

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

PANKREATİKODUODENEKTOMİ MATERYALLERİNDE
AMPULLER BÖLGE KARSİNOMLARININ ANATOMİK
LOKALİZASYONUNA GÖRE SINIFLANDIRILMASI VE
HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN PROGNOSTİK
PARAMETRELER İLE BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. DİLARA ÖZYİĞİT BÜYÜKTALANCI

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. FATMA HÜSNİYE DİLEK

İZMİR

EKİM – 2018

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

PANKREATİKODUODENEKTOMİ MATERYALLERİNDE
AMPULLER BÖLGE KARSİNOMLARININ ANATOMİK
LOKALİZASYONUNA GÖRE SINIFLANDIRILMASI VE
HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN PROGNOSTİK
PARAMETRELER İLE BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. DİLARA ÖZYİĞİT BÜYÜKTALANCI

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. FATMA HÜSNİYE DİLEK

İZMİR

EKİM – 2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamın hazırlanmasındaki her aşamada kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli hocam Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatma Hüsniye DİLEK'e,

Her daim bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren ve tez çalışmama ait olguların raporlanmasında emek harcayan Uzm. Dr. Neşe EKİNCİ, Doç. Dr. Ebru ÇAKIR, Doç. Dr. Arzu AVCI, Uzm. Dr. Betül BOLAT KÜÇÜKZEYBEK ve Uzm. Dr. Iğın AYDIN'a,

Dört yıl boyunca hoşgörü ve sabırla bizlerle tecrübelerini paylaşan, donanımlı bireyler olarak yetişmemiz için çaba gösteren ve her konuda bizlere destek olan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Her zaman yanımda olduklarını hissettiren, birlikte keyifle çalıştığım ve onlardan çok şey öğrendiğim değerli asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, kliniğimizde çalışan ve daha önce çalışmış olan tüm laboratuvar çalışanlarımıza,

Tezimin istatistiksel analiz kısmının hazırlanması ve yorumlanmasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Timur KÖSE ve Dr. İlker ADIGÜZEL'e,

Yaşamımın her anında desteğini yanımda hissettiğim, bana her zaman sevgi ve huzur veren aileme,

Tüm sevgisi ve sonsuz sabrı ile en büyük destekçim olan ve bana patolojiyi daha da sevdiren eşim Dr. Emin BÜYÜKTALANCI'ya,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Ekim, 2018

Dr. Dilara ÖZYİĞİT BÜYÜKTALANCI

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ŞİMGELER ve KISALTMALAR.....	IV
ŞEKİLLER	V
TABLolar.....	VII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Anatomi.....	4
2.1.1. Ampulla Vateri	4
2.1.2. Ekstrahepatik Safra Yolları.....	5
2.2. Histoloji.....	5
2.2.1. Ampuller Bölgeyi Oluşturan Yapılar	5
2.3. Ampuller Bölgenin Adenomları ve Diğer Premalign Lezyonları	6
2.3.1. İntestinal Tip Adenom	7
2.3.2. Noninvaziv Pankreatobiliyer Papiller Neoplazi	7
2.3.3. Flat İnterapitelial Neoplazi (Displazi)	8
2.4. Ampuller Bölgenin İnvaziv Adenokarsinomları	8
2.4.1. Epidemiyoloji.....	8
2.4.2. Klinik Bulgular	8
2.4.3. Ampuller Bölge Adenokarsinomlarının Tanımı ve Terminoloji ...	9
2.4.4. Ampuller Bölge Yerleşimine Göre Tümörlerin Sınıflandırılması.	10

2.4.5. Ampuller Bölgenin İnvaziv Karsinomlarının Histopatolojik Özellikleri.....	14
2.4.6. Ampuller Karsinomlarının İmmünohistokimyasal Özellikleri	16
2.4.7. İnvaziv Ampuller Karsinomların Diğer Tipleri.....	16
2.4.8. TNM Evrelemesi ve Histolojik Derecelendirme.....	19
2.4.9. Prognoz	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Hastalar ve Doku Örnekleri.....	23
3.2. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR.....	26
4.1. Demografik Bulgular	26
4.2. Histopatolojik Özellikler	26
4.3.Genel Sağkalım ve Genel Sağkalıma Etki Eden Faktörler	29
4.4.Tümörlerin Histolojik Tiplerinin Karşılaştırılması.....	33
4.5 Adenokarsinom Subtiplerinin Sağkalım Analizi	36
4.6.Ampuller Karsinomların Yerleşim Yerine Göre Karşılaştırılması.....	38
4.7.Ampuller Karsinomların Yerleşim Yerine Göre Sağkalım Analizi.....	42
4.8. Lenf Nodu Gruplarına Göre Analiz	44
4.9. Lenf Nodu Gruplarının Sağkalım Analizi	45
5.TARTIŞMA.....	47
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	64
ÖZET.....	67
ABSTRACT.....	69
KAYNAKLAR.....	71

SİMGELER ve KISALTMALAR

ALP:	Alkalen Fosfataz
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CAP:	College of American Pathologists
CA19-9:	Carbohydrate Antigen 19-9
CBD:	Common Bile Duct
CEA:	Carcinoembryonic Antigen
CK7:	Cytokeratin 7
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ERCP:	Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography
GGT:	Gama-glutamil Transferaz
H&E:	Hematoksilen&Eozin
Hep par-1:	Hepatocyte Specific Antigen
İKÇÜAEAH:	İzmir Katip Çelebi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi
LVİ:	Lenfovasküler İnvazyon
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MUC1:	Mucin 1
MUC2:	Mucin 2
NET:	Nöroendokrin Tümör
NEK:	Nöroendokrin Karsinom
PD:	Pankreatik duktus
PNİ:	Perinöral İnvazyon
SMAD 4:	SMAD Family Member 4
USG:	Ultrasonografi

ŞEKİLLER

- Şekil 1. Ampuller bölge ve bu bölgedeki yapıların şematik gösterimi. İşaretli alandan köken alan tümörler, ampuller karsinom olarak isimlendirilmektedir (10)..... 4
- Şekil 2. Kliniğimizdeki iki farklı pankreatikoduodenektomi materyalindeki ampuller tümörlerin makroskopik görünümü..... 10
- Şekil 3. Ampuller karsinomların önceki yazarlar tarafından tanımlanan ampuller bölge yerleşimlerine göre büyüme paternleri ve makroskopik görünümleri (10,17). 11
- Şekil 4. Ampuller tümörlerin, ampuller bölge yerleşimine göre sınıflandırılması için önceki yazarların önerileri (10,17). 11
- Şekil 5. Adsay ve ark.'nın ampuller bölge yerleşimine göre ampuller tümör sınıflaması ve şematik gösterimi (10)..... 13
- Şekil 6. A. Lenfovasküler invazyon. B. Perinöral invazyon. C. Müsinöz komponente sahip ampuller tümör. 27
- Şekil 7. Premalign lezyonlar. A. Tübülovillöz adenom. B. Noninvaziv pankreatobiliyer papiller neoplazi. C. Flat intraepilyal lezyon. 27
- Şekil 8. Ampuller tümürlü olguların genel sağkalım eğrisi..... 29
- Şekil 9-10. Patoloji evrelerine (pT) ve patoloji evre gruplarına (pT1/pT2, pT3/pT4) göre ampuller tümörlerin genel sağkalım eğrisi. 30
- Şekil 11. Lenf nodu metastazı varlığına göre genel sağkalım eğrisi..... 31
- Şekil 12. Ampuller tümörlerin, tümör tiplerine göre dağılımının şematik gösterimi.....33
- Şekil 13. A-B. Pankreatobiliyer tip adenokarsinom. C-D. İntestinal tip adenokarsinom.....35
- Şekil 14. A. Taşlı yüzük hücreli karsinom. B. Adenoskuamöz karsinom. C. İnvaziv papiller adenokarsinom. D. Şeffaf hücreli karsinom.....35
- Şekil 15. İntestinal ve pankreatobiliyer tip adenokarsinomların genel sağkalım eğrisi.....36

Şekil 16. Ampuller yerleşimlerine göre oluşturulan grupların dağılımı.....	38
Şekil 17. A. İntra-ampuller tip. B. Ampuller-duktal tip. C. Periampuller-duodenal tip. D. Başka türlü sınıflanamayan, ampuller tip.....	41
Şekil 18. Ampuller yerleşimlerine göre oluşturulan grupların genel sağkalım eğrisi.....	42
Şekil 19. Metastatik lenf nodu sayısına göre oluşturulan grupların genel dağılımı.....	44
Şekil 20. Metastatik lenf nodu sayısında göre oluşturulan grupların genel sağkalım eğrisi.....	45



TABLolar

Tablo 1. Demografik ve Histopatolojik Veriler	28
Tablo 2. Demografik ve Histopatolojik Verilerin Genel Saękalm İle İlişkisi.	32
İntestinal tip ve pankreatobiliyer tip adenokarsinomların demografik ve histopatolojik karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir.....	36
Tablo 3. Adenokarsinomların Histolojik Subtiplerine Göre Karşılaştırılması	37
Tablo 4. Ampuller bölge yerleşimlerine göre oluşturulan grupların histolojik tümör tipleri	39
Tablo 5. Ampuller yerleşimlerine göre oluşturulan grupların demografik ve histopatolojik özellikleri	43
Tablo 6. Metastatik lenf nodu sayısında göre oluşturulan grupların histopatolojik özellikleri.....	46

1. GİRİŞ

Ampuller bölge tümörleri, tüm gastrointestinal sistem tümörleri içerisinde %0.5'lik oranı ile oldukça nadir görülmektedir (1). İleri yaşta (6-8. dekat) daha sık rastlanan bu tümörler erkeklerde kadınlara göre daha sık izlenmektedir. Familial Adenomatöz Polipozis (FAP), Gardner sendromu ve nörofibromatozisli hastalarda görülen ampuller tümörler, sporadik tümörlere göre daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır (2-4). Klinik olarak hastalarda sıklıkla karın ağrısı, kilo kaybı, sarılık gibi semptomlar görülmektedir (1). Hastalarda, safra yollarındaki tıkanmaya bağlı olarak serum bilirubini ile birlikte serum ALP ve GGT değerlerinde artış dikkati çekmektedir. Endoskopik USG, BT ve MRG gibi görüntüleme yöntemleri ile birlikte ERCP gibi yöntemlerle biyopsi alınması ve biyopsinin histopatolojik değerlendirilmesi tanıda esastır (5,6). Biyopside karsinom tanısı alan ve pankreatikoduodenektomi (Whipple) ameliyatına uygun olduğu düşünülen hastalara, gerekli klinik ve radyolojik incelemeler sonrasında pankreatikoduodenektomi ameliyatı uygulanır.

İlk olarak 1930'lu yıllarda Allan O. Whipple tarafından tanımlanan pankreatikoduodenektomi ameliyatına ait materyallerin makroskopik ve mikroskopik incelenmesinde, hastanın klinik bulguları ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Ampulla, duodenum, pankreas, koledok ve safra kesesini içeren pankreatikoduodenektomi materyallerinde bu karmaşık yapıyı değerlendirmek ve bu bölgede yer alan tümörlerin kökenini belirlemek kimi zaman zorluk yaratmaktadır.

Ampuller tümörlerin yer aldığı bölge olan Ampulla Vateri, ampuller bölge yerleşimi olarak koledok ve ana pankreatik duktusun birleşerek, duodenumun ikinci kısmına girmesiyle oluşan, pankreas başına komşu, ortalama 0.5 cm. çapında yüzeyden kabarıklık gösteren bölge olarak bilinmektedir (7,8). Oldukça karmaşık nitelikteki bu alanda yer alan ampuller tümörler, Papilla Vateri ya da ampuller açıklığın duodenuma bakan yüzünde lokalize ya da koledok veya ana pankreas

kanalının distal duvarında görülen tümörler olarak tanımlanmaktadır (9,10). Bu alandaki tümörlerin ampuller bölge tümörü olarak isimlendirilmesi için tümörün %75'ten fazlasının ampullada yer alması gerekmektedir (10).

Ampuller bölgenin adenokarsinomları, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2010 sınıflamasında, makroskopik olarak ampulla ve çevresine yayılım göz önünde bulundurularak; intra-ampuller, peri-ampuller duodenal, ülseratif ve ekzofitik mikst tip olmak üzere dört grupta isimlendirilmektedir (11). Amerikan Patoloji Derneği (CAP) ise intra-ampuller (intra-ampuller papiller-tübüler neoplaziden köken alan ve ampuller-duktal (pankreatobiliyer tip)), peri-ampuller/ampuller duodenal (papillanın duodenal yüzeyinden köken alan) ve mikst (intra-ampuller ve peri-ampuller) tip olarak üç grup tanımlamaktadır (9).

Ampuller tümörlerin, ampuller bölgedeki yerleşimlerine göre sınıflandırılması konusunda literatürde farklı çalışmalar olmakla birlikte en kapsamlı çalışma, Adsay ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada ampuller bölge tümörleri, yerleşimlerine göre dört ana grupta incelenmektedir (10). Bu gruplar periampuller-duodenal, intra-ampuller papiller-tübüler neoplazi ilişkili invaziv (intra-ampuller), ampuller-duktal ve başka türlü sınıflanamayan-ampuller olarak bildirilmektedir. Aynı çalışmada özellikleri ayrıntılı şekilde tanımlanan gruplardan periampuller-duodenal grup, olguların % 5'ini oluşturmaktadır. Bu grup, genellikle duodenal lümende büyüyen, az miktarda intra-ampuller tutulum yapabilen ekzofitik ve ülserovejetan görünümde tümörlerdir. Ampuller açıklık, tümörün kenarında lokalizedir. Bu grup tümörlerin büyük çoğunluğunun intestinal tip adenokarsinom olduğu bilinmektedir ve lenf nodu metastazı sık olarak izlenmektedir. İntra-ampuller papiller-tübüler neoplazi ilişkili invaziv tip (intra-ampuller) ise ampuller bölge tümörlerinin %25'ini oluşturmaktadır ve ampuller kanalın içini doldurarak genişleten polipoid görünümde tümörlerden oluşmaktadır. Dört grup arasında en iyi prognozlu grup olarak bilinen bu tümörlerin patolojik evresi genellikle diğerlerine göre daha düşüktür. Ampuller-duktal grup ise %15 oranında görülmekle birlikte duodenumda belirgin özellik olmaksızın, mukoza ile dōşeli papillanın duodenum lümenine doğru düğme benzeri kabarıklık oluşturmuş görünümü ile karakterizedir. Tümörde polipoid bir büyüme paterni izlenmez ve koledok duvarında veya pankreas kanalının

duvarında skiröz kalın görünüm dikkati çeker. Büyük kısmında pankreatobiliyer tip adenokarsinom görülen bu grup tümörler en kötü prognozlu grubu oluşturmaktadır. Başka türlü sınıflanamayan-ampuller grup ise ampulla tümörlerinin büyük çoğunluğunu (%55) meydana getirmektedir. Papilla Vateri'de yerleşmiş ülsere ve nodüler görünümde olan bu tümörler, diğer grupların özelliklerini tam olarak taşımadıkları için sınıflanamayan grup olarak tanımlanırlar (10). Adsay ve ark.'nın bu sınıflandırması ve sonuçları değerlendirildiğinde ampulla tümörleri içerisinde, yerleşimleri birbirinden farklı bu dört grubun, histopatolojik ve prognostik özelliklerinin de belirgin derecede farklılık gösterdiği ortaya çıkmaktadır.

Ampuller bölge tümörleri, histopatolojik özelliklerine göre değerlendirildiğinde DSÖ 2010 sınıflamasında, en sık adenokarsinomlar görülmektedir (12–14). Ampuller adenokarsinomlar, invaziv intestinal tip ve pankreatobiliyer tip olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır (15,16). İntestinal tip adenokarsinom, ampuller tümörler içerisinde en sık görülen malign epitelyal tümör grubunu oluşturmaktadır (17). DSÖ 2010 sınıflamasında belirtilen diğer histolojik tipler ise; adenoskuamöz karsinom, şeffaf hücreli karsinom, hepatoid adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, invaziv papiller adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, andiferansiye karsinom ve osteoklast benzeri dev hücreli andiferansiye karsinomdur (11). Histopatolojik tip ile birlikte prognozu etkileyen diğer histopatolojik özellikler; histolojik derece, mikroskopik tümör yayılımı (pT) ve adenom öncüsünden gelişmesi olarak bildirilmektedir (18–23).

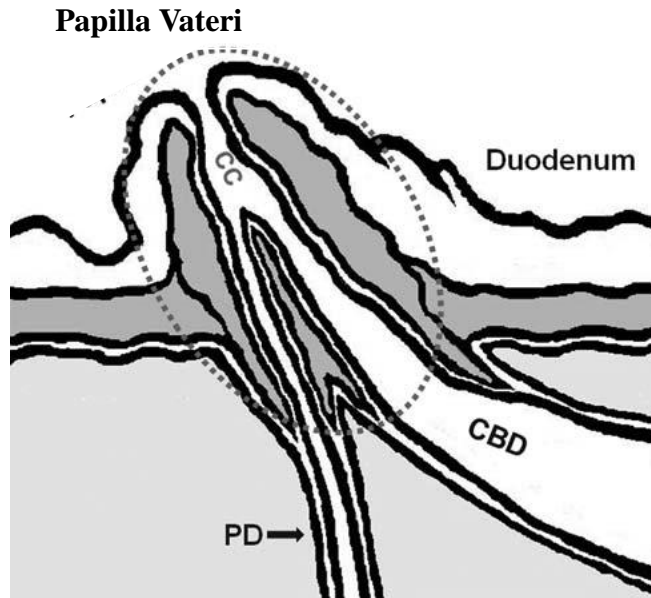
Çalışmamızda 2008-2018 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği tarafından cerrahi rezeksiyon (pankreatikoduodenektomi/Whipple) ameliyatı yapılan ve Patoloji Kliniği'nde ampuller karsinom tanısı alan hastaların, demografik (yaş, cinsiyet), klinik ve histopatolojik olarak retrospektif taranması, klinik ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirilerek ampuller bölge yerleşimine göre (periampuller-duodenal, intra-ampuller, ampuller-dukta ve başka türlü sınıflanamayan-ampuller) ampuller tümörlerin gruplandırılması, bu grupların histopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesi ve bu bulguların prognoza etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

2.1.1. Ampulla Vateri

Ampulla Vateri, koledok ve ana pankreatik duktusun birleşerek, duodenumun ikinci kısmına girmesiyle oluşan pankreas başına komşu, ortalama 0.5 cm. çapında yüzeyden kabarıklık gösteren (majör papilla) bölgedir (Şekil 1) (7,8,24,25). Bu yapı Oddi sfinkteri adı verilen kas tabakası ile çevrilidir ve Oddi sfinkterinin kas lifleri, çevredeki duodenal kas yapıları tarafından desteklenmektedir (26). Santorini kapakçıkları adı verilen mukozal reduplikasyonlar ile bu alandaki geri akım önlenmektedir. Koledok çapının ana pankreatik duktusa göre daha geniş olması nedeniyle, Ampulla Vateri'nin büyük kısmını koledok oluşturmaktadır. Toplumdaki bireylerin farklılıkları sebebiyle koledok ve ana pankreatik duktus birleşiminde varyasyonlar görülebilir. Toplumun 1/3'ünden azında birbiri ile küçük bağlantılara sahip ancak birleşmeyen iki ayrı kanal yapısı görülürken, çok az bir kısmında iki yapı birbiri ile tamamen ilişkisiz olarak izlenebilir (27).



Şekil 1. Ampuller bölge ve bu bölgedeki yapıların şematik gösterimi. İşaretli alandan köken alan tümörler, ampuller karsinom olarak isimlendirilmektedir (10). (PD: Pankreatik duktus, CBD: Ana safra kanalı (koledok)).

Aksesuar pankreatik duktus olan Santori'nin, duodenumda açıldığı nokta olarak bilinen minör papilla ise ampuller bölge yerleşimi olarak majör papillanın 2 cm. proksimalinde bulunur (28,29).

2.1.2. Ekstrahepatik Safra Yolları

Hepatik kanallar, sistik kanal ve ortak safra yollarından oluşan ekstrahepatik safra yolları, toplumda varyasyonlar gösterebilir (7,24,25). Sağ ve sol hepatik kanallar, karaciğerden ayrıldıktan sonra (1 cm), ortak hepatik kanalı (2-8 mm.) oluşturur. Ortak hepatik kanal, 1-5 cm. ilerledikten sonra sistik kanal yapıya katılır ve bu yapı, koledok olarak isimlendirilir (30). Koledok, daha sonra pankreas başının arkasından geçerek, pankreatik duktus ile birleşir ve duodenumun ikinci kısmına açılarak sonlanır. Nadiren barsağın üçüncü kısmında sonlanabilir (30,31).

2.2. Histoloji

2.2.1. Ampuller Bölgeyi Oluşturan Yapılar

- I. Ampuller Duodenum: Mukozadaki kabarık bölümün, intestinal tip mukoza ile döşeli duodenal bölümdür. Brunner bezleri, bu bölgede diğer duodenal alanlara göre daha az görülür.
- II. Papilla Vateri: Ampullanın duodenuma açılış noktasıdır. Sülfatlı asit müsin bulunduran foveoler benzeri hücreler ve yer yer goblet hücreleri izlenir. Fokal psödostratifikasyon sık görülen bir özelliktir. Papilla Vateri epiteli, emilimi gerçekleştiren karakteristik fırçamsı kenar ve mikrovillus gibi yapıları içermeyerek, duodenumun diğer alanlarından farklılık gösterir. Fibrovasküler kor yapıları taşıyan, tuba uterinanın fimbrialarına benzer görünümde, papiller katlantılar dikkat çeker. Bu yapılar mukozal reduplikasyonlar ya da Santorini kapakçıkları olarak isimlendirilir (7,8,25). Stromada, az miktarda lenfosit, mast hücresi, plazma hücresi ile birlikte Paneth hücreleri ve yer yer nöroendokrin hücreler görülebilir.

- III. Ampulla Duvarı: Oddi sfinkterinin kas lifleri arasında yer alan pankreatobiliyer tip duktuller ve peribiliyer müköz bezler içeren yapıdır.
- IV. Koledok ve Ana Pankreatik Duktus: Papilla Vateri ile geçiş gösteren bu epitelde, goblet hücreleri görülmez ve epitel daha az kolumnar görünümündedir. Kas dokusu daha gevşek yapıdadır. Koledokun, Wirsung kanalından ayırımında safra içeriği, kalın bir kas tabakası ile korunması, daha geniş çaplı olması ve daha fazla papiller katlantı görülmesi kullanılabilir (27).

Majör papillada, pankreatik asiniler ve bu asinileri drene eden çok sayıda duktuller görülür. Bu yapılar koledok ya da ampullanın herhangi bir yerine dökülebilir. Ayrıca koledokun ampuller kısmında aksesuar müköz bezler yer alır. Minör papillanın aksine majör papillada küçük nöroendokrin hücre toplulukları nadirdir (32).

Minör papilla, majör papillaya göre daha küçük çaplıdır ve pankreatobiliyer tip duktuller ile goblet hücresi taşıyan foveolar benzeri epitel en önemli özelliğidir. Ayrıca pankreatik asiner yapılar ile birlikte stroma içerisinde dağınık nitelikte görülen nöroendokrin hücre toplulukları sıktır (8,33).

2.3.Ampuller Bölgenin Adenomları ve Diğer Premalign Neoplastik Lezyonları

Ampulla Vateri'nin preinvaziv neoplastik (öncü) lezyonları; intestinal tip adenom, düşük/yüksek dereceli displazili noninvaziv pankreatobiliyer papiller neoplazi ve yüksek dereceli flat intraepitelyal (displazi) neoplazidir (11).

Premalign (Öncü) Lezyonlar

1. İntestinal Tip Adenom

- Tübüler Adenom
- Tübülovillöz Adenom
- Villöz Adenom

2. Düşük Dereceli Displazili Noninvaziv Pankreatobiliyer Papiller Neoplazi

3. Yüksek Dereceli Displazili Noninvaziv Pankreatobiliyer Papiller Neoplazi

4. Yüksek Dereceli Flat İnterapitelial Neoplazi (Displazi)

2.3.1. İntestinal Tip Adenom

Tübüler, villöz ya da tübülovillöz paternler gösterebilen benign epitelyal neoplazilerdir. İnce barsakta adenomlar oldukça nadir görülmekle birlikte, en sık ampulla çevresinde lokalizedir (13,14,17,34,35). Sporadik olarak görülebileceği gibi FAP sendromlu hastalarda da izlenebilir (36–38). Adenomlardan köken alan karsinomlar sıklıkla intestinal ya da müsinöz-intestinal özellikler taşır (12–14). Histopatolojik olarak nukleuslar oval, hiperkromatik ve psödostratifiye görünümündedir. Düşük dereceli displazide hücrelerin bazaline dizili nukleuslar, orta nükleer atipi ve özellikle hücrelerin bazalinde mitoz görülebilirken kribriform patern izlenmez. Yüksek dereceli displazide ise kribriform glandlar ile birlikte belirgin atipi ve mitoz dikkat çekicidir. Bazal membran korunur ve infiltratif ya da ekspansil büyüme paterni görülmez. İntestinal tip adenomlarda, paneth hücreleri ve nöroendokrin hücreler sıktır (39).

