoplasia prévia ( ) _____ História familiar neoplasia ( ) _____		
<b>Exame físico</b>		
Icterícia ( ) Dor abdominal ( ) Massa palpável ( ) Ascite ( ) Linfadenomegalia ( )		
<b>EXAMES PRÉ-OPERATÓRIOS</b>		
<b>a) Tomografia computadorizada de abdome</b>		<b>Não realizado ( )</b>
Massa periampular ( ) Dilatação vias biliares ( ) Intra ( ) Extra ( )		
Imagem sugestiva de metástase à distância ( ) Invasão vascular ( ) venosa ( ) arterial ( )		
<b>b) Colangiopancreatorrressonância</b>		<b>Não realizado ( )</b>
<b>c) Duodenoscopia / Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada</b>		
Data: __/__/__		<b>Não realizado ( )</b>
Tumor exofítico ( ) Tumor endofítico ( ) Cateterizou papila ( ) Dilatação via biliar ( )		
Intra ( ) Extra ( ) Papilotomia ( ) Colocação prótese ( ) Tipo _____		
Biópsia _____		(AP número _____)
Biópsia _____		(AP número _____)
<b>TRATAMENTO PRIMÁRIO</b>		
(1) Drenagem endoscópica apenas	(5) Anastomose biliodigestiva	
(2) Drenagem biliar transparietal	(6) Derivação biliar + gástrica	
(3) Whipple	(7) Ampulectomia transduodenal	
(4) Duodenopancreatectomia com preservação pilórica	(8) Ampulectomia endoscópica	
	(9) Outro _____	(10) Laparoscopia
<b>CIRURGIA</b> Data: __/__/__		
Congelação (peça) _____ Tumor palpável ( ) Dimensão ____ cm		
Diagnóstico _____ Tempo cirurgia _____ h		
<b>Padrão histopatológico</b>		
(1) Intestinal	(6) Células em anel de sinete	
(2) Pancreatobiliar	(7) Células claras	
(3) Indiferenciado	(8) Adenoescamoso	
(4) Papilar invasivo	(9) Outros	
(5) Mucinoso (colóide)		
<b>Ressecção</b>		<b>Margens</b>
(0) R0 (1) R1 (1) R2	(0) Livres (1) Comprometidas	<b>Invasão Linfovascular</b>
<b>Invasão Perineural</b>	<b>Invasão Pancreática</b>	(0) Não (1) Sim
(0) Não (1) Sim	(0) Não (1) Sim	<b>Adenoma</b>
<b>Grau de Diferenciação</b>		(0) Não (1) Sim
(0) Bem diferenciado (1) Moderadamente diferenciado		<b>Com displasia</b>
(2) Pouco diferenciado		(0) Não (1) Sim
<b>pTNM</b>		
(0) pTis (1) pT1 (2) pT2 (3) pT3 (4) pT4 (0) pN0 (1) pN1 (0) pM0 (1) pM1		
Estágio pTNM (0) 0 (1) IA (2) IB (3) IIA (4) IIB (5) III (6) IV		
RL _____% Número de linfonodos(Lns) dissecado _____ Número de Lns + _____		
<b>RESULTADO FINAL IMUNOISTOQUÍMICA</b>		

CK7 (0) – (1) + ____%	CK20 (0) – (1) + ____%	CDX2 (0) – (1) + ____%
<b>COMPLICAÇÕES</b> _____		
<b>ADJUVÂNCIA</b>		<b>PALIAÇÃO</b>
<b>QT</b>	<b>RxT</b>	<b>QT</b>
(0) Não (1) Sim	(0) Não (1) Sim	(0) Não (1) Sim
<b>ÚLTIMA CONSULTA AMBULATORIAL</b> ___/___/___		
<b>RECIDIVA</b> ___/___/___ _____		
<b>ÓBITO</b> ___/___/___ _____ <b>Confirmado por</b> _____		

Exame	Resultado	Exame	Resultado	Exame	Resultado
Hemoglobina		B. Total		Albumina	
Leucócitos		B. Direta		Amilase	
Plaquetas		LDH		Lipase	
RNI		Creatinina		CEA	
AST		Fosfatase alcalina		CA 19.9	
ALT		Gama GT			