2.3.2. Noninvaziv Pankreatobiliyer Papiller Neoplazi

Noninvaziv ampuller neoplaziler içerisinde daha nadir görülür. Bu grup, pankreas ve safra duktusunun intraduktal papiller neoplazilerine benzer bir görünüm oluşturur (40–43). Yuvarlak nukleuslu kuboidal hücreler ile döşeli epitelde, belirgin sitolojik atipi ve kompleks dallanan arşitektürel yapı dikkati çeker.

2.3.3. Flat İntraepitelyal Neoplazi (Displazi)

İnvaziv ampuller karsinomların büyük bir kısmı adenomlar ve noninvaziv papiller neoplazilerden köken alırken az bir kısmı flat intraepitelyal neoplazilerden (displazi) gelişir. Ekzofitik büyüme göstermeyen bu lezyonlarda, oval yuvarlak atipik nukleuslar ve mitoz ile birlikte nukleuslarda polarite kaybı dikkat çeken özelliklerdir. Flat intraepitelyal neoplaziler, genellikle intra-ampuller alan ya da safra duktus epitelinde izlenmekle birlikte daima invaziv karsinom alanı ile yakın ilişkilidir (44).

2.4. Ampuller Bölgenin İnvaziv Adenokarsinomları

2.4.1. Epidemiyoloji

İnvaziv ampuller karsinomlar, tüm gastrointestinal sistem maligniteleri içinde %0.5'lik oranı ile oldukça nadir görülen tümörlerdir (1). Literatürde bir çalışmada ampuller karsinomun insidansı 100 bin erkekte 0.7, 100 bin kadında 0.4 oranında izlenmiştir (45). Ampuller karsinomlar, kendisine komşu organlar olan pankreas, safra kesesi ve ekstrahepatik safra yollarının karsinomlarına göre çok daha nadir görülmektedir (46). Bununla birlikte, ince barsakta görülen karsinomlar içinde en sık rastlanandır. Erkek hastalarda kadın hastalara göre daha fazla izlenmekle birlikte, en sık 6 ve 8. dekat arasında görülmektedir (11). Ampuller adenokarsinomların özellikle genç populasyonda, FAP ya da onun varyantları olan Gardner Sendromu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (2-4). Pankreas ve ekstrahepatik safra yolu karsinomlarına göre lenf nodu metastazı daha nadir görülmektedir (47).

2.4.2. Klinik Bulgular

Klinikte hastalarda sıklıkla karın ağrısı, kilo kaybı, sarılık, anemi gibi semptomlar görülmektedir (1). Hastalardaki biliyer obstrüksiyona bağlı olarak, serum bilirubini ile birlikte serum ALP ve GGT değerlerinde artış görülür. Endoskopik USG, BT ve ERCP gibi yöntemler tanıda yardımcıdır (5,6).

2.4.3. Ampuller Bölge İnvaziv Adenokarsinomlarının Tanımı ve Terminoloji

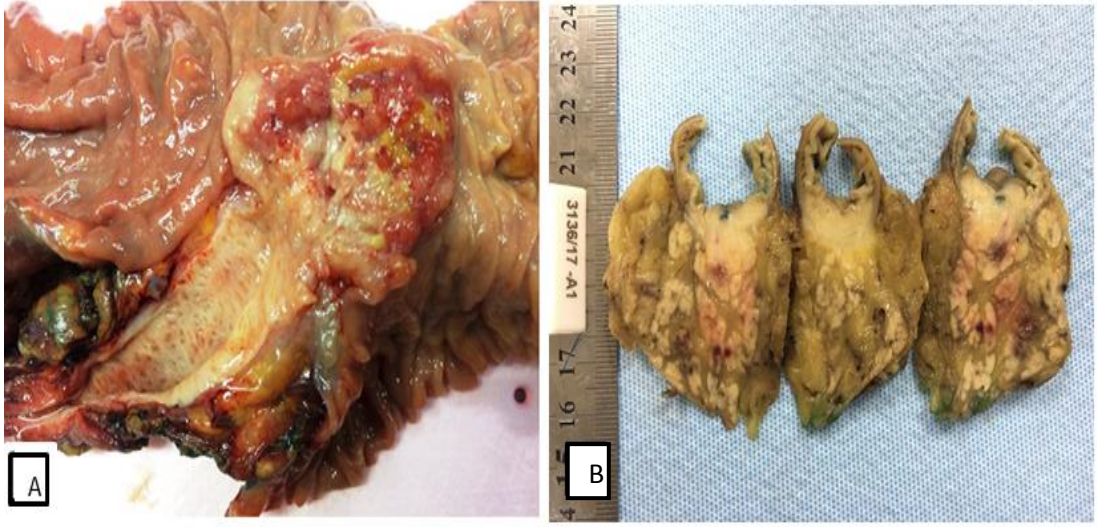
Ampuller bölgenin invaziv adenokarsinomları, DSÖ'ye göre ampulla Vateri'den kaynaklanan, genellikle intestinal ya da pankreatobiliyer fenotipte malign epitelyal glandlardan oluşan tümörler olarak tanımlanmaktadır. Ampullanın merkezinden kaynaklanan, ampullayı çepeçevre saran ya da ampullanın lokalizasyonunu tamamen değiştiren tümörler, "ampuller karsinom" olarak kabul edilir (17,48). Dört cm.'den büyük ampuller tümörlerin, bu bölgede birçok yapıyı birlikte tutabilmesi nedeniyle makroskopik olarak, tümörün kökeninin tayini güçtür. Pankreas başı, duodenum ya da distal safra yollarının büyük çaplı tümörleri de ampuller bölgeye uzanarak primer ampuller karsinom görünümü verebilir. Bu bölgede primeri kesin olarak bilinemeyen tümörler için "peri-ampuller karsinom" terimi kullanılsa da DSÖ tarafından bu terimin kullanılmaması önerilmektedir (11).

Adsay ve ark.'nın çalışmasında ampuller bölge tümörleri:

- "Tümörün merkezinin koledok ya da ana pankreas kanalının distal duvarı ya da lümeninde bulunması (intra-ampuller komponent); Papilla Vateri (Duodenal ve ampuller mukozanın birleşimi) ya da ampuller açıklığın duodenal yüzünde tümör görülmesi (Tümörün içerisinde net olarak ampuller açıklık görülürse, tümör primer ampuller karsinom olarak kabul edilmelidir.)"
- "Tümörün % 75'inden fazlasının ampullada yer alması"

olarak tanımlanmıştır (10).

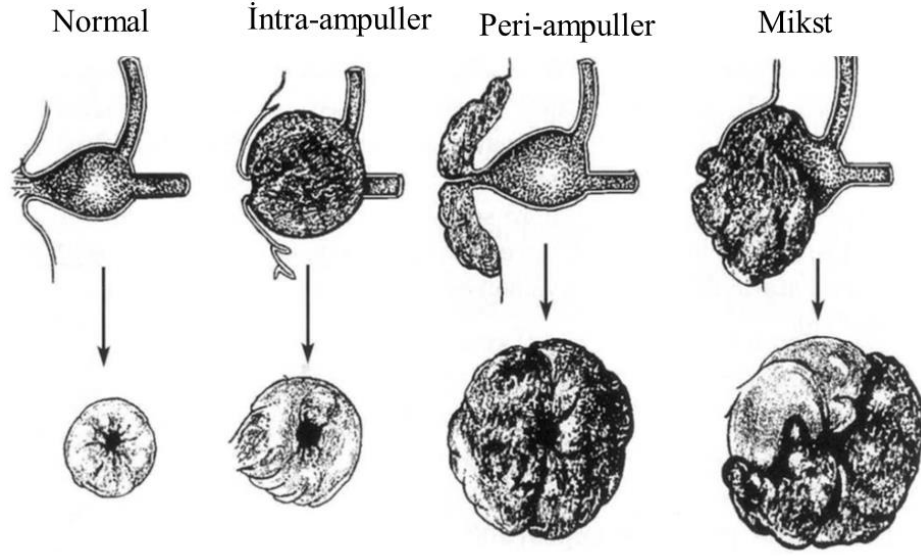
Kliniğimizde değerlendirilen iki farklı pankreatikoduodenektomi materyalindeki ampuller tümörlerin makroskopik görünümü Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2. Kliniğimizdeki iki farklı pankreatikoduodenektomi materyalindeki ampuller tümörlerin makroskopik görünümü.

2.4.4. Ampuller Bölge Yerleşimine Göre Ampuller Tümörlerin Sınıflandırılması

Literatürde ampuller karsinomların yerleşimlerine göre sınıflandırılması için önerilen birçok çalışma mevcuttur (Şekil 3-4). DSÖ 2010 Sınıflamasında ise ampuller karsinomlar, makroskopik olarak ampulla ve periampuller bölgeye yayılımı göz önünde bulundurularak; intra-ampuller, peri-ampuller duodenal, mikst ekzofitik ve mikst ülser olarak dört bölüme ayrılır (17). Amerikan Patoloji Derneği ise intra-ampuller (intra-ampuller papiller-tübüler neoplaziden köken alan ve ampuller-duktal (pankreatobiliyer tip)), peri-ampuller/ampuller duodenal (papillanın duodenal yüzeyinden köken alan) ve mikst (intra-ampuller ve peri-ampuller) tip olmak üzere 3 grup tanımlamaktadır (9).



Şekil 3. Ampuller karsinomların önceki yazarlar tarafından tanımlanan ampuller bölge yerleşimlerine göre büyüme paternleri ve makroskopik görüntüleri (10,17).

Cubilla ve Fitzgerald	Tasaka	Klimstra
İntra-ampuller	(İntramural protrüde)	(İntra-ampuller)
Peri-ampuller]	(Dışarı doğru protrüde)	(Peri-ampuller duodenal)
Mikst]	(Ülsere)	(Mikst ekzofitik) (Mikst ülsere)

Şekil 4. Ampuller tümörlerin, ampuller bölge yerleşimine göre sınıflandırılması için önceki yazarların önerileri (10,17).

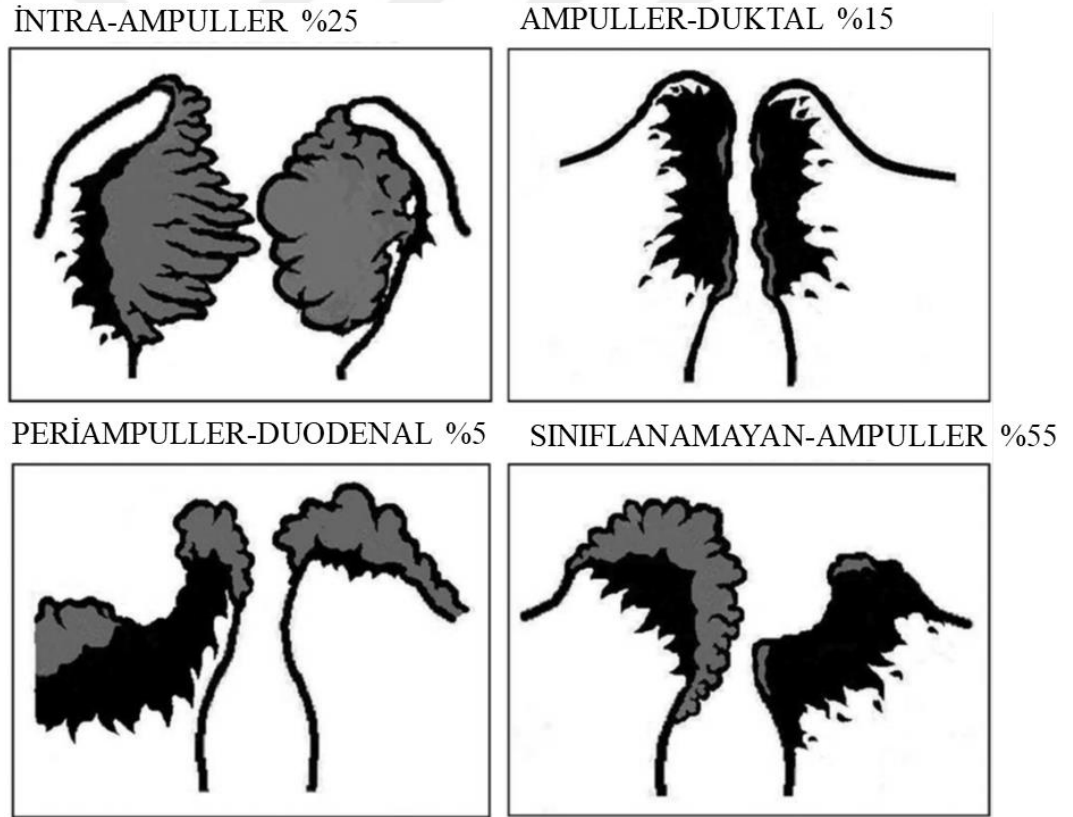
Adsay ve ark. ise çalışmasında, ampuller bölge yerleşimine göre ampuller tümörleri, dört ayrı grupta incelemeyi önermektedir (10). Bu gruplar ve özellikleri:

1. Intra-ampuller Papiller-Tübüler Neoplazi İlişkili, İnvaziv (İntra-ampuller) (%25): İntraampuller papiller-tübüler neoplaziden köken alan, ampuller kanalın içini doldurarak genişleten polipoid görünümde tümörlerdir. Duodenal tutulumun nadir olarak görüldüğü (%25) bu tümörlerin ortalama çapı 2.9 cm. iken, invazyon derinliği 1.5 cm.'dir. Erkek hastalarda daha sık olarak görülen intra-ampuller tümörlerin evresi, diğer alt tiplere göre daha düşüktür (%85 pT1/pT2, %72 N0). Tüm bu özellikleri ile 4 alt tip içindeki en iyi prognozlu tümörlerdir (3 yıllık sağkalım %73).
2. Ampuller-Duktal (%15): Duodenumda belirgin özellik olmaksızın, mukoza ile kaplı papillanın, duodenuma doğru düğme benzeri kabarıklık oluşturmuş görünümü dikkati çeker. Polipoid büyüme paterni görülmemekle birlikte, kesitlerde özellikle koledok duvarı ve/veya pankreatik kanalın duvarında skiröz kalın görünüm mevcuttur. İnvazyon derinliği ortalama 1.7 cm.'dir. Ortalama 1.9 cm. çap ile ampuller tümörler arasında en küçük çaplı alt tipi oluştururlar. Büyük bölümünde pankreatobiliyer tip adenokarsinom görülmektedir. Pankreatobiliyer tip ampuller-duktal karsinomlar, en kötü prognozlu grup (3 yıllık sağkalım %41) olmakla birlikte, pankreas duktal adenokarsinomlarına göre daha iyi prognozlu oldukları bilinmektedir (3 yıllık sağkalım %11).
3. Periampuller-Duodenal (%5): Duodenal lümende büyüyen, az miktarda intra-ampuller tutulum yapabilen ekzofitik ve ülserovejetan görünümde tümörlerdir. Bu tümörler, az bir miktar (%25'den az) ana pankreatik duktusa ve koledok içine doğru büyüme gösterebilir. Ampuller açıklık, tümörün kenarında lokalizedir. Periampuller-duodenal tümörlerin çapı ortalama 4.7 cm., invazyon derinliği ise ortalama 3.4 cm.'dir. Çoğunlukla öncü bir adenomdan geliştiği düşünülen bu tümörlerin bir kısmında müsinoz özellikler

görülse de, büyük çoğunluğu intestinal tip adenokarsinomlardır (>%75). Lenf nodu metastazı sıktır (%50) ve sağkalım oranları 3 yıllık olarak %69 olarak bildirilir.

4. Başka Türü Sınıflanamayan-Ampuller (%55): Papilla Vateri'de yerleşmiş ülser ve nodüler görünümde olan bu tümörler, diğer ampuller tümörlerin özelliklerini taşımaz.

Adsay ve ark.'nın ampuller bölge yerleşimine göre oluşturduğu sınıflamanın şematik gösterimi Şekil 5'tedir.



Şekil 5. Adsay ve ark.'nın ampuller bölge yerleşimine göre ampuller tümör sınıflaması ve şematik gösterimi (10).

2.4.5. Ampuller Bölgenin İnvaziv Karsinomlarının Histopatolojik Özellikleri

DSÖ 2010 ampuller tümörler sınıflandırmasına göre ampullanın invaziv karsinomlarının çoğunu, tübüler büyüme paterni gösteren adenokarsinomlar (%85-95) oluşturmaktadır. Adenokarsinomlar kendi içinde değerlendirildiğinde, adenokarsinomların büyük çoğunluğu intestinal tipte (%50-80) izlenirken, küçük bir kısmında pankreatobiliyer tip (%15-20) görülmektedir (15-17). Bir adenokarsinomda, sınıflandırma yapılırken histopatolojik olarak baskın komponent esas alınmalıdır. İnvaziv ampuller adenokarsinom olgularının yarısından fazlasında lenfovasküler invazyon izlenmektedir (47). Ampuller adenokarsinomların %15'inde stromal müsin görülebilir (49).

Epitelyal Tümörler

Ampuller Bölge Karsinomları

1. Adenokarsinom
 - İnvaziv intestinal tip
 - Pankreatobiliyer tip
2. Adenoskuamöz karsinom
3. Şeffaf Hücreli Karsinom
4. Hepatoid Adenokarsinom
5. İnvaziv Papiller Adenokarsinom
6. Müsinöz Adenokarsinom
7. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom
8. Skuamöz Hücreli Karsinom
9. Andiferansiye Karsinom
10. Osteoklast Benzeri Dev hücreli Andiferansiye Karsinom

Nöroendokrin Neoplaziler

1. Nöroendokrin Tümör (NET)
2. Nöroendokrin Karsinom (NEK)
3. Mikst Adenonöroendokrin Karsinom
4. Enterokromafin Hücreli, Serotonin-Üreten NET
5. Gangliositik Paraganglioma
6. Somatostatin-Üreten NET

2.4.5.1. İntestinal Tip Adenokarsinom

İnvaziv ampuller tümörlerin içinde en sık görülen malign epitelyal tümör grubunu oluşturan intestinal tip adenokarsinomlar, histopatolojik olarak kolon adenokarsinomuna benzer şekilde kribriform glandlar içerir. Tübüler görünümdeki bu glandlarda, değişen derecelerde atipi ve mitotik figür izlenir. Kolon adenokarsinomlarına benzeyen özellikleri olması ile birlikte, kolon adenokarsinomlarına özgü kirli nekroz, ampullanın intestinal tip adenokarsinomlarında sık görülmez. Glandların geneli psödostratifiye oval ya da elonge nukleuslu kolumnar hücreler ile döşeli iken nadiren Paneth hücreleri, goblet hücreleri ve endokrin hücreler de bulunabilir. İntestinal tip adenokarsinomların çoğunun adenom ile ilişkili olduğu bilinmekle birlikte, adenomdan kaynaklanan karsinomların, adenom ilişkisiz karsinoma göre daha küçük çaplı ve daha iyi prognozlu olduğu bildirilmektedir.

2.4.5.2. Pankreatobiliyer Tip Adenokarsinom

Yoğun dezmoplastik stroma içerisinde basit ya da dallanan glandlardan oluşan arşitektürü ile histopatolojik olarak pankreasın duktal karsinomları ya da ekstrahepatik safra yolları karsinomlarına benzerdir. Glandlar, tek tabakalı kuboidal ya da kolumnar epitel ile döşeli olmakla birlikte epitelde psödostratifikasyon izlenmez (17,50). Nukleuslar, intestinal tip adenokarsinoma göre daha yuvarlak görünmekle birlikte, intestinal tip adenokarsinoma göre sitolojik atipi daha belirgindir ve mitotik figürler daha sıktır. Daha az diferansiye tümörlerde küçük solid kümeler şeklinde neoplastik hücre toplulukları görülür. Meme ve mesane tümörlerinde klinik olarak agresif özellikler gösteren, mikropapiller patern pankreatobiliyer tip adenokarsinomların %5'inde fokal olarak izlenebilir (51). Bununla birlikte mikropapiller paternin ampuller tümörlerdeki prognostik önemi net olarak bilinmemektedir. Nadiren pankreatobiliyer tümörler, intestinal tip adenomdan ya da noninvaziv papiller neoplaziden köken alabilir. Tümörlerin küçük bir kısmında intestinal ve pankreatobiliyer tipin birlikteliği (mikst tümörler) görülebilir.

2.4.6. Ampuller Bölgenin İnvaziv Karsinomlarının İmmünohistokimyasal Özellikleri

Ampuller adenokarsinomların birçoğu CEA ve CA19-9 ile boyanma göstermekle birlikte, bu belirteçler intestinal ve pankreatobiliyer tip ayırımında fayda sağlamaz (52,53). İntestinal tip adenokarsinomlar CK20 ile boyanırken, CK7 ile olguların yarısında boyanma izlenir. Pankreatobiliyer tip adenokarsinomlar ise CK7 ile boyanmakla birlikte, CK20 ile boyanma göstermez (54,55). CDX2 ve MUC2 gibi intestinal fenotip belirteçleri, intestinal tip adenokarsinomlarda pozitif iken pankreatobiliyer tip adenokarsinomlarda negatiftir. MUC1 ile boyanma ise pankreatobiliyer karsinomlarda izlenir (16,50,56). SMAD4 (DPC4) ile yapılan bir çalışmada ampuller karsinomların % 34'ünde boyanma izlenmemiştir (57).

2.4.7. İnvaziv Ampuller Karsinomların Diğer Tipleri

2.4.7.1. Adenoskuamöz Karsinom

Glandüler ve skuamöz olmak üzere iki malign komponentten oluşan bu tümör, tüm ampuller karsinomların %1'lik bölümüdür. Sıklıkla adenokarsinom komponenti baskın olmakla birlikte, bu komponenti iyi ya da orta diferansiye pankreatobiliyer tip adenokarsinom oluşturur. Tanı için, skuamöz komponent, tümörün en az %25'ini oluşturmalıdır (11). Tümörde fokal keratinizasyon alanları görülebilir. Skuamöz komponenti baskın bir tümörde glandüler differansiyasyonun miktarına bağlı olmaksızın varlığı, adenoskuamöz karsinom tanısı için yeterlidir. Mikropapiller patern nadiren görülebilir (51). Bazı adenoskuamöz karsinomlar adenomdan köken alabilir.

2.4.7.2. Şeffaf Hücreli Karsinom

Metastatik renal hücreli karsinoma oldukça benzeyen bu tümör, ampulla tümörleri içinde oldukça nadir görülür (1,58). Renal hücreli karsinomdan ayıran önemli özellik ise bazı hücrelerde sitoplazmik müsin varlığıdır. Şeffaf hücreli karsinom histopatolojik olarak, santrale yerleşmiş hiperkromatik nukleuslu, sınırları belirgin şeffaf sitoplazmalı poligonal hücrelerden oluşur. Hücreler genellikle yuvalar,

kordonlar veya solid tabakalar şeklinde izlenir. Nadir görülmesinden ötürü, ampuller şeffaf hücreli karsinomların prognozu net olarak bilinmemektedir (11).

2.4.7.3. Hepatoid Adenokarsinom

Oldukça nadir görülen hepatoid adenokarsinom, histopatolojik olarak intestinal fenotipte, kordonlar ya da tabakalar halinde hepatositlere oldukça benzer görünümde hücrelerden oluşur (59,60). Abondan eozinofilik sitoplazmalı bu poligonal hücreler, alfa-fetoprotein, HepPar1 ve poliklonal CEA ile kanaliküler paternde boyanır.

2.4.7.4. Müsinöz Adenokarsinom

Ampuller karsinomların %5'lik bölümünü meydana getirir (1). Müsinöz adenokarsinom tanısı için malign epitelyal hücreler içeren stromal müsinin, tümörün %50'sinden büyük bölümünü oluşturması gerekir. Bazı müsinöz adenokarsinomlar, intestinal tip adenokarsinomların, noninvaziv papiller neoplazinin ya da intestinal tip adenomun komponenti olabilir. Müsinöz karsinomların yarısında adenomatöz bir komponent bulunurken, 1/3'ünde taşlı yüzük hücreleri görülebilir (27). CDX2 ve MUC2 gibi intestinal fenotip belirteçleri ile boyanma izlenir.

2.4.7.5. İnvaziv Papiller Adenokarsinom

Papiller adenokarsinom, geçmişte, non-invaziv ve invaziv papiller karsinom olarak sınıflanmakta idi (61–63). Günümüzde non-invaziv lezyonlar, “non-invaziv papiller neoplazi” olarak isimlendirilmektedir. Ampullada görülen invaziv karsinomların çoğu intestinal ya da pankreatobiliyer olmakla birlikte nadiren invaziv odakta papiller büyüme paterni izlenir. Bu tip tümörlerde “invaziv papiller karsinom” terimi kullanılmalıdır (11).

2.4.7.6. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

Ampuller tümörlerin %2'sini oluşturan taşlı yüzük hücreli karsinomlar oldukça kötü prognozlu tümörlerdir (1). Histopatolojik olarak bu tümör, nukleusu hücrenin periferine iten sitoplazmik müsin içeren hücrelerden oluşur (64–66). Bazı

neoplastik hücreler az miktarda müsin içerebilir ya da müsin içermeyebilir ve andiferansiye bir görünümde olabilir. Taşlı yüzük hücreli karsinomlarda, az miktarda tübüler adenokarsinom ve nöroendokrin hücre kümeleri görülebilir. Müsinöz adenokarsinomlarda taşlı yüzük hücreleri görülmekle birlikte, ekstrasellüler müsin birikimi olmaması ve karakteristik diffüz infiltratif büyüme paterni taşlı yüzük hücreli karsinom tanısını destekler. Tümördeki hafif atipi, az sayıda mitoz ve endokrin hücreler goblet hücreli karsinoid tümör ile benzetilmesine sebep olur. İnfiltratif büyüme paterni, yuva formasyonunun olmaması, atipik taşlı yüzük hücreleri, taşlı yüzük hücreli karsinomu göstergesidir (11).

2.4.7.7. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz diferansiyasyon gösteren hücrelerden oluşan skuamöz hücreli karsinom, ampullada oldukça nadirdir. Keratinize ve nonkeratinize tipleri bilinmektedir (17).

2.4.7.8. Andiferansiye Karsinom

Ampullada andiferansiye karsinom için 2 tip tanımlanmaktadır. İlki küçük, dar sitoplazmalı, veziküler nukleuslu baskın nukleollü hücrelerden oluşan adalar ve solid tabakalardan oluşan, az miktarda stromaya sahip oldukça sellüler görünümde iken gland ya da taşlı yüzük hücresi içermez (17,67). Mitoz ve nekroz oldukça sık görülür. İmmünohistokimyasal olarak nöroendokrin belirteçler ile boyanmaz. İkinci tip, fasiküler düzenlenimde içsi görünümde, ancak epitelyal fenotiplerini gösteren keratin ile pozitif boyanan hücrelerden oluşur. Bu tip tümörler sıklıkla epitelyal hücrelerden oluşan glandüler yapılar ve adalar içerir. Pleomorfik dev hücreler görülebilir. Kemik, kartilaj ya da iskelet kası gibi heterolog element taşıdığına “karsinosarkom” terimi kullanılmalıdır (68).

2.4.7.9. Osteoklast Benzeri Dev Hücreli Andiferansiye Karsinom

Çok sayıda multinükleer osteoklast benzeri dev hücre içeren bu tümör ampullada çok nadirdir (17). Safra kesesi, ekstrahepatik safra yolları ve pankreastaki osteoklast benzeri dev hücreli andiferansiye karsinom ile benzer görünümündedir

(67,69,70). Histiyositik ve nonneoplastik olan bu dev hücreler CD68 ile pozitif boyanma gösterir. Mononükleer tümör hücreleri ise keratin ve p53 ile boyanma gösterir.

2.4.8. TNM Evrelemesi ve Histolojik Derecelendirme

Ampuller bölge karsinomlarının evrelemesinde, DSÖ 2010 sınıflaması kullanılırken Amerikan Patoloji Derneği tarafından önerilen ikinci bir evreleme sistemi de literatürde yer almaktadır. İki sistem arasındaki temel fark patolojik tümör derecesi ile ilişkilidir. Amerikan Patoloji Derneği'nin patolojik evreleme sisteminde pT1 tümörler pT1a ve pT1b; pT3 tümörler ise pT3a ve pT3b olarak iki gruba ayrılmaktadır. DSÖ sınıflamasında ise böyle bir ayrıma gidilmemektedir. pT4 tümörler ise DSÖ sınıflamasında peripankreatik yağ doku ve çevre doku ve organlara invazyon şeklinde belirtilirken, Amerikan Patoloji Derneği'ne göre tümörün çölyak aks, süperiyor mezenterik arter ve/veya ortak hepatik arteri tutması olarak tanımlanmaktadır.

2.4.8.1. Ampuller Tümörler Amerikan Patoloji Derneği TNM sınıflaması

Primer Tümör (pT)

pTX: Primer tümörün belirlenmemesi/değerlendirilmemiş olması

pT0: Primer tümör bulgusu yok

pTis: Karsinoma in situ

pT1: Tümör ampulla Vateri ya da Oddi Sfinkterine sınırlı ya da tümörün Oddi sfinkterini invaze etmesi (perisfinkterik invazyon) ve/veya duodenal submukozaya invazyonu

pT1a: Tümör ampulla Vateri ya da Oddi Sfinkterine sınırlı

pT1b: Tümörün Oddi Sfinkterini invaze etmesi (perisfinkterik invazyon) ve/veya duodenal submukozaya invazyonu

pT2: Tümör duodenumun muskularis propriasına invaze

pT3: Tümör direkt olarak pankreasa invaze (0.5 cm'e kadar) ya da çölyak aks ya da süperior mezenterik arter tutulumu olmadan, tümör pankreasın içine 0.5 cm.'den daha fazla uzanmış ya da tümör peripankreatik ya da periduodenal dokuya ya da duodönal serozaya uzanmış görünümde

pT3a: Tümör direkt olarak pankreasa invaze (0.5 cm'e kadar)

pT3b: Çölyak arter ya da süperior mezenterik arter tutulumu olmadan, tümör pankreasın içine 0.5 cm.'den fazla uzanmış ya da tümör peripankreatik ya da periduodenal dokuya ya da duodönal serozaya uzanmış görünümde

pT4: Boyuttan bağımsız olarak tümörün çölyak aks, süperiyor mezenterik arter ve/veya ortak hepatik arteri tutması

Bölgesel Lenf Nodları (pN)

pNX: Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN1: Bölgesel lenf nodlarında 1 ile 3 lenf nodu arasında metastaz var

pN2: Bölgesel lenf nodlarında 4 ya da daha fazla sayıda metastaz var

Uzak Metastaz (pM)

pM1: Uzak metastaz var

2.4.8.2. Ampuller Tümörler Dünya Sağlık Örgütü 2010 TNM Sınıflaması

Primer Tümör (pT)

pTX: Primer tümörün belirlenmemesi/değerlendirilmemiş olması

pT0: Primer tümör bulgusu yok

pTis: Karsinoma in situ

pT1: Tümör ampulla Vateri ya da Oddi Sfinkterine sınırlı

pT2: Tümör duodenumun duvarına invaze

pT3: Tümör pankreasa invaze

pT4: Tümör peripankreatik yağ doku ya da bitişikteki diğer organ ya da yapılara invaze

Bölgesel Lenf Nodları (pN)

pNX: Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN1: Bölgesel lenf nodlarında metastaz var

Uzak Metastaz (pM)

pM0: Uzak metastaz yok

pM1: Uzak metastaz var

2.4.8.3.Histolojik Derecelendirme

Derece X: Derecelendirilemeyen

Derece 1: İyi diferansiye (Glandüler komponentin tümörün % 95'inden fazlasını oluşturması)

Derece 2: Orta derece diferansiye (Glandüler komponentin tümörün % 50-95'ini oluşturması)

Derece 3: Kötü diferansiye (Glandüler komponentin tümörün % 49'u ya da daha az bir kısmını oluşturması)

2.4.9. Prognoz

Ampuller adenokarsinomlu hastaların prognozu; tümör evresi, tümörün histolojik tipi, histolojik derecesi ve öncü bir lezyondan köken alması ile ilişkilidir (1). Prognozdeki en önemli belirteç, tümörün evresidir (1,18–23). Ampuller karsinomların pankreas ve distal koledok karsinomlarına göre genel sağkalım oranı çok daha yüksektir. Beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık %40'tır (10,47,71). Ayrıca genel sağkalım oranlarının, ampuller dışı duodenum karsinomlarından da daha iyi olduğu bildirilmektedir (72). Bu oran, ampuller tümörlerin klinik olarak erken belirti vermesi ile erken teşhisin bir sonucu olabilir. Ampullanın pankreatobiliyer tip adenokarsinomları, intestinal tip adenokarsinoma göre daha kötü prognozludur (73–76). Ampuller pankreatobiliyer tip adenokarsinomlar, olasılıkla erkenden teşhis edilinceye kadar pankreas ya da koledok karsinomlarından daha iyi bir prognoza sahiptir (10,47).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Doku Örnekleri

İKÇÜAEAH'de Ocak 2008-Mart 2018 tarihleri arasında Genel Cerrahi Kliniği tarafından pankreatikoduodenektomi (Whipple) ameliyatı yapılmış (n=229) olgular içerisinde; 123 ampuller, 83 pankreas ve 23 distal safra yolu tümörü tanımlı olgu yer almaktadır. Yüz yirmi üç ampuller karsinom olgusu, çalışmamıza dahil edilmiş olup histolojik preparatlarına ulaşamayan 9 olgu çalışmadan çıkarılarak, 114 olgu değerlendirmeye alındı. Mikroskopik değerlendirme esnasında, 3 olgu pankreas kaynaklı tümör olarak değerlendirilmesi sebebiyle çalışma dışı bırakılırken, toplam 111 olgu çalışmamıza dahil edildi. Ayrıca yeterli takip verisi olmayan (n=5) veya ameliyat sonrası 1 aylık dönem içinde ölen olgular (n=21) sağkalım analizine katılmadı.

Olgulara ait demografik (yaş, cinsiyet) ve klinik (ameliyat sonrası takip süresi, ölüm tarihleri) özellikler hastane elektronik bilgi sisteminden (Probel Yazılım, www.probel.com.tr) araştırılarak not edildi.

Olguların H&E boyalı preparatları, kliniğimizin lam arşivinden çıkartılarak retrospektif olarak mikroskop başında tekrar incelendi. Mikroskopik inceleme esnasında tümörler, 2010 DSÖ ampuller bölge tümörleri sınıflamasına göre değerlendirildi. Bu sınıflamada yer alan histolojik tümör tipleri; adenokarsinomlar (intestinal ve pankreatobiliyer subtip) ve diğer histolojik tipler (adenoskuamöz karsinom, şeffaf hücreli karsinom, hepatoid adenokarsinom, invaziv papiller adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, andiferansiye karsinom ve osteoklast benzeri dev hücreli andiferansiye karsinom) olarak belirtilmektedir. Adenokarsinomlar içerisindeki mikst görümlü tümörlerde, dominant tümörün tipi esas alındı. İnceleme esnasında; patolojik evre (pT), histolojik derece, tümör çapı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu, öncü lezyon varlığı ve tipi, müsinöz komponent varlığı tekrar değerlendirildi. Yaş ortalaması yanında olguların yaşı; 60 yaş/60 yaş üstü ile 60 yaştan küçük olmak üzere iki grupta incelendi. Tümör çapı ortalaması ile

birlikte tümörler; 2 cm./2 cm.'den küçük ile 2 cm.'den büyük olarak gruplanarak değerlendirildi. Patolojik evre (pT) değerlendirilmesi, Amerikan Patoloji Derneği evreleme sistemine göre yapıldı. Histolojik derece ile diğer parametreler istatistiksel analizde değerlendirilirken, üç ayrı grup (derece 1, derece 2, derece 3) şeklinde ve iyi diferansiye (derece 1) ile orta/kötü diferansiye (derece 2/derece 3) olarak gruplandırılarak analiz edildi. Histolojik derece ile derece grupları dağılımı ve sağkalım analizi incelemesi öncesi, adenokarsinom dışındaki diğer tipler analizden çıkarılarak değerlendirme yapıldı. Patolojik evre değerlendirilmesi pT1, pT2, pT3 şeklinde ve pT1/pT2 ve pT3/pT4 olarak gruplandırılarak yapıldı. Çalışmanın devamında adenokarsinom subtipleri (intestinal ve pankreatobiliyer tip) kendi arasında histopatolojik ve prognostik özellikleri yönünden karşılaştırıldı.

İnceleme esnasında olgular, makroskopik ve mikroskopik özellikleri yanısıra hastane elektronik bilgi sistemindeki klinik bulguları ve endoskopik görüntüleme ile birlikte diğer görüntüleme yöntemlerine ait raporları ile birlikte değerlendirildi. Bu veriler ışığında, ampullanın farklı kompartmanlarında yer alan ampuller tümörler, ampulladaki ana yerleşim merkezleri esas alınarak dört ana grupta (periampuller-duodenal, intra-ampuller, ampuller-duktal ve başka türlü sınıflanamayan-ampuller) sınıflandırıldı (10).

Olgular, metastatik lenf nodu sayısına göre N0, N1 ve N2 olarak üç gruba ayrıldı (77,78). Lenf nodu metastazı izlenmeyen olgular N0; 1 veya 2 lenf nodunda metastaz izlenen olgular N1; 3 ve daha fazla lenf nodunda metastaz izlenen olgular N2 olarak gruplandırıldı. Oluşturulan bu gruplar; histopatolojik ve prognostik özellikleri yönünden karşılaştırıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin istatistiksel analizinde SPSS paket programı kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı normality test ile değerlendirildi. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren nonparametrik değişkenler için ki-kare ve Fisher's exact test, parametrik değişkenler için student-t test kullanıldı. Normal

dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kaplan-Meier metodu ile tahmini genel sağkalım hesaplandı ve çeşitli değişkenlerin sağkalıma etkisi log-rank testi ile değerlendirildi. Sağkalıma etkili faktörlerin çok değişkenli analizi, Cox regresyon analizi ile yapıldı. Çalışma %95 güven düzeyinde yapıldı. Tüm istatistik testleri çift yönlü olarak yapıldı. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Ocak 2008-Mart 2018 tarihleri arasında İKÇÜAEAH'de pankreatikoduodenektomi ameliyatı yapılmış 229 olgu içerisinde, ampuller karsinom tanısı almış 123 olgu değerlendirmeye alındı. Üç olgu pankreas tümörü olarak değerlendirilmesi ve 9 olgunun histolojik preparatlarına ulaşılamaması sebebiyle çalışma dışında bırakılması ile toplam 111 olgu incelendi.

4.1. Demografik Bulgular

Olguların medyan yaşı 62 (39-85) olup; 69'u (%62.2) erkek, 42'si (%37.8) kadın idi.

4.2. Histopatolojik Özellikler

Tümör çapı ortalaması 2.4 cm. (0.5-8 cm.) olarak saptandı.

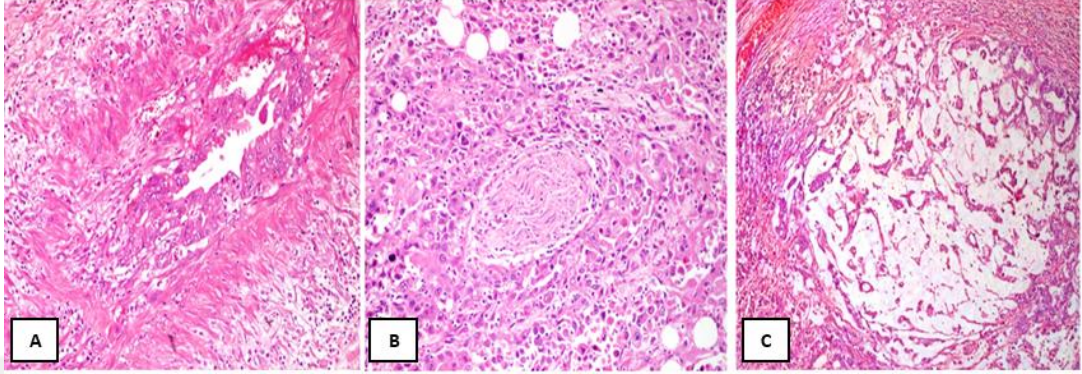
Çalışmamızda histolojik tümör tipleri değerlendirildiğinde en sık adenokarsinom (%94.6) izlenirken, 105 adenokarsinom olgusu içerisinde 26 (%23.4) intestinal tip adenokarsinom; 79 (%71.2) pankreatobiliyer tip adenokarsinom görüldü. Adenokarsinom olguları dışında, 3 (%2.7) invaziv papiller adenokarsinom, 1 (%0.9) şeffaf hücreli karsinom, 1 (%0.9) taşlı yüzük hücreli karsinom ve 1 (%0.9) adenoskuamöz karsinom olgusu izlendi.

Adenokarsinomlar, histolojik derecesine göre incelendiğinde; olguların 37'si iyi diferansiye (derece 1), 54'ü orta derece diferansiye (derece 2), 15'i kötü diferansiye (derece 3) olarak değerlendirildi.

Olguların patolojik evreleri değerlendirildiğinde, en sık pT3 (%66.7), en az pT1 (%13.5) tümör izlenirken; pT4 tümör görülmedi.

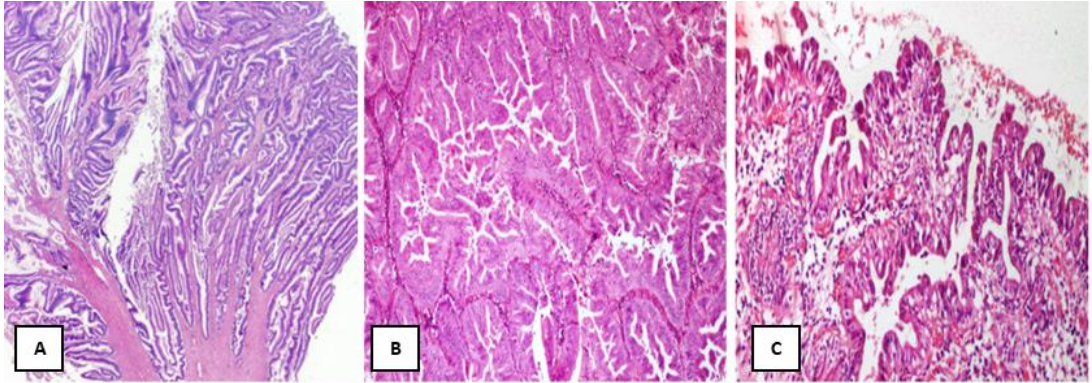
Lenfovasküler invazyon olguların %56.8'inde; perinöral invazyon ise olguların %60.4'ünde dikkati çekti. Olgularımız içerisinde müsinöz adenokarsinom

görülmemekle birlikte; dört olguda tümör içerisinde müsinöz komponent dikkati çekti. Müsinöz komponent taşıyan olgulardan 3'ü pankreatobiliyer tip adenokarsinom, 1'i intestinal tip adenokarsinom idi (Şekil 6).



Şekil 6. A. Lenfovasküler invazyon. B. Perinöral invazyon. C. Müsinöz komponente sahip ampuller tümör.

Otuz üç olguda öncü lezyon görülürken; bunlar içerisinde %48 noninvaziv pankreatobiliyer papiller neoplazi, %45 adenom ve %7 flat intraepitelyal neoplazi gözlemlendi (Şekil 7).



Şekil 7. Premalign lezyonlar. A. Tübülovillöz adenom. B. Noninvaziv pankreatobiliyer papiller neoplazi. C. Flat intraepilyal lezyon.

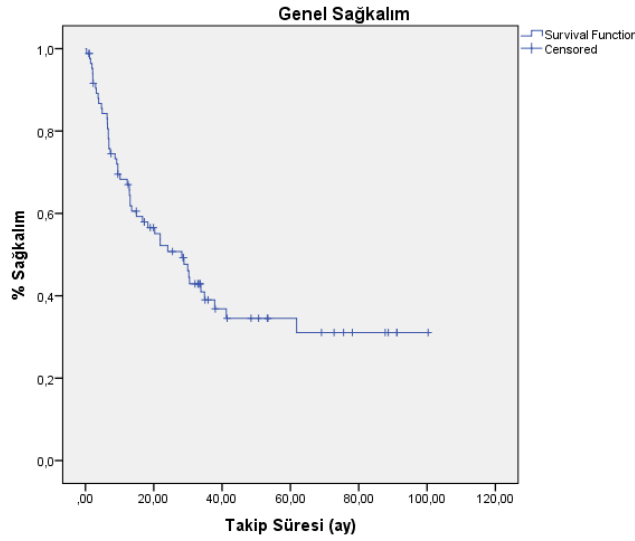
Olgulardan diseke edilen lenf nodlarının ortalaması 12.63 (2-35) iken, lenf nodu metastazı olguların %49.5'inde görüldü. Olguların demografik ve histopatolojik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Demografik ve Histopatolojik Veriler

Hasta Sayısı (n)	111	%100
Ortalama Yaş	60.77±10.49	
Tümör Çapı Ortalaması (cm.)	2.4±1.44 cm.	
<u>Cinsiyet</u>		
Erkek	69	%62.2
Kadın	42	%37.8
<u>Tümörün Histolojik Tipi</u>		
İntestinal tip adenokarsinom	26	%23.4
Pankreatobiliyer tip adenokarsinom	79	%71.2
İnvaziv Papiller Adenokarsinom	3	%2.7
Şeffaf Hücreli tip	1	%0.9
Taşlı yüzük hücreli tip	1	%0.9
Adenoskuamöz tip	1	%0.9
<u>Patolojik Evre (pT)</u>		
pT1a	4	%3.6
pT1b	11	%9.9
pT2	22	%19.8
pT3a	22	%19.8
pT3b	52	%46.9
pT4	0	%0
<u>Patolojik Evre Grupları</u>		
pT1/pT2	37	%33.3
pT3/pT4	74	%66.7
<u>Histolojik Derece</u>		
Derece 1	37	%34.8
Derece 2	54	%50.2
Derece 3	15	%15
<u>LVI</u>		
Var	63	%56.8
Yok	48	%43.2
<u>PNİ</u>		
Var	67	%60.4
Yok	44	%39.6
<u>Öncü Lezyon</u>		
Noninvaziv Papiller Neoplazi	16	%48
Adenom	15	%45
Flat İntraepitelyal Neoplazi	2	%7
<u>Müsinöz komponent</u>		
Var	4	%3.6
Yok	81	%96.4
<u>Lenf Nodu Metastazi</u>		
Var	55	%49.5
Yok	56	%51.5

4.3.Genel Sağkalım ve Genel Sağkalıma Etki Eden Faktörler

Olguların medyan takip süresi 17.26 ay (1-100 ay) idi. Takip süresince 49 olgu ölürken, medyan sağkalım süresi 28.23 ± 5.39 ay olarak saptandı. Olguların 1 yıl, 3 yıl ve 5 yıllık genel sağkalımları sırasıyla %67, %39 ve %34.5 idi (Şekil 8).



Şekil 8. Ampuller tümörlü olguların genel sağkalım eğrisi.