M = masculino; F = feminino; B = branco; P = preto (afro-descendente); A = amarelo (oriental); S = solteiro; C = casado; V = viúvo; D = divorciado; RNI = índice internacional normalizado; AST = aspartato transferase; ALT = alanina transferase; B. = bilirrubina; LDH = lactato-desidrogenase; GT = glutamiltranspeptidase; CEA = antígeno carcinoembriônico; M1 = metástase à distância; NE = não especificado; R0 = margem cirúrgica microscopicamente negativa; R1 = margem cirúrgica microscopicamente positiva; R2 = margem cirúrgica macroscopicamente positiva; TNM = tumor – linfonodo – metástase; CK = citoqueratina;

## **APÊNDICE B – Material usado na definição do padrão histopatológico**

(adaptado de Albores-Saavedra e colaboradores [1])

### **INTESTINAL TYPE AMPULLARY ADENOCARCINOMA**

- ⇒ complex cribriformed areas
- ⇒ well-differentiated well-formed tubular elongate glands infiltrate desmoplastic stroma
- ⇒ solid nests may be present
- ⇒ poorly differentiated solid areas predominate
- ⇒ glands and cribriform nests exhibit central necrosis
- ⇒ aggregates of inflammatory cells
- ⇒ individual cells are columnar and the nuclei are oval
- ⇒ pseudostratified configuration in the more basal aspects of the cytoplasm
- ⇒ considerable nuclear atypia, but nuclei of adjacent cells generally resemble one another
- ⇒ amount of desmoplastic stroma varies (occasionally abundant)
- ⇒ perineural or vascular invasion may be present.
- ⇒ intestinal type adenocarcinomas may produce neutral mucins

### **PANCREATOBILIARY TYPE AMPULLARY ADENOCARCINOMA**

- ⇒ closely resemble primary tumors of the pancreas or extrahepatic bile ducts
- ⇒ simple or branching glands
- ⇒ small solid nests
- ⇒ desmoplastic stroma
- ⇒ **focal** papillary and micropapillary formations
- ⇒ necrotic luminal debris is not commonly present
- ⇒ cuboidal to low columnar cells
- ⇒ single layer without nuclear pseudo stratification
- ⇒ nuclei more rounded than those of intestinal type
- ⇒ anisokaryosis
- ⇒ high degree of nuclear pleomorphism in the presence of architecturally

- ⇒ well-formed glands is a characteristic feature
- ⇒ perineural invasion is common; vascular invasion is less frequent
- ⇒ **mixed features tumors: should be classified as intestinal unless pancreatobiliary pattern predominates.**

### **MUCINOUS (COLLOID) CARCINOMA**

- ⇒ > 50% of pools of extracellular mucin containing neoplastic cells
- ⇒ < 10% percent of ampullary carcinomas
- ⇒ focal mucinous areas found in 20% of intestinal type; rare in pancreatobiliary type
- ⇒ adenomatous component present in 80%
- ⇒ thin fibrous septa surround lakes of basophilic mucin which contain the tumor cells, free floating or adherent to peripheral stroma
- ⇒ cells arranged in nests, strips, and cribriformed structures;
- ⇒ some individual cells, often with a signet ring cell appearance.
- ⇒ cells generally moderately differentiated,
- ⇒ on occasion well-organized columnar layer, with basal pseudostratified nuclei and apical mucin-rich
- ⇒ cytoplasm, simulating adenomatous epithelium.
- ⇒ may be transitions to nonmucinous areas tubular or papillary, resembling intestinal type adenocarcinoma

### **ADENOSQUAMOUS CARCINOMA**

- ⇒ squamous component should be > 25%
- ⇒ however: a tumor composed almost entirely of squamous elements is considered adenosquamous if even focal glandular differentiation is found
- ⇒ keratinization generally present in the squamous areas
- ⇒ polygonal cells with abundant eosinophilic cytoplasm
- ⇒ glandular component may exhibit well-formed luminal spaces or may be more solid, with mucin only identified by special staining.
- ⇒ when well-formed glands are present, they generally resemble those of pancreatobiliary type



### **PAPILLARY ADENOCARCINOMAS**

- ⇒ infiltrating carcinomas which **predominantly** form papillary or micropapillary structures in the invasive component.
- ⇒ Invasive papillary carcinomas may exhibit grossly visible papillary structures and often
- ⇒ have a soft, friable consistency. Histologically, the majority of the tumor consists of complex, branching papillary structures with fibrovascular cores or micropapillary formations lacking fibrovascular cores
- ⇒ The cells lining the papillae may resemble those of either intestinal or pancreatobiliary type adenocarcinoma, since the diagnosis of invasive papillary carcinoma is based on the architecture of the tumor rather than on the cytologic appearance.