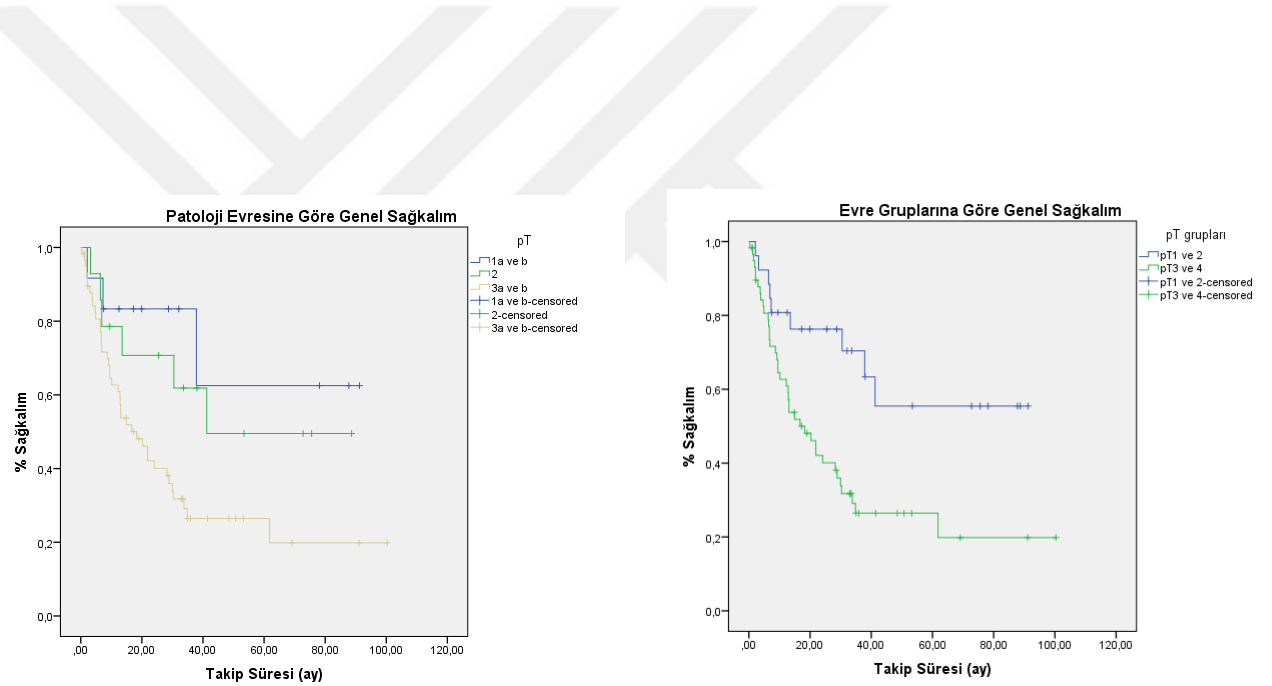
Tümör çapına göre olgular; 2 cm./2 cm.'den küçük ile 2 cm.'den büyük çaplı olarak gruplandırıldığında 2 cm. ve daha küçük çaplı tümörlerin 5 yıllık genel sağkalımı %29.8 iken; 2 cm.'den büyük çaplı tümörlerin %39 olarak izlendi. Ancak sağkalım ile tümör çapı arasında anlamlı ilişki görülmedi ($p=0.91$).

Tümörlerin histolojik dereceleri ile yapılan sağkalım analizinde, orta (derece 2) ve kötü (derece 3) diferansiye tümörler düşük genel sağkalımla ilişkili bulundu ($p=0.001$) ve Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde histolojik derece bağımsız prognostik belirteç olarak saptandı ($p=0.035$). Histolojik derece, derece 1 ile derece 2/derece 3 olarak gruplanarak karşılaştırıldığında; iyi diferansiye (derece 1) grubun medyan sağkalımı 41 ay iken, orta ve kötü diferansiye grubun (derece 2/derece 3) medyan sağkalımı 20 ay olarak izlenmiş olup; diferansiyasyon azaldıkça sağkalımın azalması istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.001$). Cox regresyon

analizi ile değerlendirildiğinde histolojik derece grubu bağımsız prognostik belirteç olarak belirlendi ($p=0.02$)

Patolojik evreler içerisinde ölüm, en sık pT3 olgularında (% 67.8) görülürken, patolojik evre ilerledikçe sağkalımın azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.018$) (Şekil 9).

Patolojik evre grupları (pT1/pT2 ile pT3/pT4) değerlendirildiğinde; pT4 tümör izlenmezken, pT3 grubu tümörlerde ortalama sağkalım 34 ay, pT1/pT2 grubunda ise 59 ay olarak izlendi ve evre ilerledikçe sağkalımın azalması, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.005$) (Şekil 10).

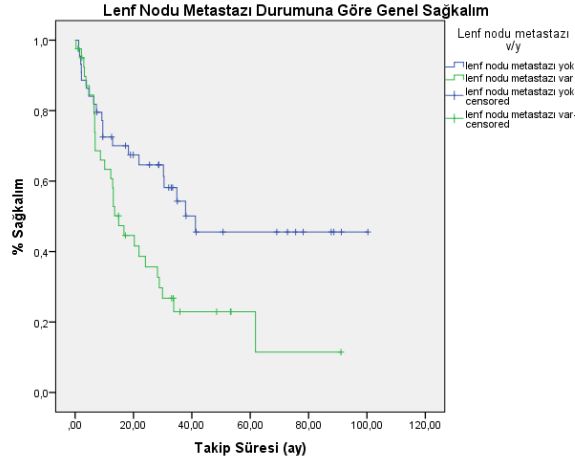


Şekil 9-10. Patoloji evrelerine (pT) ve patoloji evre gruplarına (pT1/pT2, pT3/pT4) göre ampuller tümörlerin genel sağkalım eğrisi.

Lenfovasküler invazyon görülen 45 olgu içerisinde 35'inde ölüm görülürken, lenfovasküler invazyon varlığı; düşük genel sağkalımla ilişkili bulundu ($p<0.0001$) ve bağımsız prognostik belirteç olarak saptandı ($p=0.01$).

Perinöral invazyon saptanan olguların %71.2'sinde ölüm görülürken, perinöral invazyon varlığı ile düşük genel sağkalım arasında anlamlı ilişki gözlemlendi ($p=0.001$).

Lenf nodu metastazı olan hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %22.9 iken; metastaz görülmeyen hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %45.6 idi. Lenf nodunda metastaz varlığı düşük genel sağkalım ile ilişkili bulundu ($p=0.01$) (Şekil 11).



Şekil 11. Lenf nodu metastazı varlığına göre genel sağkalım eğrisi.

Cinsiyet ile genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($p=0.481$).

Olgular yaşlarına göre 60 yaş altı ile 60 yaş/60 yaş üstü olarak gruplandırıldığında; yaş ile genel sağkalım arasında istatistiksel ilişki gözlenmedi ($p=0.067$).

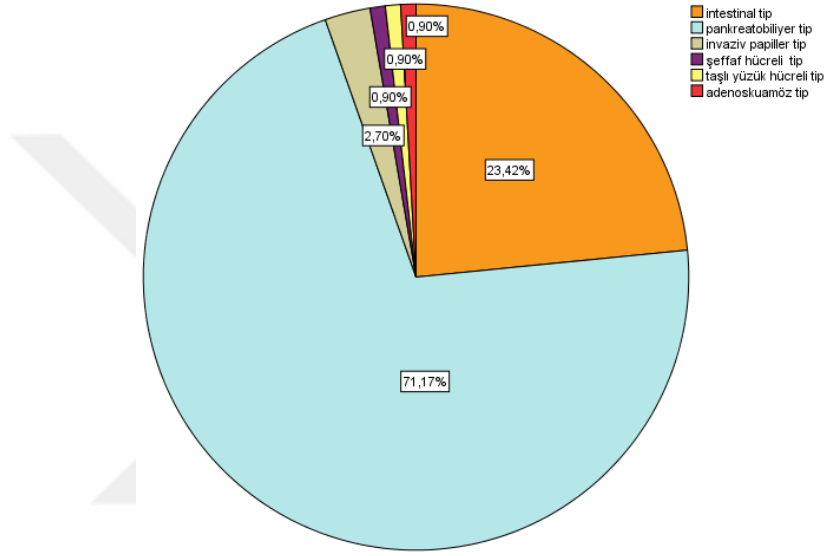
Olguların demografik ve histopatolojik verilerinin genel sağkalımla ilişkisi Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Demografik ve Histopatolojik Verilerin Genel Sağkalım İle İlişkisi

Değişken	Sayı (n)	5 Yıllık Genel Sağkalım (%)	Tek Değişkenli Analiz P değeri	Çok Değişkenli Analiz P Değeri
<u>Cinsiyet</u>			0.481	-
Erkek	54	37.9		
Kadın	31	26.1		
<u>Yaş Grupları</u>			0.067	-
60 yaş altı	40	38.0		
60 yaş ve üstü	45	30.6		
<u>Tümör Çapı</u>			0.91	-
2 cm./2 cm.'den küçük	47	29.8		
2 cm.'den büyük	38	39.0		
<u>Patolojik Evre (pT)</u>			0.018*	-
pT1a/pT1b	12	83.3		
pT2	14	49.5		
pT3a/pT3b	59	26.4		
<u>Patolojik Evre Grupları</u>			0.005*	-
pT1/pT2	26	55.5		
pT3/pT4	59	26.4		
<u>Histolojik Derece</u>			0.001*	0.035*
Derece 1	28	41.1		
Derece 2	42	30.0		
Derece 3	12	28.5		
<u>Histolojik Derece Grupları</u>			0.001*	0.02*
Derece 1	28	41.1		
Derece 2/Derece 3	54	31.0		
<u>LVI</u>			<0.0001*	0.01*
Var	45	17.5		
Yok	40	54.9		
<u>PNİ</u>			0.001*	-
Var	52	18.9		
Yok	33	58.2		
<u>Lenf Nodu Metastazı</u>			0.01*	-
Var	41	22.9		
Yok	44	45.6		

4.4. Tümörlerin Histolojik Tiplerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda 105 olgu ile en sık adenokarsinom (%94.6) izlenirken, bu olgular içerisinde 26 (%23.42) intestinal tip adenokarsinom, 79 (%71.17) pankreatobiliyer tip adenokarsinom görüldü. Adenokarsinom dışında, 3 invaziv papiller adenokarsinom, 1 şeffaf hücreli karsinom, 1 taşlı yüzük hücreli karsinom ve 1 adenoskuamöz karsinom olmak üzere 6 olgu saptandı. (Şekil 12).



Şekil 12. Ampuller tümörlerin, tümör tiplerine göre dağılımının şematik gösterimi.

İntestinal ve pankreatobiliyer tip adenokarsinomlar; yaş ortalaması ($p=0.803$), cinsiyet ($p=0.873$) ve tümör çapı ortalaması ($p=0.293$) yönünden incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.

İki grupta da en sık orta derece diferansiye (derece 2) tümörler görülmekle birlikte, iki grup arasında tümörün histolojik derecesi ile ilgili anlamlı fark saptanmadı ($p=0.172$)

İntestinal tip adenokarsinom grubunun %57.7'si; pankreatobiliyer tip adenokarsinom grubunun %69.6'u pT3 tümör idi. Ancak tümör tipi ile patolojik evre arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0.212$).

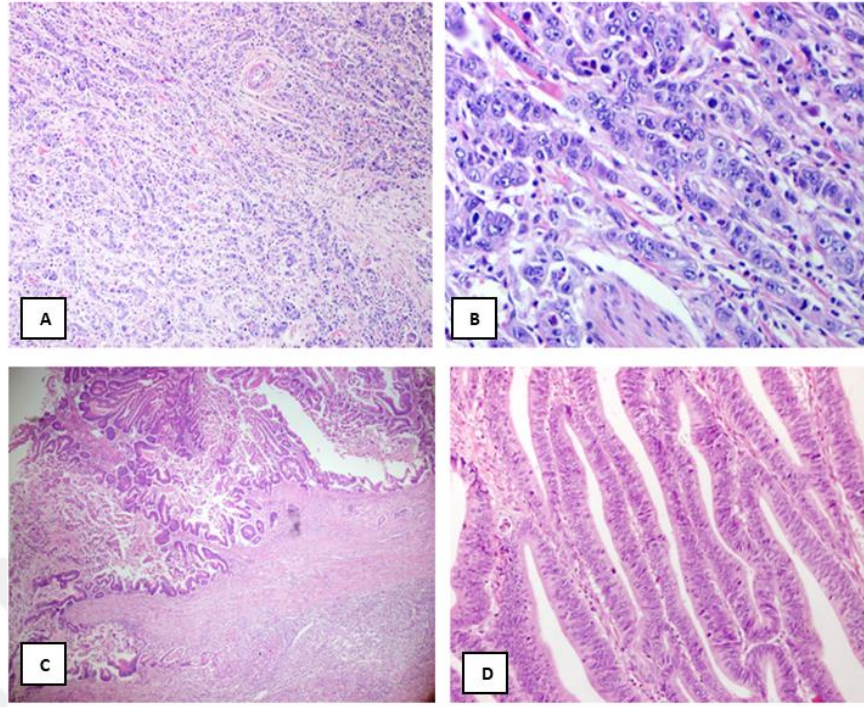
Lenfovasküler invazyon, pankreatobiliyer tip adenokarsinomlarda daha sık (%60.8) görülmekle birlikte iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi (0.100).

Pankreatobiliyer tip adenokarsinom grubunun %65.8'inde perinöral invazyon görülmekle birlikte iki subtip arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.075$).

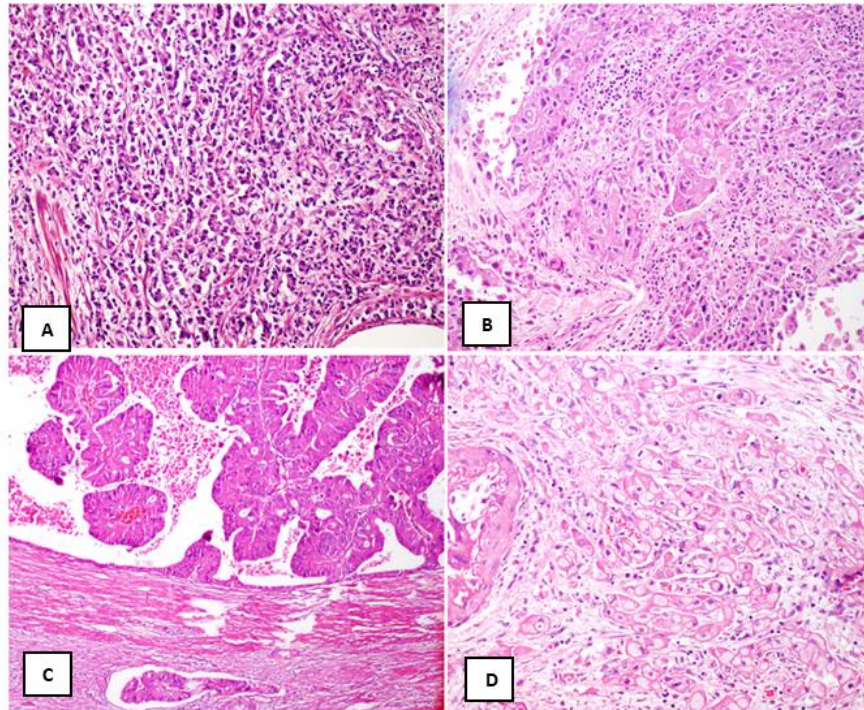
İntestinal tip adenokarsinomlarda, öncü lezyonların daha sık görülmesi (%53.8) istatistiksel anlamlı olarak bulundu ($p=0.005$).

Lenf nodu metastazı, pankreatobiliyer tip adenokarsinomda daha sık (%58.2) gözlemlendi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi ($p=0.015$).

Kliniğimizde pankreatobiliyer ve intestinal tip adenokarsinom tanısı alan iki olgunun mikroskopik görünümleri Şekil 13, adenokarsinom dışındaki diğer ampuller tümörlere ait örnekler Şekil 14'tedir.



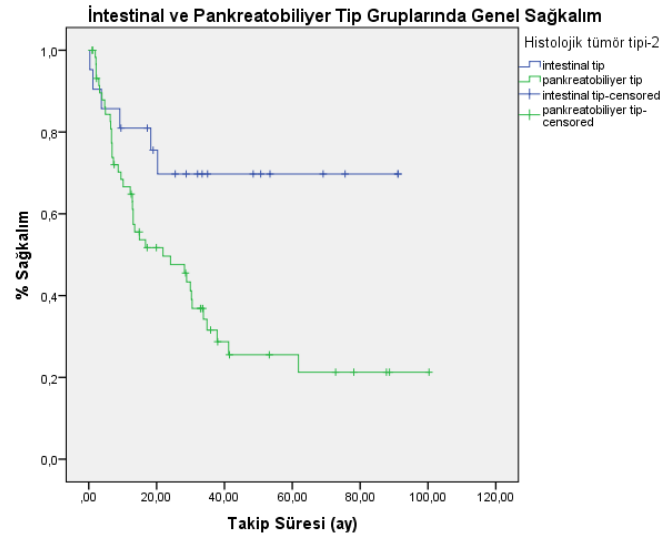
Şekil 13. A-B. Pankreatobiliyer tip adenokarsinom. C-D. İntestinal tip adenokarsinom.



Şekil 14. A. Taşlı yüzük hücreli karsinom. B. Adenoskuamöz karsinom. C. İnvaziv papiller adenokarsinom. D. Şeffaf hücreli karsinom.

4.5 Adenokarsinom Subtiplerinin Sağkalım Analizi

Pankratobiliyer tip adenokarsinomların ortalama sağkalım süresinin (36 ay), intestinal tip adenokarsinoma (66 ay) göre belirgin düşük olduğu dikkati çekti ve iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.01$) (Şekil 15).



Şekil 15. İntestinal ve pankratobiliyer tip adenokarsinomların genel sağkalım eğrisi.

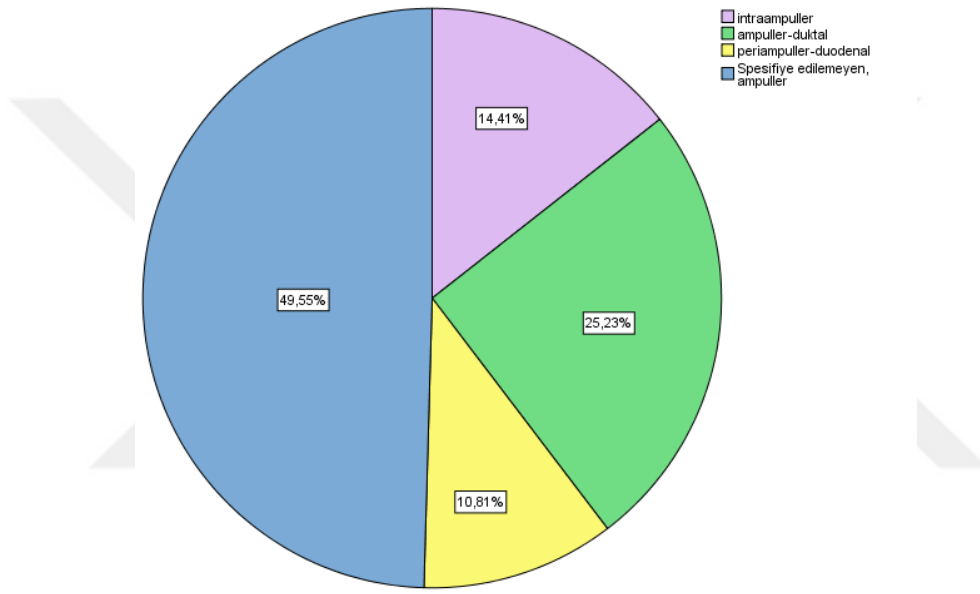
İntestinal tip ve pankratobiliyer tip adenokarsinomların demografik ve histopatolojik karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Adenokarsinomların Histolojik Subtiplerine Göre Karşılaştırılması

Değişken	İntestinal Adenokarsinom (n=26)	Pankreatobiliyer Adenokarsinom (n=79)	P değeri
Yaş (ortalama)	60.30±9.60	60.91±11.03	0.803
<u>Cinsiyet</u>			0.873
Kadın	10 (%38.5)	29 (%36.7)	
Erkek	16 (%61.5)	50 (%63.3)	
<u>Histolojik Derece</u>			0.172
Derece 1	12 (%46.2)	25 (%31.6)	
Derece 2	13 (%50)	41 (%51.9)	
Derece 3	1 (%3.8)	13 (%16.5)	
<u>Patolojik Evre (pT)</u>			0.521
pT1	5 (%19.2)	10 (%12.7)	
pT2	6 (%23.1)	14 (%17.7)	
pT3	15 (%57.7)	55 (%69.6)	
<u>Patolojik Evre Grupları (pT)</u>			0.212
pT1/pT2	11 (%42.3)	23 (%30.4)	
pT3/pT4	15 (%57.7)	56 (%69.6)	
Tümör Çapı Ortalaması (cm.)	2.83±1.89 cm.	2.24±1.22 cm.	0.293
LVİ (+)	11 (%42.3)	48 (%60.8)	0.100
PNİ (+)	12 (%46.2)	52 (%65.8)	0.075
Öncü Lezyon (+)	14 (%53.8)	19 (%24.1)	0.005*
Lenf Nodu Metastazı (+)	8 (%30.8)	46 (%58.2)	0.015*
Genel Sağkalım (%)			
1 yıllık	%81	%66.6	
3 yıllık	%69	%31.6	
5 yıllık	%69	%25.5	

4.6.Ampuller Bölge Karsinomlarının Yerleşim Yerlerine Göre Karşılaştırılması

Ampulladaki yerleşimlerine göre olgular gruplandırıldığında; 16'sı (%14.41) intra-ampuller tip, 28'i (%25.23) ampuller-duktal tip, 12'si (%10.81) periampuller-duodenal tip, 55'i (%49.55) başka türlü sınıflanamayan-ampuller tip olarak izlendi (Şekil 16).



Şekil 16. Ampuller yerleşimlerine göre oluşturulan grupların dağılımı.

Yerleşim yeri grupları arasında; yaş ortalaması ($p=0.943$) ve cinsiyet ($p=0.317$) yönünden istatistiksel fark görülmedi. Ampuller-duktal (E/K:1.5), intra-ampuller (E/K:1.2) ve başka türlü sınıflanamayan-ampuller (E/K:2.2) grupta erkek cinsiyet baskın iken; periampuller-duodenal tip tümörler kadınlarda (E/K:0.7) daha sık izlendi.

Dört grup içerisinde; en büyük tümör çapı ortalaması periampuller-duodenal tipte (2.88 cm.) izlenirken, en küçük çaplı tümör grubu ampuller-duktal tip (1.68 cm.) idi. Ampuller-duktal tipte daha küçük çaplı tümör izlenmesi, istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.0001$).

Ampuller-duktal (%78.6) ve başka türlü sınıflanamayan-ampuller grupta (%78.2) en sık pankreatobiliyer tip adenokarsinom gözlenirken; periampuller-duodenal tipte en sık intestinal tip adenokarsinom (%58.3) dikkati çekti. Gruplar arasındaki bu fark, istatistiksel analizde anlamlı olarak tespit edildi ($p=0.003$). Ampuller yerleşim bölgelerine göre oluşturulan grupların histolojik tümör tipleri Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. Ampuller bölge yerleşimlerine göre oluşturulan grupların histolojik tümör tipleri

	İntra-ampuller (n=16)	Ampuller- duktal (n=28)	Periampuller- duodenal (n=12)	Sınıflanamayan (n=55)
İntestinal Tip Adenokarsinom	7 (%43.8)	4 (%14.2)	7 (%58.3)	8 (%14.6)
Pankreatobiliyer Tip Adenokarsinom	9 (%56.2)	22 (%78.6)	5 (%41.7)	43 (%78.2)
İnvaziv Papiller Tip Adenokarsinom	-	1 (%3.6)	-	2 (%3.6)
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	-	1 (%3.6)	-	-
Şeffaf Hücreli Karsinom	-	-	-	1 (%1.8)
Adenoskuamöz Karsinom	-	-	-	1 (%1.8)

İntra-ampuller (%56.3), ampuller-duktal (%64.3) ve başka türlü sınıflanamayan-ampuller (%78.2) grup içerisinde en sık ileri evre (pT3) tümörler görülürken; periampuller-duodenal grup içerisinde daha çok (%50) erken evre (pT1) tümörler izlendi. Başka türlü sınıflanamayan-ampuller grupta daha ileri evre tümörlerin görülmesi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$).

Patolojik evre gruplarına göre periampuller-duodenal grupta pT1/pT2 tümörler baskın iken (%58.3); diğer gruplarda pT3 tümör grubu baskın izlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç gözlenmedi ($p=0.056$).

Periampuller-duodenal ve intra-ampuller grupta en sık iyi diferansiye (derece 1) tümörler görülürken; ampuller-duktal ve başka türlü sınıflanamayan-ampuller grupta en sık orta derece diferansiye (derece 2) tümörler izlendi. Bununla birlikte, intra-ampuller ve periampuller-duodenal gruptaki kötü diferansiye (derece 3) tümörlerin olgu sayısının azlığı sebebiyle istatistiksel analiz yapılamadı.

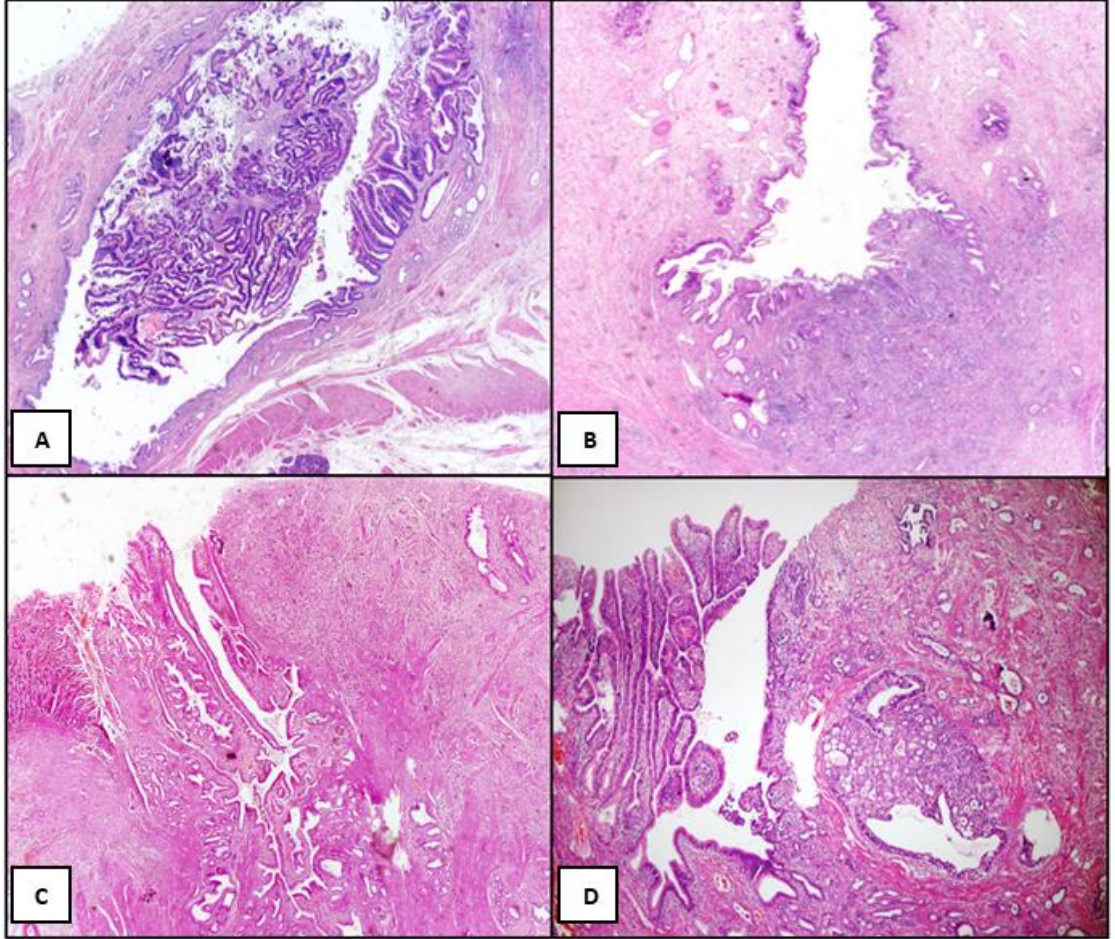
Lenfovasküler invazyon en sık başka türlü sınıflanamayan-ampuller (%67.3) ve ampuller-duktal grupta (%60.7) dikkati çekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.002$).

Perinöral invazyon ise en sık ampuller-duktal (%71.4) ve başka türlü sınıflanamayan-ampuller (%70.9) gruplarda izlenirken; bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.0001$).

İntra-ampuller (%93.8) ve periampuller-duodenal (%91.7) grupta öncü lezyon daha sık görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$).

En sık başka türlü sınıflanamayan-ampuller grupta (%60) lenf nodu metastazı izlenirken, periampuller-duodenal grupta lenf nodu metastazı saptanmadı. Periampuller-duodenal grupta lenf nodu metastazının görülmemesi, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.003$).

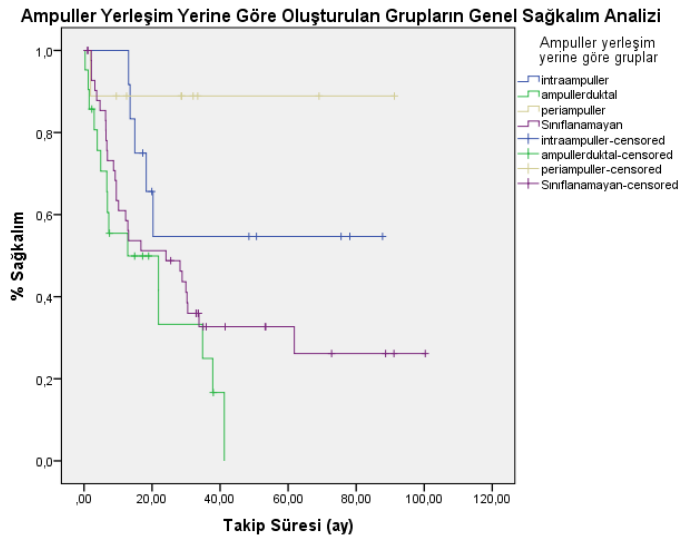
Kliniğimizde ampuller yerleşim yerlerine göre gruplandırılan dört farklı tümörün histopatolojik görünümü Şekil 17'dedir.



Şekil 17. A. İntra-ampuller tip. B. Ampuller-duktal tip. C. Periampuller-duodenal tip. D. Başka türlü sınıflanamayan, ampuller tip.

4.7. Ampuller Bölge Karsinomlarının Yerleşim Yerlerine Göre Sağkalım Analizi

Ampuller-duktal grup (ortalama sağkalım 19 ay) ile başka türlü sınıflanamayan-ampuller grubun (ortalama sağkalım 39 ay) en düşük sağkalım oranlarına sahip olduğu saptandı ve düşük genel sağkalım ile ilişkili oldukları gösterildi (p= 0.011) (Şekil 18).



Şekil 18. Ampuller yerleşimlerine göre oluşturulan grupların genel sağkalım eğrisi.

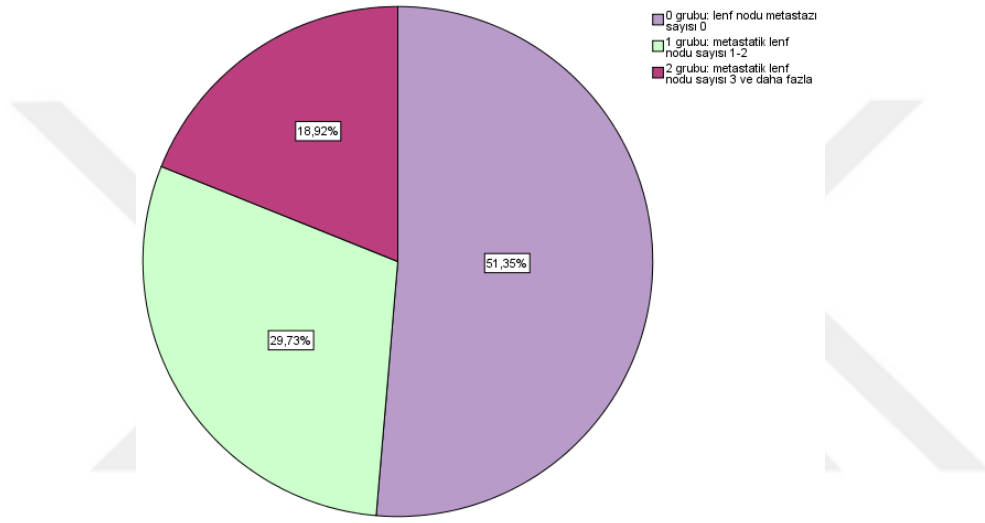
Ampuller yerleşim yerine göre oluşturulan grupların, demografik ve histopatolojik vve prognostik özellikleri Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Ampuller yerleşimlerine göre oluşturulan grupların demografik ve histopatolojik özellikleri

Değişken	İntra-Ampuller (n=16)	Ampuller-Duktal (n=28)	Periampuller-Duodenal (n=12)	Sınıflandırılmayan -Ampuller (n=55)	P değeri
Yaş (ortalama)	60.75±14.14	60.15±8.38	61.41±9.88	60.25±10.63	0.943
Cinsiyet					0.317
Kadın	7 (%43.8)	11 (%39.3)	7 (%58.3)	17 (%30.9)	
Erkek	9 (%56.3)	17 (%60.7)	5 (%41.7)	38 (%69.1)	
Adenokarsinom Subtipi					0.003*
İntestinal	7 (%43.8)	4 (%15.4)	7 (%58.3)	8 (%15.7)	
Pankreatobiliyer	9 (%56.3)	22 (%84.6)	5 (%41.7)	43 (%84.3)	
Histolojik Derece					Değerlendirilemedi
Derece 1	8 (%50)	10 (%36.9)	8 (%66.7)	11 (%22.4)	
Derece 2	7 (%43.8)	13 (%47.6)	4 (%33.3)	29 (%56.9)	
Derece 3	1 (%6.3)	4 (%15.5)	0	10 (%20.7)	
Patolojik Evre (pT)					0.001*
pT1	4 (%25)	4 (%14.4)	6 (%50)	1 (%1.8)	
pT2	3 (%18.8)	6 (%21.4)	2 (%16.7)	11 (%20)	
pT3	9 (%56.3)	18 (%64.3)	4 (%33.3)	43 (%78.2)	
pT4	0	0	0	0	
Patolojik Evre Grupları					0.056
pT1/pT2	7 (%43.8)	10 (%35.7)	7 (%58.3)	12 (%21.8)	
pT3/pT4	9 (%56.2)	18 (%64.3)	5 (%41.7)	43 (%78.2)	
Tümör Çapı Ortalaması (cm.)	2.67±1.56 cm.	1.68±0.79 cm.	2.88±2.22 cm.	2.61±1.36 cm.	<0.0001*
LVİ (+)	8 (%50)	17 (%60.7)	1 (%8.3)	37 (%67.3)	0.002*
PNİ (+)	7 (%43.8)	20 (%71.4)	1 (%8.3)	39 (%70.9)	<0.0001*
Öncü Lezyon (+)	15 (%93.8)	1 (%3.6)	11 (%91.7)	6 (%10.9)	<0.0001*
Lenf Nodu Metastazı (+)	8 (%50)	14 (%50)	0	33 (%60)	0.003*
Genel Sağkalım (%)					
1 yıllık	%91.7	%55.5	%88.9	%61	
3 yıllık	%54.7	%25	%88.9	%32.7	
5 yıllık	%54.7	%16	%88.9	%32.7	

4.8.Lenf Nodu Gruplarına Göre Analiz

Lenf nodu metastazı durumuna göre olgular gruplandırıldığında; 57 olguda metastaz izlenmezken (N0), 33 olguda 1-2 lenf nodunda (N1), 21 olguda 3 veya daha fazla lenf nodunda (N2) metastaz saptandı. Lenf nodu gruplarının şematik gösterimi Şekil 19'dadır.



Şekil 19. Metastatik lenf nodu sayısına göre oluşturulan grupların genel dağılımı.

Tümör çapı ile lenf nodu grupları arasında istatistiksel anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0.301$).

Lenf nodu metastazı sayısına göre oluşturulan gruplar ampuller yerleşimlerine göre değerlendirildiğinde; N1 ve N2 grubu içerisinde en sık başka türlü sınıflanamayan-ampuller tip tümörler izlendi ancak gruplardaki olgu sayısı azlığı nedeniyle istatistiksel değerlendirilme yapılamadı.

N1 (%84.4) ve N2 (%85.7) grubunda pankreatobiliyer tip adenokarsinomların, intestinal tipe göre daha baskın olduğu dikkati çekti. Ancak istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmedi ($p=0.068$).

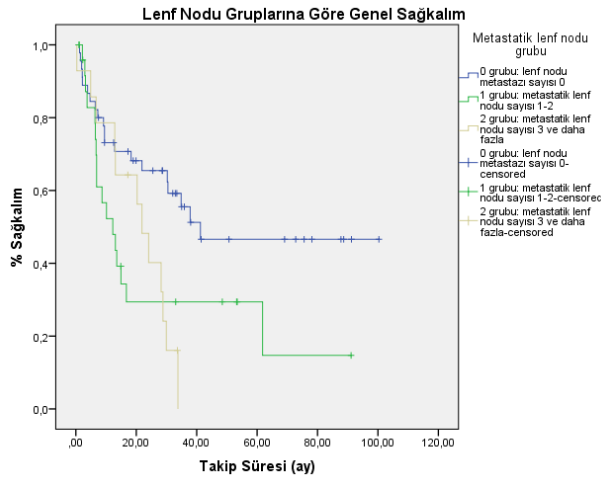
N1 (%75.8) ve N2 (%90.4) gruplarında pT3 tümörlerin baskın olduğu dikkati çekti. Lenf nodu metastazı sayısı artışının daha ileri evre tümörlerde görülmesi, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$).

Lenfovasküler invazyon en sık (%84.8) N2 grubunda izlenirken, lenf nodu metastazı sayısı ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.0001$)

En sık N2 grubunda (%85.7) izlenen perinöral invazyon ile lenf nodu metastazı sayısı arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.0001$).

4.9. Lenf Nodu Gruplarının Sağkalım Analizi

N0, N1 ve N2 gruplarının ortalama sağkalımları sırasıyla 56, 28 ve 20 ay idi. Metastatik lenf nodu sayısı artışı ile düşük genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.016$) (Şekil 20).



Şekil 20. Metastatik lenf nodu sayısında göre oluşturulan grupların genel sağkalım eğrisi.

Metastatik lenf nodu sayısına göre oluşturulan grupların histopatolojik özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Metastatik lenf nodu sayısında göre oluşturulan grupların histopatolojik özellikleri

Değişken	N0 (n=57)	N1 (n=33)	N2 (n=21)	P değeri
<u>Yerleşim Yerine Göre</u>				Değerlendirilemedi
İntra-ampuller	8 (%14)	5 (%15.2)	3 (%14.3)	
Ampuller-duktal	14 (%24.6)	7 (%21.2)	7 (%33.3)	
Periampuller-Duodenal	12 (%21.1)	0	0	
Sınıflandırılmayan	23 (%40.4)	21 (%63.6)	11 (%52.4)	
<u>Adenokarsinom subtipi</u>				0.068
İntestinal	18 (%34.6)	5 (%15.6)	3 (%14.3)	
Pankreatobiliyer	34 (%65.4)	27 (%84.4)	18 (%85.7)	
<u>Patolojik Evre (pT)</u>				0.001*
pT1	14 (%24.6)	0	1 (%4.8)	
pT2	13 (%22.8)	8 (%24.2)	1 (%4.8)	
pT3	30 (%52.6)	25 (%75.8)	19 (%90.4)	
<u>Patolojik Evre Grupları</u>				0.005*
pT1/pT2	26 (%45.6)	8 (%24.2)	2 (%9.5)	
pT3/pT4	31 (%54.4)	25 (%75.8)	19 (%90.5)	
<u>Tümör capı</u>				0.301
2 cm./2 cm.'den küçük	37 (%64.9)	16 (%48.5)	13 (%61.9)	
2 cm.den büyük	20 (%35.1)	17(%51.5)	8 (%38.1)	
<u>LVİ (+)</u>				<0.0001*
	17 (%29.8)	28 (%84.8)	18 (%85.7)	
<u>PNİ (+)</u>				<0.0001*
	24 (%42.1)	25 (%75.8)	18 (%85.7)	
<u>Genel Sağkalım (%)</u>				
1 yıllık	%73.1	%47.9	%71.4	
3 yıllık	%55.5	%29.4	%0	
5 yıllık	%46.6	%29.4	%0	

5.TARTIŞMA

Ampuller tümörler, diğer gastrointestinal sistem maligniteleri içinde daha nadir görülmekle birlikte ince barsakta görülen tümörler içerisinde en sık görülen grubu oluşturur (11). Klinikte hastalarda karın ağrısı, kilo kaybı, sarılık, anemi gibi semptomlar oluşturması sebebi ile ince barsak malignitelerine göre daha erken tanınabilmektedir. Endoskopik USG, BT ve ERCP gibi yöntemlerin yaygınlaşması ampuller tümörlerin tanısını bir miktar kolaylaştırmıştır (5,6).

Tanım olarak ampuller tümörler; ampullanın merkezinden kaynaklanan, ampullayı çepeçevre saran ya da ampullanın lokalizasyonunu tamamen değiştiren tümörler olarak bilinmektedir (17,48). Ancak bu bölgede yer alan özellikle büyük çaplı tümörlerin, kökenini bulmak güç olabilir.

Ampuller tümörler genellikle ileri yaşta (6-8. dekat) görülmektedir. Çalışmamızda değerlendirilen 111 olgunun ortalama yaşı 60.77 (39-85) olarak izlenirken; O'connel ve ark.'nın çalışmasında olguların yaş ortalaması 65.4 (23-90), Morini ve ark.'nın çalışmasında 65 (27-79) olarak saptanmıştır (22,75). Olguların cinsiyet dağılımı yönünden literatür incelendiğinde, ampuller tümörlerin erkeklerde daha sık görüldüğü dikkati çekti. Adsay ve ark.'nın 249 olgudan oluşan çalışmasında olguların 149'u (%59.6) erkek, 100'ü (%40.4) kadın iken; bizim çalışmamızda da olgularımızın 69'u (%62.2) erkek, 42'si (%37.8) kadın idi (10). Başka bir çalışmada ise erkeklerin oranı %58.8 olarak saptanmıştır (79).

Tümör çapı ile ilgili yapılan çalışmalarda; Okano ve ark.'nın çalışmasında tümör çapı ortalaması 2.1 cm., Yun ve ark.'nın çalışmasında 2.58 cm., Adsay ve ark.'nın çalışmasında 2.6 cm. olarak ölçülürken bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak 2.4±1.44 cm. olarak saptandı. Bazı çalışmalarda olguların tümör çaplarına göre 2 cm./2 cm.'den küçük ve 2 cm.'den büyük olarak gruplandırılarak incelendiği görüldü. Buna göre Sierzega ve ark.'nın çalışmasında 65 olgu 2 cm./2 cm.'den küçük, 46 olgu 2 cm.'den büyük çaplı olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 47 olgu 2 cm./2 cm.'den küçük çapta izlenirken, 38 olgu 2 cm.'den büyük çaplı olarak saptandı. İki grubun sağkalımlarını da analiz eden

Sierzega ve ark., 2 cm. ve daha küçük çaplı tümörlerin medyan sağkalımını 61.8 ay, 2 cm.'den büyük çaplı tümörlerin medyan sağkalımını ise 67.2 ay olarak saptamış ancak iki grup arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark görmemiştir (80). Bizim çalışmamızda da, tümör çapı 2 cm. ve daha daha küçük çaplı grubun daha düşük genel sağkalım oranlarına sahip olduğu izlendi. İki cm. ve daha küçük çaplı tümörlerde 5 yıllık genel sağkalım %29.8 iken; 2 cm'den büyük çaplı grupta ise %39 olarak izlenmiş olup, iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark görülmedi ($p=0.91$).

Ampuller tümörler içerisinde özellikle intestinal tip adenokarsinomların büyük kısmının adenom ile ilişkili olduğu bilinmekte ve adenomdan kaynaklanan tümörlerin, diğerlerine göre daha küçük çaplı ve daha iyi prognozlu olduğu bildirilmektedir (11). Ang ve ark.'nın 105 olgudan oluşan çalışmasında %25 olguda öncü lezyon saptanmış olup; tamamı intestinal tip adenom olarak belirtilmiştir. Öncü lezyonun eşlik ettiği bu tümörler içerisinde; 19 intestinal tip adenokarsinom, 1 pankreatobiliyer tip adenokarsinom, 2 müsinöz karsinom, 2 mikst karsinom, 2 kötü diferansiye karsinom olgusu izlenmiştir (81). Bizim çalışmamızda ise 33 (%29.7) olguda öncü lezyon gözlemlendi. On altı olguda (%48) noninvaziv papiller neoplazi görülürken bu olguların hepsi pankreatobiliyer tip adenokarsinom idi. Öncü lezyonu adenom olan 15 (%45) olgunun 13'ü intestinal tip adenokarsinom, 2'si pankreatobiliyer tip adenokarsinom idi. İki (%6) olguda flat intraepitelyal neoplazi izlenirken; bu olguların 1'i intestinal tip adenokarsinom ve 1'i pankreatobiliyer tip adenokarsinom idi.

Çalışmamızda olguların patolojik evrelerine göre dağılımı incelendiğinde; en sık pT3 (%66.7) tümör izlenirken, en az pT1 (%13.5) tümör gözlemlendi. pT4 tümör ise izlenmedi. Sonuçlarımızla benzer şekilde Kang ve ark.'nın çalışmasında %44.7 ile en sık pT3, %4.4 ile en az pT4 tümör saptanırken; O. Colussi ve ark.'nın çalışmasında da %37.5 ile en sık pT3, % 9.9 ile en az pT4 tümör izlenmiştir (78,82). Okano ve ark.'nın çalışmasında ise pT2 ve pT3 tümörler eşit oranlarda (%31.4) izlenirken, en az pT4 (%2.3) tümörler görülmüştür (83).

Patolojik evre ile genel sağkalım arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Ampuller tümörlerin prognozunda, lenf nodu metastazından sonra en önemli parametrenin tümör derinliği olduğu bildirilmektedir (21,84–86). Patolojik evre yönünden sağkalımları karşılaştıran Sierzega ve ark.'nın çalışmasında pT1 tümörler içerisindeki tüm hastalar sağ olarak bulunurken, diğer grupların medyan sağkalımları pT2, pT3 ve pT4 sırasıyla; 63.9, 47.2, 16.6 ay olarak saptanmıştır ve ileri patolojik evre ile düşük genel sağkalım arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (80). Çalışmamızda pT1, pT2 ve pT3 tümörler için medyan sağkalım sırasıyla 65.6, 53.9, 34 ay olarak saptandı ve literatürle benzer şekilde ileri patolojik evre ile düşük genel sağkalım arasında anlamlı ilişki gözlemlendi ($p=0.018$).

Literatürde patolojik evre ile genel sağkalım ilişkisini araştıran bazı çalışmalarda olgular, pT1/pT2 ile pT3/pT4 olarak gruplandırılarak değerlendirmeye alınmıştır. Yun ve ark.'nın çalışmasında pT1/pT2 tümörlerin 5 yıllık genel sağkalımı %95.2 iken, pT3/pT4 tümörlerin %45.4 olarak izlenmiş ve istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (87). Bizim çalışmamızda da pT1/pT2 ve pT3 tümörler için 5 yıllık genel sağkalım sırasıyla %55.5 ve %26.4 olarak izlendi ve iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.005$).

Ampuller tümörleri histolojik derecelerine göre değerlendiren çalışmalar incelendiğinde, Kang ve ark., olgularının %26.7'sini iyi diferansiye (derece 1), %59.7'sini orta diferansiye (derece 2), %12.9'unu kötü diferansiye (derece 3); O Colussi ve ark. ise olgularının %46.7'sini iyi diferansiye (derece 1), %33.6'sını orta diferansiye (derece 2), %8.5'ini kötü diferansiye (derece 3) olarak izlemiştir (78,82). Bizim çalışmamızda en sık orta derece diferansiye (derece 2) (%48.6) tümörler görülürken, en az (%13.5) kötü diferansiye (derece 3) tümörler izlendi.

Ampuller tümörlerde, tümörün histolojik derecesi de prognozu etkileyen faktörler arasında yer almaktadır (86). Literatürde, tümörün histolojik derecesi ile genel sağkalım ilişkisini kanıtlamaya çalışan birçok çalışmada tümörler; iyi diferansiye (derece 1) ve orta (derece 2)/kötü (derece 3) diferansiye olmak üzere gruplandırılarak değerlendirme yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde, iyi diferansiye tümörlerde 5 yıllık genel sağkalım %74.4, orta/kötü diferansiye tümörlerde ise %44.8

olarak izlenmiş ve iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmıştır (86). Sierzega ve ark. ise tümörlerin medyan sağkalımlarını değerlendirmiş ancak gruplar arasında prognostik açıdan istatistiksel fark izlememiştir. Bu çalışmada iyi diferansiye grupta medyan sağkalımı 77.3 ay, orta/kötü diferansiye grupta ise 43.1 ay olarak belirtmiştir (80). Bizim çalışmamızda ise iyi diferansiye tümör grubunun medyan sağkalımı 41.23, orta/kötü diferansiye grubun medyan sağkalımı 20.26 ay olarak saptandı. Olgularımızın medyan sağkalımları literatür verilerine göre daha düşük izlenmekle birlikte, tümör diferansiyasyonunun azalması ile düşük genel sağkalım arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptandı ($p=0.001$).