### **SIGNET RING CELL CARCINOMA**

- ⇒ > 50 % of the tumor must exhibit signet ring cells or diffuse growth pattern.
- ⇒ small, undifferentiated individual cells and classic signet cells with a diffuse growth pattern and minimal gland formation.
- ⇒ resemblance to diffuse type gastric adenocarcinoma

### **UNDIFFERENTIATED ADENOCARCINOMA**

- ⇒ exhibits no histologic features of glandular or other differentiation often appearing sarcomatoid instead.
- ⇒ cells with epithelial appearance arranged in sheets, with a diffuse growth pattern
- ⇒ tumors are cellular and have minimal fibrous stroma.
- ⇒ cells are intermediate in size and have little cytoplasm.
- ⇒ necrosis abundant.
- ⇒ mitotic figures innumerable.
- ⇒ no glandular spaces or signet ring cells are identifiable;
- ⇒ may be transitions to more epithelioid areas

Observação: Durante a fase de definição do padrão histopatológico, permaneceu, à disposição dos observadores, o texto integral e as ilustrações da publicação de Albores-Saavedra e colaboradores, contendo, também descrições de padrões menos prevalentes (adecarcinoma hepatoide, células claras, etc.)

1. Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS. Malignant epithelial tumors of the ampulla. In: Rosai J, Sobin LH (Eds) Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater: Atlas of tumor pathology, third series. Washington, DC: Published by the Armed Forces Institute of Pathology under the auspices of Universities Associated for Research and Education in Pathology; 2000. p. 259 - 316.

**APÊNDICE C – Análise de associações nos tumores intestinais e pancreatobiliares da amostra**

Categoria	Intestinal	Pancreatobiliar	P
Número de pacientes	46	16	
Idade em anos, média (variação)	62 (22 – 83)	67 (41 – 86)	0,136
Sexo (%)			
Masculino	52,2	62,5	
Feminino	47,8	37,5	0,566
Estadiamento (%)			
0 a IIA	48,6	45,5	
IIB	45,9	27,3	0,125
III e IV	5,4	18,2	
Grau histológico (%)			
Baixo grau	78,3	50	
Alto grau	21,7	50	0,053
Expressão CK7/CK20 (%)			
Padrão CK7+/CK20 –	42,5	78,6	
Padrão CK7 – / CK20 +	10	0	0,064
Expressão CDX2 (%)			
Negativo	69,2	92,3	

Positivo	30,8	7,7	0,144
Razão de linfonodos, média % (variação)	15 (0 – 100)	14,9 (0 – 66)	0,960
Razão de linfonodos			
< 20%	77,1	66,7	
> 20%	22,9	33,3	0,669
Linfonodos dissecados, média (variação)	7,6 (1 – 18)	5,3 (1 – 8)	0,152
Linfonodos positivos, média (variação)	0,91 (0 – 7)	0,78 (0 – 2)	0,968
Linfonodos positivos (%)			
Zero	54,3	55,6	
1	22,9	11,1	0,787
2 ou mais	22,9	33,3	
Invasão pancreática (%)			
Ausente	40	33,3	
Presente	60	66,7	1,000
Invasão linfovascular (%)			
Ausente	30,8	18,2	
Presente	69,2	81,8	0,705
Invasão perineural (%)			
Ausente	86,8	72,7	
Presente	13,2	27,3	0,355
Tratamento (%)			

Whipple/DPTPP	76,1	56,3	
Tratamento paliativo	17,4	37,5	0,098
Ressecção local	6,5	6,3	
Óbitos (%)	43,5	68,8	0,146

DPTPP: duodenopancreatectomia com preservação do piloro.