Literatürde, lenfovasküler invazyonun bağımsız prognostik faktör olduğunu kanıtlayan çok sayıda çalışma mevcuttur (88). Örneğin Sakata ve ark.'nın çalışmasında, lenfovasküler invazyon görülen ve görülmeyen olguların 5 ve 10 yıllık genel sağkalımları araştırılmış; lenfovasküler invazyon görülen grup için sağkalımlar sırasıyla %44 ve %34; görülmeyen grup için sağkalımlar sırasıyla %95 ve %88 olarak izlenmiş ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmüştür (89). Çalışmamızda da literatürü destekler şekilde, lenfovasküler invazyon izlenen olguların 5 yıllık genel sağkalımı % 17.5, izlenmeyen olguların ise %54.9 olarak saptandı ve lenfovasküler invazyon ile düşük genel sağkalım arasında anlamlı ilişki izlendi ($p<0.0001$).

Perinöral invazyon ile düşük genel sağkalım oranları arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar incelendiğinde; Sierzega ve ark., perinöral invazyon görülen ve görülmeyen olguların medyan sağkalımlarını sırasıyla 48.2 ay ve 80.3 ay; Kang ve ark. ise sırasıyla 29 ve 83 ay olarak saptamış ve perinöral invazyonun düşük genel sağkalımla ilişkili olduğunu belirtmiştir (78,80). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde perinöral invazyon görülen ve görülmeyen olguların medyan sağkalımı sırasıyla; 28.8 ve 59.6 ay olarak izlendi ve perinöral invazyon ile düşük genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.001$).

Literatürdeki birçok çalışmada, lenf nodu metastazı ile düşük genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki kanıtlanmıştır (80,89–94). Genel sağkalım (20,95,96) ve progresyonsuz sağkalımla (97,98) ilişkilendirilen lenf nodu metastazı

varlığı, önemli bir prognostik belirteçtir. Çok değişkenli analizlerin bir kısmında da lenf nodu metastazı varlığı, prognostik önemini korumaktadır (21,99–101). Çalışmamızda, olgulardan diseke edilen lenf nodu sayılarının ortalaması 12.63 (2-35) iken; lenf nodu metastazı 55 (%49.5) olguda izlendi. Balcı ve ark.'nın çalışmasında ise diseke edilen ortalama lenf nodu sayısı 11 (1-61) iken, 142 (% 45) olguda metastaz görülmüştür (77). Morini ve ark.'nın çalışmasında olguların %48.6'sında, O. Colussi ve ark.'nın çalışmasında olguların %48.7'sinde lenf nodu metastazı izlenmiştir (75,82). Lenf nodu metastazı ile genel sağkalım ilişkisini değerlendiren Sierzega ve ark.'nın çalışmasında, lenf nodu metastazı görülmeyen olgularda medyan sağkalım 114 ay iken, metastaz görülen olgularda medyan sağkalım 20 ay olarak izlenmiştir (80). Çalışmamızda lenf nodu metastazı görülmeyen olguların medyan sağkalımı 41.2 ay, metastaz görülen olguların ise 14.9 ay olarak gözlemlendi. O'Connell ve ark.'nın (1301 olguluk bir seride) çalışmasında lenf nodu metastazı olan ve olmayan olguların 10 yıllık genel sağkalımları karşılaştırılmıştır. Lenf nodu metastazı görülen grupta genel sağkalım %21.9 iken; görülmeyen grupta %54.1 olarak saptanmıştır (22). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde lenf nodu metastazı görülen olgularda 5 yıllık genel sağkalım %22.9; görülmeyen olgularda %45.6 olarak izlendi ve lenf nodu metastazı ile düşük genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.01).

Ampuller bölge tümörlerinde bilindiği üzere prognoz genellikle kötüdür ve literatürde sağkalım oranları 1, 3 ve 5 yıllık yüzdeler ile değerlendirilmiştir. Balcı ve ark.'nın çalışmasında 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım sırasıyla; %85, %63, %49 olarak izlenmiştir (102). de Paiva ve ark. 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalımları %90.3, %71.5 ve %64.2 olarak belirtmiştir (101). Okano ve ark. ise 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranlarını %90, %72.3 ve %69.1 olarak saptamıştır (83). Bizim çalışmamızda; 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalım sırasıyla; %67, %39 ve %34.5 olmak üzere literatürden daha düşük oranlar gözlemlendi. Medyan sağkalımın değerlendirildiği çalışmalarda, de Paiva ve ark. medyan sağkalımı 128.2 ay, Zhou ve ark. 52 ay, Farid ve ark. ise 26 ay olarak saptamıştır (101,103,104). Çalışmamızda ise medyan sağkalım süresi de 28.23 ay ile literatüre göre daha düşük oranda idi. Genel sağkalımdaki bu farkın sebebi çalışmamızda daha kötü prognoz ile seyreden pankreatobiliyer tip adenokarsinomun

daha sık görülmesi, olgularımızın büyük bir kısmının ileri evre (pT3) olması ve hastaların bir kısmının takip ve tedavi modalitelerine yeterli uyum göstermemesi olabilir.

Ampuller bölge tümörleri, ampullanın kompleks anatomik yapısı nedeniyle pankreatik kanal, distal safra yolu, ampulla ve duodenum epitelinden köken alabilmektedir. Histolojik olarak da birbirine benzeyen bu tümörlerin köken aldığı doku tipine göre farklı prognoz gösterebileceği düşünülmüştür. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda, bu bölge tümörlerinin büyük kısmının adenokarsinomlardan oluştuğu ve genellikle pankreatobiliyer ve intestinal tip olmak üzere iki ana morfolojik görünümde olduğu izlenmiştir. İlk defa Kimura ve ark., daha sonra Albores-Saavedra ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda adenokarsinomlar, intestinal tip ve pankreatobiliyer tip adenokarsinom olmak üzere sınıflandırılmıştır (15,17,105). Literatür incelendiğinde çok sayıda çalışmada, histopatolojik ve prognostik açıdan iki subtipin belirgin farklılıklar gösterdiği kanıtlanmıştır (99–101,106). En son yayınlanan DSÖ 2010 ampuller tümörler sınıflamasında da adenokarsinomlar için pankreatobiliyer ve intestinal tip olmak üzere iki subtip tanımlanmıştır. Bu iki subtipin birbirinden ayrılması çoğunlukla H&E kesitlerde, tümörlerin histopatolojik özellikleri ile mümkün olmaktadır ancak özellikle CK7, CK20, CDX2 ve MUC1 gibi immunhistokimyasal belirteçler uygulanarak bu ayrımın daha kolay ve güvenli yapılabileceği bildirilmektedir. Çalışmamızda intestinal ve pankreatobiliyer tip adenokarsinom ayrımında H&E kesitler değerlendirilmiş olup, ek tanısal yöntemler kullanılmadı.

Ampuller bölge tümörleri bölgenin hibrid histolojisi sebebi ile birden fazla epitelden köken alabilmektedir. Bu sebeple bazı tümörlerde, intestinal ve pankreatobiliyer tip adenokarsinomlar birlikte görülebilmektedir (10,81,102,107,108). Bizim çalışmamızda görülen mikst tümörlerde, dominant olan tümör, tümör tipi olarak kabul edildi. Literatürdeki çalışmalar adenokarsinomun histolojik subtipi yönünden incelendiğinde oldukça farklı sonuçlar görülmektedir. Çalışmalarda, genellikle H&E bulgulara ek olarak tanıların, İHK.'sal yöntemlerle de desteklenmiş olduğu görülmüştür. Balcı ve ark.'nın 313 olguluk çalışmasında tümör subtipleri; %55 pankreatobiliyer tip adenokarsinom, %22 intestinal tip

adenokarsinom, %23 mikst ve diğer tümörler olarak belirtilmiştir (77). Balcı ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde, literatürde pankreatobiliyer tip adenokarsinomların intestinal tip adenokarsinomdan daha sık olduğunu savunan çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda pankreatobiliyer tip adenokarsinomların yüzdesi %44 ile %72 arasında değişmektedir. Roh ve ark. %64.7 pankreatobiliyer, %35.3 intestinal; de Paiva ve ark. %48.5 pankreatobiliyer, %44.3 intestinal, %7.2 diğer tümörler; Morini ve ark. %48.6 pankreatobiliyer, %43.1 intestinal ve %8.3 diğer tümörler olarak saptamış olup; pankreatobiliyer tip adenokarsinomların baskın olarak görüldüğünü belirtmektedir (15,75,103,109). Buna karşın; Okano ve ark.'nın 86 olgudan oluşan çalışmasında olguların %60.6'sı intestinal, %39.4'ü pankreatobiliyer tip adenokarsinom; Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nin çalışmasında %49 intestinal, %22 pankreatobiliyer tip adenokarsinom olmak üzere intestinal tip adenokarsinomlar baskın olarak saptanmıştır (17,83). Bizim çalışmamız ise %71.2 pankreatobiliyer tip adenokarsinom, %23.4 intestinal tip adenokarsinom, %5.4 diğer tümörlerden oluşmakta idi ve pankreatobiliyer tip adenokarsinom, intestinal tipe göre oldukça baskın idi.

İki histolojik grubu ortalama yaşlarına göre değerlendiren de Paiva ve ark., intestinal tip adenokarsinom grubunda ortalama yaşı 60.5 ± 12 olarak bulurken, pankreatobiliyer tip adenokarsinom grubunda 57.8 ± 13.6 olarak saptamıştır ve yaş ortalaması bakımından iki subtip arasında istatistiksel fark gözlememiştir (101). Bizim olgularımızda ise iki grubun yaş ortalamaları birbirine çok yakın idi. İntestinal tip adenokarsinom grubunda yaş ortalaması 60.30 ± 9.60 iken, pankreatobiliyer tip adenokarsinom grubunda 60.91 ± 11.03 olarak izlendi. İki grup arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı fark görülmedi ($p=0.803$).

de Paiva ve ark.'nın iki subtipi kıyaslayan çalışmasında, iki grupta da erkek cinsiyeti baskın olarak izlenmiştir. İntestinal tip adenokarsinom grubu içerisinde %65.1 erkek mevcutken, pankreatobiliyer tip adenokarsinom grubu içerisinde %55.3 erkek saptanmıştır (101). Morini ve ark., iki histolojik grupta da erkek baskınlığını belirtmiş ancak istatistiksel anlamda ilişki gösterememiştir (75). Bizim çalışmamızda da her iki grupta erkek sayısı daha fazla olarak izlense de gruplar arasında cinsiyet yönünden anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0.873$).

Literatürde pankreatobiliyer tip adenokarsinomlarda kötü diferansiyasyonun (derece 3) daha sık görüldüğünü savunan ve bu ilişkiyi istatistiksel olarak kanıtlayan çalışmalar ile birlikte, bu ilişkiyi istatistiksel anlamda kanıtlayamayan çalışmalar da mevcuttur (74,99,101). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde kötü diferansiye tümörler; pankreatobiliyer tip adenokarsinomlarda (%16.5), intestinal tip adenokarsinoma (%3.8) göre daha fazla izlenmiş olmakla birlikte istatistiksel anlamlı ilişki gözlenemedi ($p=0.172$).

İntestinal tip ve pankreatobiliyer tip adenokarsinomları patolojik evre bakımından karşılaştıran Kim ve ark., intestinal tip adenokarsinom grubunda olguların %19'unda, pankreatobiliyer tip adenokarsinom grubunda olguların %43.5'inde, patolojik evreyi pT3/pT4 olarak belirtmiş ve pankreatobiliyer tipde daha ileri patolojik evrenin görülmesini istatistiksel anlamlı olarak değerlendirmiştir (99). Morini ve ark., intestinal tip adenokarsinom olgularının %51'ini; pankreatobiliyer tip adenokarsinom olgularının %60'ını pT3/pT4 olarak saptamıştır ancak istatistiksel ilişkiyi gösterememiştir (75). Bizim olgularımızda da pankreatobiliyer tip adenokarsinom grubunda (%69.6), intestinal tipe göre (%57.7) ileri evre tümörler daha sık görülmekle birlikte iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenemedi ($p=0.212$).

de Paiva ve ark. iki subtipin tümör çapı ortalamalarını karşılaştırmış ve anlamlı fark gözlememiştir. Bu çalışmada, intestinal tip adenokarsinom grubunun ortalama çapı 2.66 ± 1.52 cm., pankreatobiliyer tip adenokarsinomların ortalama çapı 2.32 ± 1.16 cm. olarak izlenmiştir. Bizim olgularımızın tümör çapı ortalamaları ise intestinal tip için 2.83 ± 1.89 , pankreatobiliyer tip için 2.24 ± 1.22 cm. idi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.293$).

Pankreatobiliyer tip adenokarsinomda perinöral invazyonun daha sık görülmesi ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur (74,99,101). Carter ve ark.'nın çalışmasında ise iki grup, perinöral invazyon yönünden benzer olarak değerlendirilmiştir (106). Bizim çalışmamızda ise; perinöral invazyon pankreatobiliyer tip adenokarsinomlarda (%65.8), intestinal tip adenokarsinoma

(%46.2) göre daha sık görülmekle birlikte; perinöral invazyon açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.075$).

Literatürde, iki histolojik subtip arasında lenf nodu metastazı açısından anlamlı fark olduğunu savunan çalışmalar yer almaktadır. Kore'den Kim ve ark.'nın çalışmasında, intestinal tip adenokarsinomların %23.8'inde lenf nodu metastazı izlenirken, pankreatobiliyer tip adenokarsinomların %50'sinde lenf nodu metastazı saptanmıştır (99). de Paiva ve ark., pankreatobiliyer tip adenokarsinomlarda (%46.8) intestinal tip adenokarsinoma (%18.6) göre daha sık lenf nodu metastazı gözlemiştir (101). Kimura ve ark.'nın çalışmasında da pankreatobiliyer tip adenokarsinom olgularının %55.3'ünde, intestinal tip adenokarsinom olgularının %18.2'sinde lenf nodu metastazı saptanmıştır (110). Bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde pankreatobiliyer tip adenokarsinomda lenf nodu metastazı daha sık izlenmiş olup, istatistiksel olarak iki subtip arasında anlamlı fark görüldü ($p=0.015$).

İki grubu lenfovasküler invazyon yönünden inceleyen Kim ve ark.; pankreatobiliyer tip adenokarsinomlarda (%67.7), intestinal tip adenokarsinoma (%52.4) göre daha sık lenfovasküler invazyon izlenmiş ancak istatistiksel anlamlı fark görmemiştir (99). Okano ve ark.'nın çalışmasında iki grup, lenfatik ve vasküler invazyon olarak ayrı ayrı değerlendirilmiş olup; pankreatobiliyer grupta %88.9 lenfatik, %66.7 vasküler invazyon saptanırken; intestinal grupta %45.9 lenfatik, %37.8 vasküler invazyon izlenmiştir ve iki grup arasında iki parametre için de anlamlı fark saptanmıştır (83). de Paiva ve ark.'nın çalışmasında da iki subtip lenfatik ve vasküler invazyon olarak ayrı değerlendirilmiş olup; pankreatobiliyer grupta %38.3 lenfatik, %8.5 vasküler invazyon; intestinal grupta %18.6 lenfatik, %4.7 vasküler invazyon görülmüştür. Aynı çalışmada lenfatik invazyon yönünden iki grup arasında anlamlı fark gözlenirken, vasküler invazyon yönünden fark gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde pankreatobiliyer tip adenokarsinomlarda (%60.8), intestinal tip adenokarsinoma (%42.3) göre daha sık lenfovasküler invazyon izlenirken; iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark gösterilemedi ($p=0.100$).

Ampulla üç ayrı anatomik ve fizyolojik yapının birleşimi ile oluşmuş kompleks bir alan olması sebebi ile farklı epitel tiplerine sahiptir. Papilla bu farklı epitellerin bulunduğu ve kaynaştığı bölgedir. Duodenum kısmı, intestinal tip epitelle örtülü iken, distal safra yolu ve pankreas kanalı pankreatobiliyer tip epitelle döşelidir. Bu sebeple, ampuller bölge tümörlerinin heterojen ve farklı yönlerde diferansiyasyon göstermeleri beklenen bir sonuçtur. Ampuller tümörler, histolojik subtiplerine göre farklı gruplara ayrıldığı gibi, bu tümörlerin köken aldıkları bölgeye ya da yerleştikleri kompartmanlara göre de sınıflandırılması için yapılan çalışmalar mevcuttur. Daha çok makroskopik özelliklerine göre yapılan bu alt grup çalışmaları incelendiğinde; Cubilla ve Fitzgerald ve ark.'nın: intraampuller, periampuller, mikst tip olmak üzere üç; Tasaka ve ark.'nın: intramural büyümüş tip, dışarı doğru protrüde büyümüş tip ve ülsere tip olmak üzere üç; Klimstra ve ark.'nın: intraampuller, periampuller-duodenal, mikst ekzofitik ve mikst ülsere olmak üzere dört tip olarak tanımladıkları çalışmalar bulunmaktadır (17,111,112). Amerikan Patoloji Derneği ise intra-ampuller (intra-ampuller papiller-tübüler neoplaziden köken alan ve ampuller-duktal (pankreatobiliyer tip)), peri-ampuller/ampuller duodenal (papillanın duodenal yüzeyinden köken alan) ve mikst (intra-ampuller ve peri-ampuller) tip olarak üç grup tanımlamaktadır (9). Adsay ve ark. ise ampulladaki yerleşimlerine göre olguları; periampuller-duodenal, intra-ampuller, ampuller-duktal ve başka türlü sınıflanamayan-ampuller tip olarak dört grupta sınıflandırmaktadır. Adsay ve ark. bu sınıflandırma ile oluşturulan dört grubun; makroskopik ve histopatolojik özellikleri ile birlikte prognostik farklarını da ortaya koymuştur. Bu çalışmada; 61 (%25) intraampuller, 36 (%15) ampuller-duktal, 12 (%5) periampuller-duodenal ve 140 (%55) başka türlü sınıflanmayan-ampuller olgu izlemiştir (10). Balcı ve ark.'nın çalışmasında oranlar; %22 intra-ampuller, %19 ampuller-duktal, %8 periampuller-duodenal ve %51 başka türlü sınıflanmayan-ampuller şeklindedir. Literatür gözden geçirildiğinde; ampuller tümörleri bu sınıflamaya göre ayıran başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise Adsay ile Balcı ve ark.'nın çalışması ile uyumlu şekilde en sık başka türlü sınıflanmayan-ampuller tip (%49.5), en az periampuller-duodenal tip (%10.8) izlendi. İntra-ampuller tümörler ise %14.4 olarak saptandı. Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda ampuller duktal grup, intra-ampuller gruba göre daha fazla oranda (%25.2) görüldü. Bu fark; tümörlerin köken

aldığı bölgenin ve tümörün ampulla içerisindeki yerleşiminin belirlenmesinin özellikle geriye dönük çalışmalarda oldukça zor olmasından kaynaklanabilir ya da coğrafi bir özellik olabilir. Tümörün ampuller bölge yerleşiminin en doğru şekilde saptanabilmesi için; pankreatikoduodenektomi materyallerinin makroskopik incelenmesi esnasında tümörlerin bu gözle değerlendirilmesi ve klinik, endoskopik ve radyolojik bulgular ile birlikte incelenmesi gerekmektedir. Adsay ve ark.'nın çalışmasında, pankreatikoduodenektomi materyallerine oryantasyon için en uygun açma yöntemi olarak öncelikle koledokun bir prob yardımı ile belirlenmesi ve sonrasında ampullanın karşı yüzünden duodenumun açılması ilk yapılması gereken işlem olarak belirtilmektedir. Sonrasında papilla majör, ampuller orifis ve çevre duodenum mukozasının değerlendirilmesi ve mümkünse fotoğraflanması önerilmektedir. Pankreatik kanalı belirleyecek diğer prob ile koledokta yer alan probtan birlikte geçecek şekilde tek bir kesit ile materyalin açılması en iyi yöntem olarak bildirilmektedir. Bu yöntemin mümkün olmadığı durumlarda koledok boyunca uzunca bir kesit ve devamında aynı hat boyunca pankreasa kesit atılması önerilmektedir. Bu teknik ile açılan pankreatotektomi materyalinde duodenal lümene doğru büyümüş, ampuller orifisi tıkayan ve orifisi kenara doğru iten, ampuller kanal içerisinde izlenmeyen ya da kanal içerisinde çok az (tümörün %25'inden azı) izlenen, büyük polipoid ya da ülserovejetan görünümdeki tümörler periampuller-duodenal karsinomları düşündürmektedir. Ampullada polipoid görünüm olmaksızın mukoza ile dōşeli düğme benzeri kabarıklık oluşturan ve kesitlerinde duvara sınırlı, intraluminal büyüme göstermeyen tümörler ise ampuller-duktal grupta görülmektedir. Koledok içerisinde polipoid nitelikte büyümüş ve ampullayı genişletmiş görünümde, kesitlerinde lümeni dolduran tümörler ise intra-ampuller grupta izlenmektedir. Belli bir grubun özelliklerini taşımayan tümörler ise başka türlü sınıflanamayan ampuller grubu oluşturmaktadır.

Adsay ve ark., ortalama yaşı; intra-ampuller grup için 64, ampuller-duktal grup için 69, periampuller-duodenal grup için 59 ve başka türlü sınıflanamayan ampuller grup için 65 olarak saptamış ve gruplar arasında ortalama yaş açısından anlamlı fark gözlemlemiştir. Çalışmada periampuller-duodenal grup, en genç hasta grubunu içerirken, en yaşlı populasyonun ampuller-duktal grupta olduğu

vurgulanmıştır (10). Bizim çalışmamızda ise dört grubun yaş ortalamaları birbirine çok yakın olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiki anlamda fark gözlenmedi ($p=0.943$). (İntra-ampuller grup 60.75 ± 14.14 , ampuller-duktal grup 61.53 ± 8.38 , periampuller-duodenal grup 61.41 ± 9.88 ve başka türlü sınıflanamayan ampuller grup 60.25 ± 10.63).

Adsay ve ark.'nın çalışmasında, cinsiyet oranları incelendiğinde; E/K oranı intra-ampuller grupta:2.2, ampuller-duktal grupta:0.9, periampuller duodenal grupta:1, başka türlü sınıflanamayan-ampuller grupta:1.5 olarak saptanmış ve gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır (10). Çalışmamızda ise; Adsay ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde intra-ampuller grupta (E/K:1.2) ve başka türlü sınıflanamayan ampuller grupta (E/K:2.2) erkek baskın idi. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda, periampuller duodenal grupta kadın baskın (E/K:0.7) iken, ampuller-duktal grupta ise (E/K:1.5) erkek baskın olarak izlendi. Gruplar arasında cinsiyet durumu açısından diğer çalışmaya benzer şekilde anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.317$).

Ampuller bölgenin hibrid histolojisi, bu bölgenin farklı tümörlere ev sahipliği yapmasına sebep olmaktadır. Duodenal yüzeyi örten duodenal epitelden periampuller-duodenal tümörler geliştiği; ortak safra kanalı ve ana pankreas kanalını ve barsak lümenine açıldıkları alan olan ampulla bölgesini döşeyen epitelden ise ampuller-duktal tümörlerin geliştiği öne sürülmektedir. Aynı şekilde duodenal ve duktal epitelin kesiştiği transizyonel epitelde ise intra-ampuller ve başka türlü sınıflanamayan-ampuller grup gibi daha hibrid görünümde tümörlerin görüldüğü belirtilmektedir (108). Adsay ve ark.'nın çalışmasında ampuller yerleşimine göre oluşturulan gruplar, tümörün histolojik tipi yönünden incelendiğinde; intra-ampuller grupta %75 intestinal tip adenokarsinom; ampuller-duktal grupta %86 pankreatobiliyer tip adenokarsinom; periampuller-duodenal tip grupta %75 intestinal tip adenokarsinom görülürken; başka türlü sınıflanamayan-ampuller grupta ise daha heterojen bir görünüm mevcut olup; %45 pankreatobiliyer tip adenokarsinom, %27 intestinal tip adenokarsinom, %28 diğer tümör tipleri izlenmiştir (10). Bizim çalışmamızda ise intra-ampuller grupta pankreatobiliyer tip adenokarsinom (%56.3); ampuller-duktal grupta pankreatobiliyer tip adenokarsinom (%78.6),

periampuller-duodenal grupta intestinal tip adenokarsinom (%58.3), başka türlü sınıflanamayan-ampuller grupta ise pankreatobiliyer tip adenokarsinom (%78.2) baskın idi. Ampuller-duktal, periampuller-duodenal ve başka türlü sınıflanamayan-ampuller gruplarda baskın görülen histolojik alt tipler Adsay ve ark.'nın çalışmasıyla uyumlu idi. Ancak çalışmamızda diğer çalışmadan farklı olarak intra-ampuller grupta pankreatobiliyer tip adenokarsinom baskın olarak izlendi. Bu konuda literatürde başka bir çalışma bulunmadığı için bu sonuçları değerlendirmek sağlıklı olmayabilir. Ancak, bu farklılığın tümör yerleşim bölgelerine göre yapılan alt gruplamanın, retrospektif olarak yapılmasındaki güçlükten kaynaklanabileceğini veya yaşam bölgesi/tarzıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Adsay ve ark.'nın çalışmasında dört grubun tümör çapı ortalamaları intra-ampuller grupta: 2.9 ± 1.3 cm., ampuller-duktal grupta: 1.9 ± 0.9 cm., periampuller-duodenal grupta: 4.7 ± 1.9 cm., başka türlü sınıflanamayan-ampuller grupta: 2.5 ± 1.5 cm. olarak saptanırken, tümör çapı bakımından yerleşim grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda bu çalışmayla benzer şekilde; ampuller-duktal grup en küçük çaplı tümör grubu iken, periampuller-duodenal grup en büyük çaplı grubu oluşturmakta idi. Benzer şekilde, tümör çapı ortalamaları yönünden gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0.006$).

Lenf nodu metastazı varlığına göre olgular incelendiğinde; Adsay ve ark.'nın çalışmasında en sık periampuller-duodenal grup (%50) ve başka türlü sınıflanamayan ampuller grupta (%42) lenf nodu metastazı saptanırken, lenf nodu metastazı yönünden yerleşim grupları arasında anlamlı fark izlenmemiştir (10). Bizim çalışmamızda ise en sık başka türlü sınıflanamayan-ampuller grupta (%60), ikinci sıklıkta ampuller-duktal (%50) grupta lenf nodu metastazı görülürken, periampuller-duodenal grupta lenf nodu metastazı saptanmadı. Ayrıca Adsay ve ark.'dan farklı olarak, lenf nodu metastazı bakımından ampuller yerleşim grupları arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.003$). En sık lenf nodu metastazının başka türlü sınıflanamayan ampuller grupta görülmesi, grubun büyük kısmının kötü prognozlu olduğu bilinen pankreatobiliyer tip adenokarsinomdan (%84.3) oluşması ve bu grupta çoğunlukla ileri evre (pT3) (%78.2) tümörlerin bulunması ile açıklanabilir. Periampuller-

duodenal grupta, lenf nodu metastazı görülmemesinin nedeni, çalışmamızda periampuller-duodenal grup tümörlerin çoğunluğunun iyi diferansiye (derece 1) (%66.7) ve erken evre (pT1) (%50) tümörlerden oluşması olabilir.

Adsay ve ark.'nın çalışmasında, intraampuller, periampuller-duodenal ve başka türlü sınıflanamayan-ampuller gruplarının patolojik evrelerinde; pT1/pT2 baskın iken; ampuller-duktal grupta pT3/pT4 baskınlığı dikkati çekmiş ve ampuller-duktal grup ile ileri patolojik evre arasında anlamlı ilişki görülmüştür (10). Bizim çalışmamızda ise sadece periampuller-duodenal grupta pT1/pT2 baskın iken, diğer gruplarda pT3 baskın olarak izlendi. Ayrıca diğer çalışmadan farklı olarak istatistiksel anlamlı sonuç elde edilemedi ($p=0.056$). İntra-ampuller ve başka türlü sınıflanamayan-ampuller grupta daha ileri patolojik evrede (pT3) tümörlerin görülmesi, bu gruplardaki tümörlerin ağırlıklı olarak pankreatobiliyer tip adenokarsinomlardan oluşması olabilir.

Adsay ve ark.'nın çalışmasında özellikle periampuller-duodenal grupta müsinöz komponent varlığı dikkati çekmiştir. Bizim çalışmamızda da en sık periampuller-duodenal grupta (%8.3) müsinöz komponent izlendi. En sık periampuller-duodenal grupta müsinöz komponentin görülmesinin sebebi bu grubun büyük kısmının intestinal tip adenokarsinomlardan oluşması ve bu tümör tipinin kolon adenokarsinomu ile yakın benzerliği olarak söylenebilir.

Lenf nodu tutulumu ampuller karsinomlar için en önemli bağımsız prognostik faktördür. DSÖ 2010 TNM sınıflamasında lenf nodları için; metastatik lenf nodu varlığı ya da yokluğuna göre pN durumu belirtilmiştir. Günümüze kadar yapılan çok sayıda çalışmada, mide ve kolon karsinomları gibi ampuller karsinomlarda da metastatik lenf nodu sayısının prognozda önemli olduğu ortaya konmuştur (113,114). Bu konuda Roder ve ark. tarafından yapılan çalışmada 1 ve 2 metastatik lenf nodu bulunan hastaların, 3 ve daha fazla metastatik lenf nodu olanlara göre daha iyi prognozlu olduğunu belirtilmiştir (115). Castro ve ark., 1 metastatik lenf nodu ile birden çok metastatik lenf nodu bulunan hastaları karşılaştırmış ve 1 metastatik lenf nodu bulunan hastaların prognozunun daha iyi olduğunu saptamıştır (116). Sakata ve ark.'nın çalışmasında ise 1-3 lenf nodu metastazı bulunan hastaların medyan

sağkalımı 59 ay iken, 4 ve daha fazla lenf nodu metastazı bulunan hastaların sağkalımı 29 ay olarak belirtilmiştir (89).

Literatürde metastatik lenf nodu sayısında kullanılabilecek eşik değerleri ile ilgili önerilerde bulunan çok sayıda çalışma mevcuttur. Lee ve ark., lenf nodu durumuna göre olguları 3 ve daha fazla lenf nodu metastazı olanlar ile 3'ten az lenf nodu metastazı olanlar olarak gruplandırmıştır. Bu çalışmada 3 ve daha fazla metastatik lenf nodu bulunması çok değişkenli analizde bağımsız kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir (92). Balcı ve ark., lenf nodu durumunu incelerken bizim çalışmamız ile aynı şekilde, ampuller yerleşimine göre tümörleri dört grupta sınıflandırarak analiz etmiştir. Bu çalışmada metastatik lenf nodu olmayan olgular N0, 1-2 metastazı olan olgular N1 ve 3 ve daha fazla metastazı bulunan olgular N2 olarak gruplanmıştır (77). Literatürde, ampuller yerleşim yeri için çalışmamızda kullandığımız sınıflama ile lenf nodu metastazını ilişkilendiren başka çalışmaya rastlanmaması sebebiyle, ampuller yerleşimine göre oluşturulan gruplar ile lenf nodu sayısına göre oluşturulan grupları karşılaştırabilmek için biz de çalışmamızda eşik değerlerimizi 0/ 1-2 /3 ve fazlası olarak belirledik. Balcı ve ark.'nın çalışmasında, N0 grubunda 171 (%55), N1 grubunda 82 (%26) ve N2 grubunda 60 (%19) olgu bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da 57 olgu ile en çok (%51.3) N0 izlenirken, 33 (%29.7) N1, 21 (%18.9) N2 olgusu saptandı. Balcı ve ark.'nın çalışmasında lenf nodu gruplarına yapılan sağkalım analizinde; N0 grubunun medyan sağkalımı 107.5 ay, N1 grubunun medyan sağkalımı 40 ay iken, N2 grubunun medyan sağkalımı 24.5 ay olarak saptanmıştır. N0 grubu için 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalımlar sırasıyla; %88, %76, %62; N1 grubu için %90, %55, %31.5; N2 grubu için %68, %34, %30 olarak belirtilmiştir ve gruplar arasında anlamlı fark görülmüştür (77). Bizim çalışmamızda benzer şekilde N0, N1 ve N2 grupları için medyan sağkalımları sırasıyla 56, 28, 20 ay olarak saptandı. N0, grubu için 1, 3 ve 5 yıllık sağkalımlar; %73.1, %55.5, %46.6; N1 grubu için %47.9, %29.4, %29.4; N2 grubu için %71.4, %0, %0 olarak saptandı. Metastatik lenf nodu sayısı artışı ile düşük genel sağkalım arasındaki ilişki anlamlı olarak saptandı (p=0.016).

Tümör çaplarına göre tümörleri 2 cm./2 cm. altında ile 2 cm.'nin üstünde olarak gruplandıran Kang ve ark., metastatik lenf nodu saptanmayan olguların

%44.9'unun, 1-2 metastatik lenf nodu saptanan olguların %48.2'sinin, 3 ve daha fazla metastatik lenf nodu saptanan olguların ise %64.7'sinin tümör çapını 2 cm.'den büyük olarak izlemiştir. Çalışmanın sonucunda Kang ve ark., 2 cm.'den büyük çaplı tümörlerin lenf nodu metastazı yapma olasılığının küçüklere göre daha fazla olduğunu belirtmiştir (78). Bizim çalışmamızda ise metastatik lenf nodu saptanmayan olguların %44.4'ünün, 1-2 metastatik lenf nodu saptanan olguların %37.8'inin, 3 ve daha fazla metastatik lenf nodu saptanan olguların ise %17.8'inin tümör çapı 2 cm.'den büyük olarak izlendi. Tümör çapı küçük olan tümörlerde daha fazla sayıda metastatik lenf nodu görülürken; bu durum istatistiksel anlamda kanıtlanamadı ($p=0.301$). Diğer çalışmadan farklı çıkan bu durumun sebebi; lenf nodu metastazının en sık görüldüğü başka türlü sınıflanamayan-ampuller grup ile ampuller-duktal grupta tümör çapının diğerlerine göre daha küçük çaplı olması, bu gruplardaki tümörlerin kötü prognozlu olarak bilinen pankreatobiliyer tip adenokarsinomlardan baskın olması ve ileri evre tümörlerin (pT3) daha sık görülmesi olabilir.

Çalışmamızda lenf nodu evresi ile ileri patolojik evre ($p=0.001$) ve oluşturduğumuz evre grupları (pT1/pT2), (pT3/pT4) içerisinde ileri evre grubu ($p=0.005$) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. N2 grubu olguların %90.5'i, N1 grubu olguların %75.8'i, N0 grubu olguların ise %54.4'ü pT3/pT4 tümör olarak izlendi. Kang ve ark.'nın çalışmasında 3 ve daha fazla metastatik lenf nodu saptanan olguların %80.3'ü pT3/pT4, 1-2 metastatik lenf nodu saptanan grubun %70.9'u pT3/pT4 tümör olarak belirtilirken; lenf nodu saptanmayan olguların ise %58.2'si pT1/pT2 olarak izlenmiştir. Çalışmada ileri patolojik evreye sahip tümörler ile metastatik lenf nodu sayısı artışı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Lenfovasküler ve perinöral invazyon ile lenf nodu evresi arasında literatüre benzer şekilde, istatistiksel anlamda kuvvetli bir ilişki saptandı ($p<0.0001$) (77,78).

Çalışmamızda, tümörün histolojik subtipi ile lenf nodu grupları birlikte değerlendirildiğinde; intestinal tip adenokarsinom grubunun içerisinde en sık (%69.2) N0, en az (%11.5) N2 izlenirken; pankreatobiliyer tip adenokarsinom grubunda da benzer şekilde; en sık (%43) N0, en az (%22.8) N2 görüldü. Tümör

histolojik subtipi ile lenf nodu grupları arasında anlamlı ilişki gözlenmedi ($p=0.068$) Balcı ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde intestinal tip adenokarsinomlar içerisinde; en sık (%68) N0, en az (%13) N2; pankreatobiliyer adenokarsinomlar içinde en sık (%55) N0, en az (%19) N2 izlenmiştir ancak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Ampuller yerleşimlerine göre oluşturulan gruplar ile lenf nodu evresi karşılaştırıldığında, intra-ampuller grupta en sık (%50) N0; ampuller-duktal grupta en sık (%50) N0; periampuller grubun tamamı (%100) N0, başka türlü sınıflanamayan ampuller grupta en sık (%41.8) N0 grubu izlendi. Balcı ve ark.'nın çalışmasında ise intra-ampuller (%74), ampuller-duktal (%41.6) ve başka türlü sınıflanamayan ampuller (%55) grupta en sık N0 grubu izlenirken; periampuller duodenal grupta en sık (%39) N1 görülmüştür. Periampuller-duodenal gruptaki farkın sebebi, çalışmamızda periampuller-duodenal grup tümörlerin çoğunluğunun iyi diferansiye (derece 1) (%66.7) ve erken evre (pT1) (%50) tümörlerden oluşması olabilir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bir kanser türünü sınıflamada, köken aldığı yapının ve hücrenin bilinmesi büyük önem taşır. Birbirleriyle ampuller bölge yerleşimi olarak yakın olan bölge adenokarsinomları; mide-özefagus ya da pankreas-duodenum gibi, bazen benzer morfolojiye sahip olsalar bile farklı moleküler patogeneze sahip olup, farklı klinik gidiş gösterebilmektedir. Adsay ve ark.'nın da vurguladığı gibi tümörlerin biyolojik davranışlarına, köken aldığı hücre tipi yanında farklı etki ve mutajenik faktörlere maruz kalmaları nedeniyle köken aldıkları bölgeler de etkili olabilmektedir.

- Ampuller bölge tümörleri kompleks anatomik yapısı ve hibrid histolojik özellikleri nedeniyle, değerlendirilmesi oldukça zor tümörlerdir. Ampuller bölgenin, anatomik olarak küçük bir alan olması da incelemeyi zorlaştıran sebeplerdendir. Bu tümörlerin değerlendirilmesi esnasında, klinik bulgular ve endoskopik görüntüleme yöntemleri ile birlikte dikkatli makroskopik inceleme büyük önem taşımaktadır. İnceleme sırasında tümörün ampulla yerleşimli olup çevreye infiltre görülmesi ya da pankreas, distal safra duktusu kaynaklı büyük çaplı tümörlerin de ampullaya ulaşarak bu alanı infiltre edebileceği akılda tutulmalıdır. Ayırımın büyük oranda makroskopik incelemeyle belirlenmesinden dolayı ampullar bölge tümörlerinin makroskopik inceleme ve diseksiyonun büyük bir titizlikle yapılması, anatomik yapının ortaya çıkarılarak tümörün köken aldığı bölgenin belirlenmeye çalışılması gerekmektedir. Kompleks anatomik yapıya sahip ampuller bölge tümörlerinin de köken aldığı hücre ve bölge açısından alt gruplara ayrılması hastaların prognozu ve tedavisi açısından önemli görünmektedir. Bu konuda farklı merkezlerden, geniş serilere dayanan çalışmalara ve verilere ihtiyaç vardır.

- Ampuller adenokarsinomların intestinal ve pankreatobiliyer tip olmak üzere subtiplerine ayrılması, klinikte hastaların tedavi modaliteleri açısından önem taşımaktadır. Ancak bilindiği üzere bu bölgede mikst tümörler de sık görülmektedir. Çalışmamızda en sık adenokarsinomlar izlenirken, pankreatobiliyer tip adenokarsinom, intestinal tip adenokarsinoma göre daha baskın görülmüştür.

- Lenf nodu metastazının daha sık görüldüğü pankreatobiliyer tip adenokarsinomlar, düşük genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur.

- İntestinal tip adenokarsinomlarda ise öncü lezyon varlığı pankreatobiliyer tip adenokarsinoma göre daha sık izlenmiş ve istatistiksel anlamlı sonuç elde edilmiştir.

- Ampuller tümörlerin ampuller bölgedeki yerleşimine göre; intra-ampuller, ampuller-duktal, periampuller-duodenal ve başka türlü sınıflanamayan-ampuller tip olmak üzere dört ana grupta incelenmesi; bu grupların kendi aralarında histopatolojik ve prognostik önemli farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu gruplara göre tümörlerin gruplandırılması; erken evre ve küçük çaplı tümörler için daha kolay uygulanabilirken; tümör çapı ve evresi arttıkça tümörün ampuller yerleşimini ve kökenini tespit etmek zorlaşmaktadır. Adsay ve ark.'nın çalışmasında koledokun bir prob yardımı ile belirlenmesi ve sonrasında ampullanın karşı yüzünden duodenumun açılması ilk yapılması gereken işlem olarak belirtilmektedir. Sonrasında papilla majör, ampuller orifis ve çevre duodenum mukozası değerlendirilmesi ve mümkünse fotoğraflanması önerilmektedir. Pankreatik kanalı belirleyecek diğer prob ile koledokta yer alan probtan birlikte geçecek şekilde tek bir kesit ile materyalin açılması en uygun yöntem olarak bildirilmektedir. Bu yöntemin mümkün olmadığı durumlarda koledok boyunca uzunca bir kesit ve devamında aynı hat boyunca pankreasa kesit atılması önerilmektedir.

- Çalışmamızda, ampuller-duktal ve başka türlü sınıflanamayan-ampuller grup tümörlerde, pankreatobiliyer tip adenokarsinom daha sık görülmüş ve istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca bu iki grupta lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon daha sık izlenmiş ve istatistiksel ilişki gözlenmiştir.

- Başka türlü sınıflanamayan-ampuller grup tümörler daha ileri patolojik evreye sahip olarak görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

- İntra-ampuller ve periampuller-duodenal grupta, öncü lezyon varlığı daha sık görülmüştür ve anlamlı ilişki saptanmıştır.

- Lenf nodu metastazı en sık başka türlü sınıflanamayan-ampuller grupta izlenirken, periampuller-duodenal grupta lenf nodu metastazı izlenmemiştir

ve gruplar arasında lenf nodu metastazı varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark görülmüştür.

- Ampuller-duktal ve başka türlü sınıflanamayan-ampuller grubun düşük genel sağkalım ile ilişkili olduğu izlenmiştir. Gruplar arasındaki histopatolojik ve prognostik bu farklar, ampuller bölge tümörlerinin ampulla içindeki yerleşimine göre başta makroskopik ve mikroskopik olarak dikkatle incelenmesi ile gruplara ayrılmasının önemini vurgulamaktadır.

- Lenf nodu metastazı ile ilgili DSÖ TNM evrelemede, metastatik lenf nodu sayısı ile ilgili eşik değerlerinin olmayışı lenf nodu sayısına göre olguları gruplandırma ihtiyacı doğurmuştur. Bu konuda literatürde farklı eşik değerleri ile yapılan birçok çalışma olmasına rağmen, ampuller yerleşimlerine göre (intra-ampuller, ampuller-duktal, periampuller-duodenal ve başka türlü sınıflanamayan-ampuller) oluşturulan gruplar ile lenf nodu gruplarının karşılaştırılması nadir görülmüş olup çalışmamızda bu iki grup arasındaki ilişkinin ortaya konulması hedeflenmiştir. Ampuller yerleşim grupları içerisinde; N0 grubu en sık periampuller-duodenal grupta, N1 ve N2 grubu en sık başka türlü sınıflanamayan-ampuller grupta izlenmiştir. Metastatik lenf nodu sayısı artışı, düşük genel sağkalımla ilişkili izlenirken gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmüştür. Ampuller tümörlerin lenf nodu evrelemesi ve uygun eşik değerlerinin bulunabilmesi için literatürde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

- Ampuller tümörler hem anatomik olarak karmaşık görünen yapısı hem de heterojen histolojisi sebebiyle farklı tümörlere ev sahipliği yapabilen bir bölgedir. Bu bölge tümörlerinin kökeninin anlaşılabilmesi ve komşu yapılardan kaynaklanan tümörlerden tamamen ayrımlanabilmesi kimi zaman imkansız olabilmektedir. Yapılacak daha geniş kapsamlı, genomik çalışmalar ile ampuller karsinomların, biyolojik temellerinin ve histomoleküler subgruplarının araştırılmasına ihtiyaç vardır.

ÖZET

Pankreatikoduodenektomi Materyallerinde Ampuller Bölge Karsinomlarının Anatomik Lokalizasyonlarına Göre Sınıflandırılması ve Histopatolojik Özelliklerinin Prognostik Parametreler ile Birlikte Değerlendirilmesi

Giriş: Ampuller bölge tümörleri, ampuller bölgenin anatomik ve histolojik olarak karmaşık yapısı sebebiyle tanıda zorluk yaratan tümörlerdir.

Amaç: Ampuller bölge tümörlerinin ampulla içerisindeki yerleşimleri esas alınarak ampuller yerleşimlerine göre gruplandırılması, tümörlerin histolojik parametreler ile birlikte lenf nodu metastazı sayısına göre oluşturulan gruplar ile karşılaştırılması ve bu grupların prognozlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Hastanemizde 10 yıllık süreç içerisinde yapılan pankreatikoduodenektomi materyalleri içerisinde (n=229), ampuller tümör olguları (n=111) seçilmiş ve mikroskop başında, klinik, görüntüleme ve makroskopik bulguları ile olgular, tekrar değerlendirilmiştir. Tümörler, ampuller bölge yerleşimlerine göre dört grupta ele alınarak histopatolojik özellikleri ve prognozları incelenmiştir. Ayrıca metastatik lenf nodu sayısına göre N0, N1 ve N2 olarak üç grup oluşturulmuş ve diğer parametreler ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Yüz on bir olgunun medyan yaşı 62 ± 10.49 olup; 69'u (%62.2) erkek, 42'si (%37.8) kadın; medyan sağkalımı ise 28.23 ay idi. Olguların % 14.4'ü intra-ampuller, %25.2'si ampuller-duktal, %10.8'i periampuller-duodenal ve %49.5'i başka türlü sınıflanamayan-ampuller olarak izlendi. Ampuller-duktal ve sınıflanamayan grupta pankreatobiliyer tip adenokarsinomun ($p=0.003$), perinöral ($p<0.0001$) ve lenfovasküler invazyonun ($p=0.002$) daha sık izlenmesi istatistiksel anlamlı bulunmuş ve iki grubun düşük genel sağkalım ile ilişkisi gözlenmiştir ($p=0.011$). Tümör tipi yönünden olgular incelendiğinde pankreatobiliyer tip adenokarsinom (%71.2) en sık izlenmiş olup, düşük genel sağkalım ile ilişkisi

gözlenmiştir (p=0.01). Metastatik lenf nodu sayısı ile oluşturulan gruplar incelendiğinde; %51.4 N0, %29.7 N1, %18.9 N2 olarak izlendi. Metastatik lenf nodu sayısı artışı ile perinöral (p<0.0001) ve lenfovasküler (p< 0.0001) invazyon ve ileri evre tümörlerin (p= 0.005) istatistiksel anlamlı ilişkisi izlenmiştir.

Sonuç: Ampuller kökeninden emin olunan tümörlerin ampuller bölgedeki yerleşimine göre gruplandırılması, bu grupların histopatolojik ve prognostik farklılıkları sebebi ile elzemdir.

Anahtar kelimeler: Ampuller tümörler, intra-ampuller, ampuller-duktal, periampuller-duodenal, sınıflanamayan-ampuller, lenf nodu grubu

ABSTRACT

Evaluation of the Histopathological Features of the Ampullary Region Carcinomas in Pancreaticoduodenectomy Specimens Together with Prognostic Parameters and Classification of Tumors According to Site Specific Anatomic Location

Introduction: Ampullary tumors are difficult to diagnose due to the anatomical and histological complex structure of its region.

Objectives: The aim of this study was to classify ampullary region tumors according to their localization based on their region and to compare the histologic parameters with the groups according to the number of lymph node metastases and to evaluate the prognosis of these tumors.

Materials-Methods: Ampullary tumors (n=111) were selected from pancreaticoduodenectomy materials (n=229) performed during 10 years in our hospital and the cases with clinical, imaging and macroscopic findings were reevaluated microscopically. Tumors were classified in four groups according to their anatomical localizations and their histopathologic features and prognoses were examined. In addition, three groups were established as N0, N1 and N2 according to the metastatic lymph node status and the relationship with other parameters was evaluated.

Results: 111 patients was 62 ± 10.49 ; 69 (62.2%) were male and 42 (37.8%) were female while the median survival was 28.23 months. Of the cases, 14.4% were intra-ampullary, 25.2% were ampullary-ductal, 10.8% were periampullary-duodenal and 49.5% were not otherwise specified-ampullary (NOS). Pancreatobiliary type adenocarcinoma ($p=0.003$), perineural ($p<0.0001$) and lymphovascular invasion ($p=0.002$) were more frequent in the ampullary-ductal and not otherwise specified group and two groups were associated with low overall survival ($p=0.011$). When tumor types were examined, pancreatobiliary adenocarcinoma (71.2%) was the most common and proved to be associated with low overall survival ($p=0.01$). When the

groups formed by lymph node metastasis were examined, 51.4% were N0, 29.7% N1 and 18.9% N2. Perineural ($p<0.0001$), lymphovascular ($p<0.0001$) invasion and, advanced stage tumors ($p=0.005$) were associated with an increase in the number of metastatic lymph nodes.

Conclusion: The grouping of tumors, which are sure to be the origin of the ampullary, according to their location in the ampullary region is essential because of the histopathological and prognostic differences of these groups.

Key words: Ampullary tumors, intra-ampullary, ampullary-ductal, periampullary-duodenal, not otherwise specified, lymph node groups

KAYNAKLAR

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. *J Surg Oncol*. 2009;100(7):598–605.
2. Björk J, Åkerbrant H, Iselius L, Bergman A, Engwall Y, Wahlström J, et al. Periampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: Cumulative risks and APC gene Mutations. *Gastroenterology*. 2001;121(5):1127–35.
3. Costi R, Caruana P, Sarli L, Violi V, Roncoroni L, Bordi C. Ampullary adenocarcinoma in neurofibromatosis type 1. Case report and literature review. *Mod Pathol* [Internet]. 2001;14(11):1169–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11706080>
4. Trimbath JD, Griffin C, Romans K, Giardiello FM. Attenuated familial adenomatous polyposis presenting as ampullary adenocarcinoma. *Gut*. 2003;52(6):903–4.
5. Cannon ME, Carpenter SL, Elta GH, Nostrant TT, Kochman ML, Ginsberg GG, et al. EUS compared with CT, magnetic resonance imaging, and angiography and the influence of biliary stenting on staging accuracy of ampullary neoplasms. *Gastrointest Endosc*. 1999;50(1):27–33.
6. Kubo H, Chijiwa Y, Akahoshi K, Hamada S, Matsui N, Nawata H. Pre-operative staging of ampullary tumours by endoscopic ultrasound. *Br J Radiol*. 1999;72(MAY):443–7.
7. Frierson HF. The Gross Anatomy and Histology of the Gallbladder, Extrahepatic Bile Ducts, Vaterian System, and Minor Papilla. *American Journal of Surgical Pathology*; 1989. p. 13(2):146-62.
8. Horiguchi SI, Kamisawa T. Major duodenal papilla and its normal anatomy. *Dig Surg*. 2010;27(2):90–3.
9. K. Washington, J. Berlin PB. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Ampulla of Vater. 2017;(June). Available from: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution/Folders/WebContent/pdf/cp-ampulla-17protocol-4000.pdf>
10. Adsay V, Ohike N, Tajiri T, Kim GE, Krasinskas A, Balci S, et al. Ampullary Region Carcinomas: definition and site specific classification with delineation of four clinicopathologically and prognostically distinct subsets in an analysis of 249 cases. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2012;36(11):1592–608. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000478-201211000-00002%5Cnpapers2://publication/doi/10.1097/PAS.0b013e31826399d8>
11. Albores-Saavedra J, Hruban RH, Klimstra DS, Zamboni G et al. Invasive Adenocarcinoma of the Ampullary Region. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 2010. p. 87–91.
12. Howe JR, Klimstra DS, Cordon-Cardo C, Paty PB, Park PY, Brennan MF. K-ras mutation in adenomas and carcinomas of the ampulla of Vater. *Clin Cancer Res*. 1997;3(1):129–33.
13. Takashima M, Ueki T, Nagai E, Yao T, Yamaguchi K, Tanaka M, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater associated with or without adenoma: A clinicopathologic analysis of 198 cases with reference to p53 and Ki-67 immunohistochemical expressions. *Mod Pathol*. 2000;13(12):1300–7.
14. Jordan PH, Ayala G, Rosenberg WR, Kinner BM. Treatment of ampullary villous adenomas that may harbor carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2002;6(5):770–5.
15. Kimura, Wataru Futakawa, Noriaki Yamagata, Seiichi Wada, Yoshiyuki Kuroda, Akira Muto, etsuichiro Esaki Y. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Jpn J Cancer Res*. 1994;85(2):161–6.
16. Fischer H-P, Zhou H. [Pathogenesis and histomorphology of ampullary carcinomas and their precursor lesions. Review and individual findings]. *Pathologe* [Internet]. 2003;24(3):196–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12739053>
17. Albores-Saavedra J, Henson DE KD. Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater. In:

Rosai J, Sobin LH, editors Atlas of tumour pathology Third series Fascicle 27 Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology. 2000. p. 259–316.

18. Balachandran P, Sikora SS, Kapoor S, Krishnani N, Kumar A, Saxena R, et al. Long-term survival and recurrence patterns in ampullary cancer. *Pancreas* [Internet]. 2006;32(4):390–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16670621
19. Terasawa H, Uchiyama K, Tani M, Kawai M, Tsuji T, Tabuse K, et al. Impact of Lymph Node Metastasis on Survival in Patients With Pathological T1 Carcinoma of the Ampulla of Vater. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(6):823–8.
20. Sessa F, Furlan D, Zampatti C, Carnevali I, Franzi F, Capella C. Prognostic factors for ampullary adenocarcinomas: Tumor stage, tumor histology, tumor location, immunohistochemistry and microsatellite instability. *Virchows Arch*. 2007;451(3):649–57.
21. 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 J Surg*. 2007;31(1):137–43.
22. O’Connell JB, Maggard MA, Manunga J, Tomlinson JS, Reber HA, Ko CY, et al. Survival after resection of ampullary carcinoma: A national population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(7):1820–7.
23. Hurtuk MG, Hughes C, Shoup M, Aranha G V. Does lymph node ratio impact survival in resected periampullary malignancies? *Am J Surg* [Internet]. 2009;197(3):348–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.11.010>
24. Frierson HF. Gallbladder and extrahepatic biliary tree. In: *Histology for pathologists*. 1997. p. 593–611.
25. Stelow, EB Hong, SM Frierson H. Gallbladder and extrahepatic biliary system. In: Mills SE, ed *Histology for pathologists*. 2006. p. 705–22.
26. Goff JS. The Human Sphincter of Oddi: Physiology and Pathophysiology. *Arch Intern Med*. 1988;148(12):2673–7.
27. Volkan Adsay N. Safra kesesi, ekstrahepatik safra yolları ve ampulla. In: *Diagnostic Surgical Pathology*. 2016. p. 1829–44.
28. Millbourn E. On The Excretory Ducts of the Pancreas in Man, with Special Reference to their relations to each other, to the common bile duct and to the duodenum. *Cells Tissues Organs* [Internet]. 1950;9(1–2):1–34. Available from: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000140426>
29. Suda K. Histopathology of the minor duodenal papilla. *Dig Surg*. 2010;27(2):137–9.
30. Dowdy GS, Waldron GW, Brown WG. Surgical Anatomy of the Pancreatobiliary Ductal System: Observations. *Arch Surg*. 1962;84(2):229–46.
31. Keddie NC, Taylor AW, Sykes PA. The termination of the common bile duct. *Br J Surg* [Internet]. 1974;61(8):623–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4855115>
32. Volkan Adsay N. Safra Kesesi, Ekstrahepatik Safra Yolları ve Ampulla. In: *Sternberg’s Diagnostic Surgical Pathology Türkçe*. 2016. p. 1829–32.
33. Ozdemir D, Saka B, Bagci P et al. Histology and histopathology of minor papilla (accessory ampulla): an analysis of 160 cases with emphasis on features with potential impact on daily surgical pathology practice. *Mod Pathol*. 2013;26:171A–171A.
34. Perzin KH, Bridge MF. Adenomas of the small intestine: A clinicopathologic review of 51 cases and a study of their relationship to carcinoma. *Cancer*. 1981;48(3):799–819.
35. Chappuis CW, Divincenti FC, Cohn I. Villous tumors of the duodenum. *Ann Surg*. 1989;209(5):593–9.
36. Domizio P, Talbot IC, Spigelman AD, Williams CB, Phillips RKS. Upper gastrointestinal pathology in familial adenomatous polyposis: Results from a prospective study of 102 patients. *J Clin Pathol*. 1990;43(9):738–43.

37. Noda Y, Watanabe H, Iida M, Narisawa R, Kurosaki I, Iwafuchi M, et al. Histologic follow-up of ampullary adenomas in patients with familial adenomatosis coli. *Cancer*. 1992;70(7):1847–56.
38. Matsumoto T, Iida M, Nakamura S, Hizawa K, Yao T, Tsuneyoshi M, et al. Natural history of ampullary adenoma in familial adenomatous polyposis: Reconfirmation of benign nature during extended surveillance. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(6):1557–62.
39. Ferrell LD, Beckstead J. Paneth-like cells in an adenoma and adenocarcinoma in the ampulla of Vater. *Arch Pathol Lab Med*. 1991;115(9):956–8.
40. Furukawa T, Klöppel G, Volkan Adsay N, Albores-Saavedra J, Fukushima N, Horii A, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: A consensus study. *Virchows Arch*. 2005;447(5):794–9.
41. Klimstra DS. Cystic, mucin-producing neoplasms of the pancreas: the distinguishing features of mucinous cystic neoplasms and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Semin Diagn Pathol*. 2005;22(4):318–29.
42. Neoplasms IP. Minimally Invasive Intraductal Papillary-mucinous Carcinoma of the Pancreas : Clinicopathologic Study. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(2).
43. Katabi N, Klimstra DS. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Clinical and pathological features and diagnostic approach. *J Clin Pathol*. 2008;61(12):1303–13.
44. Kimura W, Ohtsubo K. Incidence, sites of origin, and immunohistochemical and histochemical characteristics of atypical epithelium and minute carcinoma of the papilla of vater. *Cancer*. 1988;61(7):1394–402.
45. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site. 2009.
46. 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. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(1):67–71.
47. Saka B, Tajiri T ON et al. Clinicopathologic comparison of ampullary versus pancreatic carcinoma: preinvasive component, size of invasion, stage, resectability and histologic phenotype are the factors for the significantly favorable outcome of ampullary carcinoma. *Mod Pathol*. 2013;26:429A.
48. Edge SB, Compton CC. The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471–4.
49. Jang KT, Balci S BP et al. Mucinous carcinoma of the ampulla: clinicopathologic analysis of 33 cases (abstract). *Mod Pathol*. 2014;27:450A.
50. Yoshikawa D, Ojima H, Iwasaki M, Hiraoka N, Kosuge T, Kasai S, et al. Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 2008;98(2):418–25.
51. Khayyata S, Basturk O, Adsay N V. Invasive micropapillary carcinomas of the ampullo-pancreatobiliary region and their association with tumor-infiltrating neutrophils. *Mod Pathol*. 2005;18(11):1504–11.
52. Yamaguchi K, Enjoji M, Kitamura K. Endoscopic biopsy has limited accuracy in diagnosis of ampullary tumors. *Gastrointest Endosc*. 1990;36(6):588–92.
53. Maxwell P, Davis RI, Sloan JM. CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) IN BENIGN A N D MALIGNANT EPITHELIUM OF THE GALL BLADDER , EXTRAHEPATIC BILE DUCTS , AND AMPULLA OF VATER. 1993;170(1 993):73–6.
54. Duval J V., Savas L, Banner BF. Expression of cytokeratins 7 and 20 in carcinomas of the extrahepatic biliary tract, pancreas, and gallbladder. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(8):1196–200.
55. Goldstein NS, Bassi D. Cytokeratins 7, 17, and 20 reactivity in pancreatic and ampulla of vater adenocarcinomas: Percentage of positivity and distribution is affected by the cut-point threshold. *Am J Clin Pathol*. 2001;115(5):695–702.

56. 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. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(3):359–67.
57. McCarthy DM, Hruban RH, Argani P, Howe JR, Conlon KC, Brennan MF, et al. Role of the DPC4 tumor suppressor gene in adenocarcinoma of the ampulla of Vater: Analysis of 140 cases. *Mod Pathol.* 2003;16(3):272–8.
58. Wang Haidong, Wang Jianwei, Li Guizhong, Liu Ning, He Feng ML. Ampullary Tumor Caused by Metastatic Renal Cell Carcinoma and Literature Review. *Urol J.* 1991;36(3):1504–7.
59. GARDINER GW, LAJOIE G, KEITH R. Hepatoid adenocarcinoma of the papilla of Vater. *Histopathology.* 1992;20(6):541–4.
60. Sato Y, Tominaga H, Tangoku A, Hamanaka Y, Yamashita Y ST. Alpha-fetoprotein-producing cancer of the ampulla of Vater. *Hepatogastroenterology.* 1992;39:566–9.
61. Albores-Saavedra J, Murakata L, Krueger JE, Henson DE. Noninvasive and minimally invasive papillary carcinomas of the extrahepatic bile ducts. *Cancer.* 2000;89(3):508–15.
62. Hoang MP, Murakata LA, Katabi N, Henson DE, Albores-Saavedra J. Invasive papillary carcinomas of the extrahepatic bile ducts: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 13 cases. *Mod Pathol.* 2002;15(12):1251–8.
63. Albores-Saavedra J, Tuck M, McLaren BK, Carrick KS H DE. Papillary carcinomas of the gallbladder: analysis of noninvasive and invasive types. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(7):905–9.
64. Eriguchi N, Aoyagi S, Jimi A. Signet-ring cell carcinoma of the ampulla of Vater: Report of a case. *Surg Today.* 2003;33(6):467–9.
65. Bloomston M, Walker M FW. Radical resection in signet ring carcinoma of the ampulla of Vater: report of an 11-year survivor. *Am J Surg.* 2006;72(2):193–5.
66. Akatsu T, Aiura K, Takahashi S, Kameyama K, Kitajima M, Kitagawa Y. Signet-ring cell carcinoma of the ampulla of Vater: Report of a case. *Surg Today.* 2007;37(12):1110–4.
67. Molberg KH, Heffess C, Delgado R, Albores-Saavedra J. Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells of the pancreas and periampullary region. *Cancer.* 1998;82(7):1279–87.
68. Kijima H, Takeshita T, Suzuki H, Tanahashi T, Suto A, Izumika H, et al. Carcinosarcoma of the ampulla of vater: a case report with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Am J Gastroenterol [Internet].* 1999;94(10):3055–9. Available from: <http://www.nature.com/doi/finder/10.1111/j.1572-0241.1999.01461.x>
69. Westra WH, Sturm P, Drillenburger P, Choti MA, Klimstra DS, Albores-Saavedra J, Montag A, Offerhaus GJ HR. K-ras oncogene mutations in osteoclast-like giant cell tumors of the pancreas and liver: genetic evidence to support origin from the duct epithelium. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(10):1247–54.
70. Albores-Saavedra, Jorge MD, Grider, Douglas J. MD, Wu, Jianhua MD, Henson, Donald E. MD, Goodman ZDM. Giant Cell Tumor of the Extrahepatic Biliary Tree: A Clinicopathologic Study of 4 Cases and Comparison With Anaplastic Spindle and Giant Cell Carcinoma With Osteoclast-Like Giant Cells. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(4):495–500.
71. Gonzalez RS, Bagci P, Kong KT et al. Distal common bile duct adenocarcinoma: analysis of 47 cases and comparison with pancreatic and ampullary ductal carcinomas [abstract]. *Mod Pathol.* 2012;25:443A.
72. Saka B, Bagci P, Krasinskas A et al. Duodenal carcinomas of non-ampullary origin are significantly more aggressive than ampullary carcinomas [abstract]. *Mod Pathol.* 2013;26:176A–177A.
73. Chang DK, Jamieson NB, Johns AL, Scarlett CJ, Pajic M, Chou A, et al. Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of vater. *J Clin Oncol.* 2013;31(10):1348–56.
74. Westgaard A, Pomianowska E, Clausen OPF, Gladhaug IP. Intestinal-type and pancreatobiliary-type adenocarcinomas: How does ampullary carcinoma differ from other periampullary malignancies? *Ann Surg Oncol.*

2013;20(2):430–9.

75. Morini S, Perrone G, Borzomati D, Vincenzi B, Rabitti C, Righi D, et al. Carcinoma of the Ampulla of Vater. *Pancreas* [Internet]. 2013;42(1):60–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889982>0Ahttp://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006676-201301000-00011
76. Overman MJ, Zhang J, Kopetz S, Davies M, Zhi-Qin J, Stemke-Hale K, et al. Gene Expression Profiling of Ampullary Carcinomas Classifies Ampullary Carcinomas into Biliary-Like and Intestinal-Like Subtypes That Are Prognostic of Outcome. *PLoS One*. 2013;8(6):4–13.
77. Balci S, Basturk O, Saka B, Bagci P, Postlewait LM, Tajiri T, et al. Substaging Nodal Status in Ampullary Carcinomas has Significant Prognostic Value: Proposed Revised Staging Based on an Analysis of 313 Well-Characterized Cases. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(13):4392–401.
78. Kang HJ, Eo SH, Kim SC, Park KM, Lee YJ, Lee SK, et al. Increased number of metastatic lymph nodes in adenocarcinoma of the ampulla of Vater as a prognostic factor: A proposal of new nodal classification. *Surg (United States)* [Internet]. 2014;155(1):74–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2013.08.004>
79. Schueneman A, Goggins M, Ensor J, Saka B, Neishaboori N, Lee S, et al. Validation of histomolecular classification utilizing histological subtype, MUC1, and CDX2 for prognostication of resected ampullary adenocarcinoma. *Br J Cancer* [Internet]. 2015;113(1):64–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2015.172>
80. 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. *J Surg Oncol*. 2009;100(1):19–24.
81. Ang DC, Shia J, Tang LH, Katabi N, Klimstra DS. The utility of immunohistochemistry in subtyping adenocarcinoma of the ampulla of vater. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(10):1371–9.
82. Colussi O, Voron T, Pozet A, Hammel P, Sauvanet A, Bachet JB, et al. Prognostic score for recurrence after Whipple's pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinomas; Results of an AGEO retrospective multicenter cohort. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(4):520–6.
83. Okano K, Oshima M, Yachida S, Kushida Y, Kato K, Kamada H, et al. Factors predicting survival and pathological subtype in patients with ampullary adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2014;110(2):156–62.
84. Howe JR, Klimstra DS, Moccia RD, Conlon KC, Brennan MF. Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. *Ann Surg*. 1998;228(1):87–94.
85. Beger HG, Treitschke F, Gansauge F, Harada N, Hiki N MT. Tumor of the ampulla of Vater. *Arch Surg*. 1999;134(5):526–32.
86. 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. *Ann Surg*. 2005;242(1):92–100.
87. Yun SP, Seo H II. Prognostic impact of immunohistochemical expression of CK7 and CK20 in curatively resected ampulla of Vater cancer. *BMC Gastroenterol*. 2015;15(1):1–7.
88. He J, Ahuja N, Makary MA, Cameron JL, Eckhauser FE, Choti MA, et al. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: Trends over three decades. *Hpb*. 2014;16(1):83–90.
89. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Yokoyama N, Sakata E, Akazawa K, et al. Number of positive lymph nodes independently affects long-term survival after resection in patients with ampullary carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(3):346–51.
90. Shroff S, Overman MJ, Rashid A, Shroff RT, Wang H, Chatterjee D, et al. The Expression of PTEN Is Associated With Improved Prognosis in Patients With Ampullary Adenocarcinoma After Pancreaticoduodenectomy. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(11):1619–26.
91. 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 J Surg*. 2011;35(9):2118–24.

92. Lee JH, Lee KG, Ha TK, Jun YJ, Paik SS, Park HK LK. Pattern analysis of lymph node metastasis and the prognostic importance of number of metastatic nodes in ampullary adenocarcinoma. *Am Surg*. 2011;77(3):322–9.
93. Choi SB, Kim WB, Song TJ, Suh SO, Kim YC, Choi SY. Surgical outcomes and prognostic factors for ampulla of vater cancer. *Scand J Surg*. 2011;100(2):92–8.
94. Sommerville C a M, Limongelli P, Pai M, Ahmad R, Stamp G, Habib N a, et al. Survival analysis after pancreatic resection for ampullary and pancreatic head carcinoma: an analysis of clinicopathological factors. *J Surg Oncol* [Internet]. 2009;100(8):651–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19722229>
95. Showalter TN, Zhan T, Anne PR, Chervoneva I, Mitchell EP, Yeo CJ, et al. The Influence of Prognostic Factors and Adjuvant Chemoradiation on Survival After Pancreaticoduodenectomy for Ampullary Carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(8):1411–6.
96. Barauskas G, Gulbinas A, Pranys D, Dambrauskas Z, Pundzius J. Tumor-related factors and patient's age influence survival after resection for ampullary adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(4):423–8.
97. Sudo T, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Ohge H, et al. Prognostic impact of perineural invasion following pancreatoduodenectomy with lymphadenectomy for ampullary carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2008;53(8):2281–6.
98. Chen J, Cai S DJ. Predictors of recurrence after pancreaticoduodenectomy for carcinoma of the ampulla of Vater. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2012;32(9):1242–4.
99. Kim WS, Choi DW, Choi SH, Heo JS, You D Do, Lee HG. Clinical significance of pathologic subtype in curatively resected ampulla of vater cancer. *J Surg Oncol*. 2012;105(3):266–72.
100. Kohler I, Jacob D, Budzies J, Lehmann A, Weichert W, Schulz S, et al. Phenotypic and Genotypic Characterization of Carcinomas of the Papilla of Vater Has Prognostic and Putative Therapeutic Implications. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2011;135(2):202–11. Available from: <https://academic.oup.com/ajcp/article-lookup/doi/10.1309/AJCPCTCUQSYI89YT>
101. de Paiva Haddad LB, Patzina RA, Penteado S, Montagnini AL, da Cunha JEM, Machado MCC, et al. Lymph node involvement and not the histopathologic subtype is correlated with outcome after resection of adenocarcinoma of the ampulla of vater. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(4):719–28.
102. Reid MD, Balci S, Ohike N, Xue Y, Kim GE, Tajiri T, et al. Ampullary carcinoma is often of mixed or hybrid histologic type: An analysis of reproducibility and clinical relevance of classification as pancreatobiliary versus intestinal in 232 cases. *Mod Pathol* [Internet]. 2016;29(12):1575–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2016.124>
103. Zhou H, Schaefer N, Wolff M, Fischer HP. Carcinoma of the ampulla of vater: Comparative histologic/immunohistochemical classification and follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(7):875–82.
104. Farid SG, Falk GA, Joyce D, Chalikonda S, Walsh RM, Smith AM, et al. Prognostic value of the lymph node ratio after resection of periampullary carcinomas. *Hpb*. 2014;16(6):582–91.
105. 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;8:1–11.
106. Carter JT, Grenert JP, Rubenstein L, Stewart L, Way LW. Tumors of the Ampulla of Vater: Histopathologic Classification and Predictors of Survival. *J Am Coll Surg*. 2008;207(2):210–8.
107. Xue Y, Reid MD, Balci S, Quigley B, Muraki T, Memis B, et al. Immunohistochemical Classification of Ampullary Carcinomas Critical Reappraisal Fails to Confirm Prognostic Relevance for Recently Proposed Panels, and Highlights MUC5AC as a Strong Prognosticator. 2017;41(7):865–76.
108. Ohike N, Kim GE, Tajiri T, Krasinskas A, Basturk O, Coban I, et al. Intra-ampullary papillary-tubular neoplasm (IAPN): Characterization of tumoral intraepithelial neoplasia occurring within the ampulla: A clinicopathologic analysis of 82 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(12):1731–48.
109. Roh YH, Kim YH, Lee HW, Kim SJ, Roh MS, Jeong JS JG. The clinicopathologic and immunohistochemical

characteristics of ampulla of Vater carcinoma: the intestinal type is associated with a better prognosis. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(78):1641–4.

110. Kimura W, Futakawa N, Zhao B. Neoplastic diseases of the papilla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004;11(4):223–31.
111. K. T. Carcinoma in the region of the duodenal papilla. A histopathologic study (author's transl). *Fukuoka Igaku Zasshi*. 1977;68(1):20–44.
112. Cubilla AL FP. Surgical pathology aspects of cancer of the ampulla-head-of-pancreas region. *Monogr Pathol*. 1980;21:67–81.
113. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, et al. The number of metastatic lymph nodes: A promising prognostic determinant for gastric carcinoma in the latest edition of the TNM classification. *J Am Coll Surg*. 1998;187(6):597–603.
114. Tang R, Wang JY, Chen JS, Chang-Chien CR, Tang S, Lin SE, You YT, Hsu KC, Ho YS FH. Survival impact of lymph node metastasis in TNM stage III carcinoma of the colon and rectum. *J Am Coll Surg*. 1995;180(6):705–12.
115. Jürgen D. Roder, Paul Magnus Schneider +1 author Joerg Ruediger Siewert. Number of lymph node metastases is significantly associated with survival in patients with radically resected carcinoma of the ampulla of Vater. *Br J Surg*. 1995;82(12):1693–6.
116. De Castro SMM, Van Heek NT, Kuhlmann KFD, Busch ORC, Offerhaus GJA, Van Gulik TM, et al. Surgical management of neoplasms of the ampulla of Vater: Local resection or pancreatoduodenectomy and prognostic factors for survival. *Surgery*. 2004;136(5):994–1002.